

หน้าที่ของ C-reactive protein ในกระบวนการอักเสบของโรคบางชนิดในสัตว์เลี้ยง

ณภัทร ร่วมรังษี^{1*}, กรกฎ งานวงศ์พานิชย์¹

¹ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ด.แม่เหียะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100

บทคัดย่อ C-Reactive Protein หรือ CRP เป็นโปรตีนที่สามารถตรวจได้จากเลือด อยู่ในกลุ่ม Acute phase protein หรือ APP ซึ่งถูกสร้างจากตับเพื่อตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกาย เมื่อเกิดการอักเสบขึ้นในร่างกาย จะมีการหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) ออกมาหลายชนิดและสารไซโตไคน์เหล่านั้นจะทำหน้าที่เป็นสื่อกลาง ในการกระตุ้นส่วนต่างๆ ของร่างกายให้มีการตอบสนองต่อการอักเสบ ระดับ CRP ในเลือดสามารถใช้ในการบ่งบอก ความรุนแรงของการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในร่างกายได้ นอกจากนี้ยังใช้ในการคาดการณ์การเกิดโรคบางชนิดโดยเฉพาะ โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) และโรคเบาหวาน CRP จึงเป็นสารบ่งชี้ที่นิยมใช้ในการตรวจ และดูแลแนวโน้มของระดับความเข้มข้นในเลือดเพื่อใช้ในการประเมินสภาพร่างกายและการดำเนินไปของโรค

เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2558; 13(1): 3-12

คำสำคัญ: C-Reactive Protein, การอักเสบ, สารบ่งชี้ทางชีวภาพ, ระบบภูมิคุ้มกัน

ติดต่อสำเนาบทความได้ที่ : ณภัทร ร่วมรังษี ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50100 E-mail address: kuroba_asuka@hotmail.com วันที่ได้รับบทความ 24 ธันวาคม 2557

บทนำ

การตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคของสัตว์เลี้ยง มีความก้าวหน้ามากขึ้น มีการนำเทคโนโลยีต่าง ๆ มาช่วย ในการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคและการรักษาโรค เพื่อให้สัตว์เลี้ยงมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีอายุที่ยืนยาวมากขึ้น เมื่อเกิดสัตว์เลี้ยงป่วย สิ่งที่สำคัญคือการตรวจเพื่อรับรู้ถึง สภาพร่างกายของสัตว์เลี้ยงในขณะนั้นว่าอยู่ในสภาพอย่างไร ต้องการการแก้ไขหรือการรักษาโดยมุ่งไปที่จุดใดเป็นหลัก การตรวจที่กล่าวถึงในที่นี้คือนับตั้งแต่การดูลักษณะภายนอก ดูพฤติกรรมของสัตว์ที่เปลี่ยนแปลงไป การตรวจทาง กายภาพรวมถึงการตรวจด้วยเครื่องมือ เนื่องด้วยข้อจำกัด

ในการตรวจทางกายภาพ การใช้เครื่องมือในการตรวจ วินิจฉัยโรคจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น การเลือกใช้เครื่องมือ ในการวินิจฉัยนั้นขึ้นอยู่กับการพิจารณาของสัตวแพทย์ ซึ่งสัตวแพทย์แต่ละท่านอาจมีความคิดเห็นหรือแนวทาง ในการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษาแตกต่างกันไปบ้าง แต่ยังคงต้องอยู่บนพื้นฐานความรู้ที่ถูกต้องตามหลักการ จากการที่ผู้เขียนได้มีโอกาสได้ไปฝึกงานระยะสั้น ที่ประเทศญี่ปุ่น พบว่าโรงพยาบาลสัตว์ในประเทศญี่ปุ่น ที่ผู้เขียนได้มีโอกาสไปฝึกงานนั้นให้ความสำคัญกับการตรวจเลือดอย่างมาก ทั้งตรวจเพื่อเป็นข้อมูลสำคัญ ในการวินิจฉัย ตรวจเพื่อติดตามการรักษา ตรวจเพื่อ

ความรุนแรงและความเป็นไปของโรค และการตรวจเพื่อวัตถุประสงค์อื่น อย่างไรก็ตามสิ่งหนึ่งที่ผู้เขียนพบว่า สัตวแพทย์ของทางโรงพยาบาลให้ความสำคัญอย่างมากคือ ค่า C-Reactive Protein หรือ CRP ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว ประเทศไทยมีการใช้ค่า CRP ในการตรวจวินิจฉัยน้อยกว่า อย่างเห็นได้ชัด และการตรวจค่า CRP ยังไม่เป็นที่รู้จักมากพอ ผู้เขียนจึงมีความสนใจและต้องการเขียนบทความปริทัศน์นี้ขึ้นมา เพื่อบอกเล่าถึงความสำคัญและความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ CRP เพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคในสัตว์เลี้ยง

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการอักเสบ (Immune Response to the Inflammation)

เมื่อเกิดการอักเสบขึ้นในร่างกาย เซลล์ที่ถูกทำลาย (target cell) และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จะมีการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ หนึ่งในสารที่มีความสำคัญคือ Acute phase protein หรือ APP ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับในเลือดเมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะการอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute inflammation) หรือภาวะติดเชื้อ (infection) เป็นโปรตีนที่ระดับสร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการอักเสบ เมื่อเกิดการอักเสบในร่างกาย จะมีการหลั่งสารไซโตไคน์ เช่น interleukin-1beta (IL-1 β) interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) จาก macrophage และ monocyte ซึ่งไซโตไคน์เหล่านั้นจะไปกระตุ้นการสร้าง APP (Peisajovich et al., 2008: 379-390) (Peisajovich, Marnell, Mold, & Du Clos, 2008)

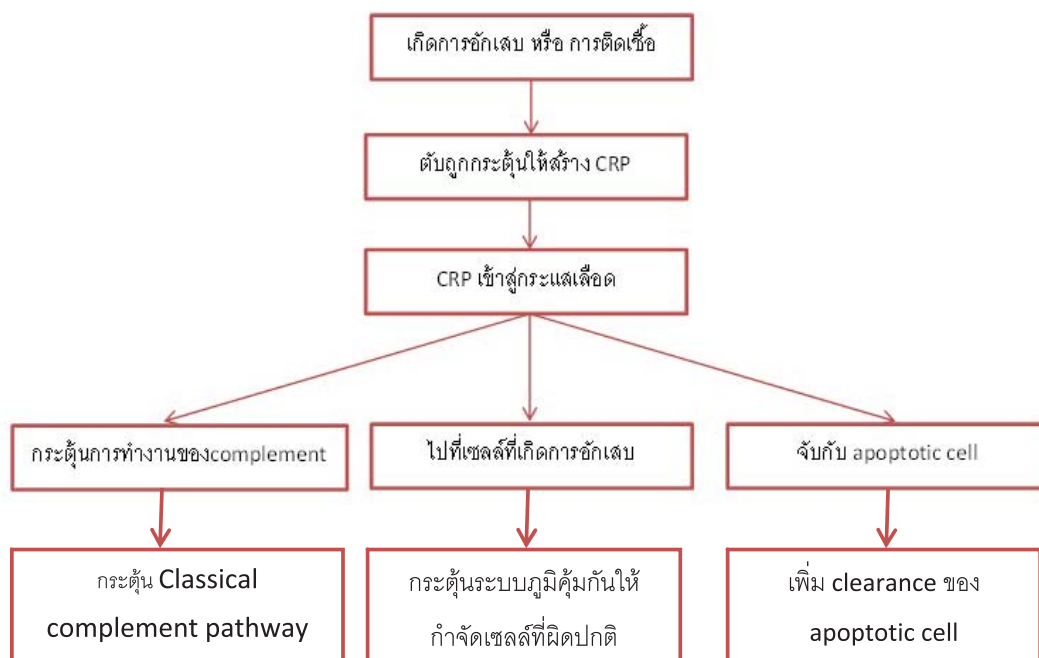
Acute phase protein

Acute phase protein ที่ใช้ในการประเมินการอักเสบในร่างกายมีหลายชนิด เช่น Erythrocyte sedimentation rate (ESR) C-reactive protein (CRP) Haptoglobin (Hp) Ceruloplasmin (Cp) Serum amyloid A (SAA) α -1 acid glycoprotein และ

Fibrinogen เป็นต้น ในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับตัวชี้วัดระดับการอักเสบในยุคแรก ๆ จะให้ความสำคัญกับค่า ESR ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกระยะทางเป็นมิลลิเมตรที่เม็ดเลือดแดงตกตะกอนลงมาอยู่ที่ก้นหลอดแก้ว ในเวลา 1 ชั่วโมง กล่าวคือ เมื่อมีการอักเสบในร่างกาย ดับจะสร้างสาร เช่น Fibrinogen ที่มีผลทำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการเกาะติดกันได้ง่าย สารดังกล่าวจะทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะตัวและตกตะกอนอยู่ที่ก้นหลอด เลือดจะมีการแยกชั้นเป็นส่วนของเลือดและส่วนของซีรัม (Serum) เมื่อเจาะเลือดใส่ในหลอดที่บรรจุสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดแล้วตั้งทิ้งไว้ระยะเวลาหนึ่ง ค่าของ ESR ที่สูงบ่งบอกกว่ามีการอักเสบมาก แต่จากการศึกษาหลายครั้งพบว่าค่า ESR มีความแปรปรวนและจะเปลี่ยนแปลงไปตามปัจจัยบางอย่าง เช่น อายุ เพศ (ค่าปกติในเพศชายจะน้อยกว่า 20 mm ต่อชั่วโมง และค่าปกติในเพศหญิงจะน้อยกว่า 30 mm ต่อชั่วโมง) การใช้ยา และโรคประจำตัวบางอย่าง ทำให้มีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพตัวอื่น ซึ่งภายหลังมีการค้นพบว่า ค่า CRP เป็นตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพมากกว่า ไม่ขึ้นอยู่กับเพศ ไม่เปลี่ยนแปลงค่าในภาวะชืด ภาวะที่มีระดับโกลบูลินในเลือดสูง (hyperglobulinemia) การตั้งครรภ์ (ซึ่งESRจะเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยดังกล่าว) การวัดค่า CRP จึงเป็นที่นิยมมากกว่า (Sribundhita, 2008) อย่างไรก็ตามในงานวิจัยบางงานระบุว่าถึงแม้ว่า CRP จะดีกว่า ESR แต่ทั้ง CRP และ ESR สามารถใช้เป็น screening test ได้ทั้งคู่ (Osei-Bimphong, Meek, & Lewis, 2007)

คุณลักษณะและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ CRP (Characteristic and immune response of CRP)

CRP ถูกสร้างจากตับหลังถูกกระตุ้นด้วย IL-6 และ IL-1 β ที่สร้างจาก macrophage เมื่อเกิดการอักเสบขึ้น (รูปที่ 1) CRP จะเพิ่มระดับอย่างรวดเร็วภายใน 6-10 ชั่วโมง เพิ่มถึงระดับสูงสุดใน 24-72 ชั่วโมง และลดลงสู่ภาวะปกติในเวลา 1 สัปดาห์ (ค่าครึ่งชีวิตของ CRP (half-life) คือ 18 ชั่วโมง) ค่าปกติของ CRP ในมนุษย์คือน้อยกว่า 10 mg/L



รูปที่ 1 แสดงการทำงานของ CRP จากการถูกกระตุ้นโดยการอักเสบหรือการติดเชื้อ

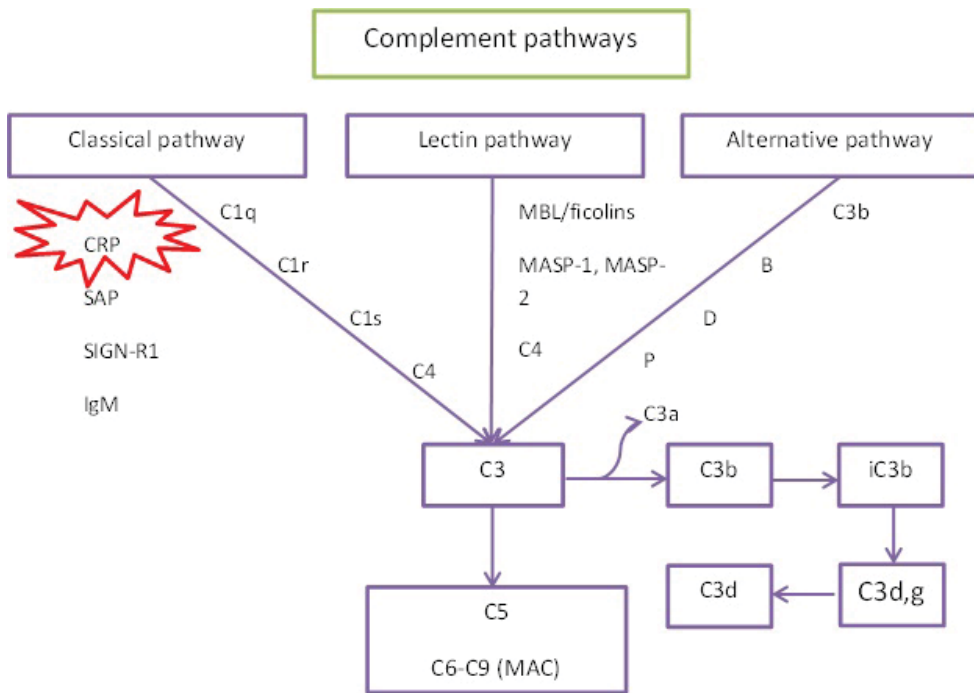
และจะมีค่าเพิ่มขึ้นหากติดเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรงหรือในกรณีแผลไหม้ (burn) ซึ่งค่า CRP อาจจะมากกว่า 200 mg/L ได้ ในห้องปฏิบัติการจะวัดค่า CRP ได้ในช่วง 10-1,000 mg/L แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาการวัดแบบความไวสูงหรือที่เรียกว่า high sensitivity CRP (hs-CRP) สามารถวัดได้ต่ำสุดถึง 0.3 mg/L ซึ่งมีประโยชน์ในการนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยค่า CRP จะต่ำกว่า 1.0 ในกรณีที่มีความเสี่ยงต่ำ ค่า CRP จะอยู่ในช่วง 1.0-3.0 ในกรณีที่มีความเสี่ยงปานกลาง และถ้ามากกว่า 3.0 ถือว่ามีความเสี่ยงสูง ถึงแม้ว่าการตรวจ CRP จะมีความไวและความจำเพาะมาก แต่มีข้อจำกัดคือ ค่า CRP อาจสูงขึ้นจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากการอักเสบและการติดเชื้อได้ เช่น การผ่าตัด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ระดับ CRP ที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตหรือเนื้อเยื่อ (sepsis) แต่ยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนในการใช้ระดับ CRP ในการวินิจฉัยภาวะ sepsis ปัจจุบันนิยมใช้ค่า CRP

ในการติดตามผลการรักษาและพิจารณาหยุดใช้ยาปฏิชีวนะ สิ่งสำคัญนอกเหนือจากระดับของ CRP ในกระแสโลหิตคือ การเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP ในกระแสโลหิตเมื่อเวลาผ่านไป ดังนั้นควรมีการตรวจค่า CRP ซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้งหลังการตรวจครั้งแรกเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ และเนื่องจากค่า CRP เป็นค่าเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในหลักชั่วโมง จึงสามารถตรวจซ้ำได้ในวันถัดไปหลังจากการตรวจครั้งแรกได้ (Smith & Lipworth, 1995)

การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของ CRP เกี่ยวข้องกับสาร Phosphocholine หรือ PC ที่อยู่บนผิวเซลล์ เมื่อจับกับ CRP จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (Complement activation) แบบ classical pathway (รูปที่ 2) ผ่าน C1q complex โดย CRP จะมีข้อจำกัดคือส่งผลต่อแค่ C1 ถึง C4 และมีผลต่อ C5 ถึง C9 เล็กน้อย ผลจากการกระตุ้นจะทำให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถกำจัดเซลล์นั้นออกจากร่างกายได้โดยเซลล์จะถูก phagocytic cell จับกินและกำจัดต่อไป (Sjowall et al., 2006) Phosphocholine

จะกระจายอยู่ใน teichoic acids capsular carbohydrate และ lipopolysaccharides ของแบคทีเรียและจุลชีพอื่น ๆ โดย CRP ต้องอาศัยแคลเซียมในการจับกับ PC ซึ่งปกติไม่ได้ปรากฏบนผิวเซลล์ปกติ แต่จะปรากฏเมื่อเกิดความเสียหายของเซลล์จากการที่มีคอมพลีเมนต์มาเกาะจาก phospholipase และจากกระบวนการ apoptosis เมื่อเซลล์เกิดความเสียหายจะมีการเกิด phospholipid flip-flop หรือแลกเปลี่ยน phospholipid ระหว่างผิวเซลล์ชั้นนอกและชั้นใน ทำให้ phosphatidylserine และ

phosphatidylethanolamine ซึ่งปกติจะปรากฏที่ผิวเซลล์ชั้นในไปปรากฏอยู่ชั้นนอกแทน การเปลี่ยนแปลงนี้ จะทำให้ phospholipid มีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) มากขึ้น โดย phospholipase A2 จะหลั่งสาร lysophospholipid เช่น lysolecithin การปรากฏของสาร lysolecithin ที่ชั้นนอกจะทำให้ CRP มาจับกับส่วน polar-head ของ PC ตรงบริเวณผิวเซลล์ (Mold & Du Clos, 1999)



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งที่ CRP ทำปฏิกิริยาใน complement pathway (modified from : Rutemark, C ; 2011)

มีงานวิจัยที่ระบุว่า CRP สามารถช่วยลดและป้องกันการเกิดภาวะ autoimmunity ได้ โดยการจับกับ nuclear antigen ซึ่งเป็น auto-antigen CRP สามารถจับกับ D protein ของ Smith antigen (Sm antigen) และ 70kDa protein ของ small nuclear ribonucleoproteins antigen (snRNPS antigen) ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักของ autoantibodies ในผู้ป่วย

โรคภูมิแพ้ (Systemic lupus erythematosus หรือ SLE) นอกจากความสามารถในการจับกับ nuclear antigen แล้ว CRP ยังมีความสามารถในการเพิ่ม clearance ของ apoptotic cell ได้มากเช่นกัน (Mold et al., 1999) นอกจากนี้จะมีศักยภาพในการจับและกระตุ้น complement pathway การป้องกันการเกิดภาวะ autoimmunity ได้แล้ว CRP ยังมีอีกศักยภาพที่ตีพอกัน

คือความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อ ภาวะ autoimmunity ทำให้มีความบกพร่องของการกำจัด apoptotic cell และ necrotic cell ความบกพร่องทางพันธุกรรมในการสร้างองค์ประกอบของ complement C1 หรือ C4 มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการพัฒนาโรคของ SLE-like disease องค์ประกอบเหล่านั้นจำเป็นสำหรับการทำงานของคอมพลีเมนต์ ซึ่งถูกกระตุ้นโดยตรงจาก apoptotic cell เช่นเดียวกับการทำงานของ complement ที่ถูกกระตุ้นจาก immunoglobulin M (IgM) serum amyloid P component (SAP) และ CRP ใน classic complement pathway (Sjowall et al., 2006) CRP อาศัยแคลเซียมในการจับกับผิวเซลล์ของ apoptotic cell ทำให้เกิด opsonization คือ การที่คอมพลีเมนต์ คลุมอยู่บนเซลล์เป้าหมายหรือเกิดการจับกัน (immune complex) และการจับกินเซลล์ (phagocytosis) โดย macrophage และกระตุ้นการทำงานของ anti-inflammatory cytokines เช่น Transforming growth factor-beta ($TGF-\beta$) อย่างไรก็ตาม เมื่อเกิดความบกพร่องของ classical complement pathway และ CRP จะทำให้มีความบกพร่องในการควบคุม apoptotic cell นำไปสู่ภาวะ autoimmunity ได้ (Mold et al., 1999)

ความสัมพันธ์ระหว่าง CRP และโรคต่างๆ ในมนุษย์ (Correlation between CRP and some disease in human)

ประเด็นที่เกี่ยวกับ CRP ที่มีความน่าสนใจและมีการศึกษากันอย่างแพร่หลายคือ CRP มีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยทั่วไปแล้วผู้คนมักให้ความสำคัญกับระดับของคอเลสเตอรอลในเลือด (blood cholesterol level) ทั้งที่ในความเป็นจริงภาวะหัวใจล้มเหลวกว่าครึ่งเกิดขึ้นในคนที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดในระดับปกติ ก่อนหน้านี้นี้มีการศึกษาระดับไขมันชนิดไม่ดีหรือ Low-density lipoprotein (LDL) ซึ่ง

คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จึงมีการตรวจวัดระดับ LDL ในเลือดและรักษาสมดุลไม่ให้เกิน 130 mg/L เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดโรค แต่ในงานวิจัยในระยะต่อมาระบุว่าในคนที่มี LDL ต่ำ แต่มีค่า hs-CRP และ serum amyloid สูงก็สามารถเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้เช่นกัน จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับ risk predictor หรือสารที่ใช้ในการคาดการณ์ความเสี่ยงที่จะเกิดโรคนั้น ๆ และพบว่า hs-CRP เป็น risk predictor ที่ดีและมีประสิทธิภาพตัวหนึ่ง ไม่เพียงแค่นั้นในภาวะหัวใจล้มเหลวเท่านั้น แต่รวมถึงภาวะผนังหลอดเลือดแข็งตัว (Atherosclerosis) และโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ อีกด้วย (Paffen & deMaat, 2006)

การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง CRP กับโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า เมื่อเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) จะมีการสร้าง CRP อย่างรวดเร็ว และการที่มีระดับ CRP ในกระแสเลือดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน จะทำให้การพยากรณ์โรคไม่ตื้นัก สาเหตุหนึ่งที่ทำให้ค่า CRP สูงขึ้นในภาวะผนังหลอดเลือดแข็งตัวคือการสะสมของไขมันในชั้นของหลอดเลือด ซึ่งนอกจากจะทำให้หลอดเลือดเสียความยืดหยุ่นในการหดตัวและคลายตัวแล้ว ไขมันที่แทรกตัวอยู่นั้นจะหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบออกมามากตลอดเวลา เมื่อเกิดการอักเสบอย่างต่อเนื่องทำให้ผนังหลอดเลือดมีการฉีกขาด ทำให้ค่า CRP สูงขึ้นด้วย แต่การประเมินความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยใช้ค่า CRP ควรระมัดระวังเรื่องการเพิ่มขึ้นของระดับ CRP ในกระแสเลือดเนื่องจากภาวะความผิดปกติอื่นแทรกซ้อนหรือจากปัจจัยอื่นที่อาจมีผลได้

เนื่องจากระดับของ CRP ที่เพิ่มขึ้น ไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ของการอักเสบเสมอไป และไม่ได้จำเพาะต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับ CRP มากขึ้น พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผล เช่น metabolic syndrome, การใช้อาหารกัมมันตภาพรังสี การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกาย เป็นต้น การเพิ่ม

ของระดับ CRP ใน metabolic syndrome สัมพันธ์กับภาวะความดันสูง ภาวะระดับไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน ภาวะระดับฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ในเลือดสูง ภาวะระดับ high density lipid (HDL) ในเลือดต่ำ เป็นต้น โดยภาวะต่าง ๆ ที่กล่าวมาล้วนแต่มีส่วนทำให้ค่า CRP สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยจะเริ่มจากการที่ร่างกายมีการสร้างและหลั่งไซโตไคน์ชนิดต่างๆ เพิ่มมากขึ้น และไซโตไคน์นั้นจะไปกระตุ้นให้ตับหลั่ง CRP มากขึ้น (Tamakoshi et al., 2003) มีการทดลองที่ยืนยันว่า CRP มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ Body mass index (BMI) triglyceride cholesterol glucose และ uric acid และมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ HDL cholesterol อย่างมีนัยสำคัญ การที่ระดับ CRP ในเลือดสูงขึ้นในภาวะนั้นักเกินหรือในโรคอ้วนเกิดขึ้นจากการที่ adipose tissue ซึ่งเป็นเซลล์ไขมัน มีการผลิตและหลั่ง proinflammatory cytokine โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-6 พบว่า 25% ของปริมาณ IL-6 ในกระแสเลือดมาจาก adipose tissue ที่อยู่ในชั้นใต้ผิวหนัง และบางส่วนมาจาก adipose tissue ที่บริเวณท้อง (Visser, Bouter, McQuillan, Wener, & Harris, 1999) ในทางตรงกันข้าม การลดน้ำหนัก (ทั้งโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย) ช่วยลดระดับ CRP ในเลือดลงอย่างมีนัยสำคัญในการทดลองในผู้หญิงอ้วนที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนแล้ว ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับหลายการทดลองพบว่า การศึกษาในระยะเวลาสั้นๆ และการลดน้ำหนักที่มีความแตกต่างกันก่อนและหลังการทดลองไม่มากนัก (ความแตกต่างเฉลี่ย 3 กิโลกรัม) จะให้ผลการทดลองที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งหมายความว่าระยะเวลาในการทดลองอาจมีผลต่อการทดลองด้วย (Tchernof, Nolan, Sites, Ades, & Poehlman, 2002)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิด 2 (Type 2 diabetes mellitus) พบว่านอกจากจะใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการเกิดโรคแล้ว ทั้ง CRP และ IL-6 สามารถพยากรณ์ความเป็นไปของโรคได้ โดยพบว่าในคนที่มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดโรคเบาหวานในอนาคตจะมีค่า CRP และ IL-6 ในเลือดสูงกว่า

คนที่มีความเป็นไปได้ต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่า IL-6 เพิ่มการเกิดกระบวนการ gluconeogenesis กระตุ้นการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และตามมาด้วยภาวะฮอร์โมนอินซูลินสูงเนื่องจากการปรับตัวของร่างกาย (compensatory hyperinsulinemia) อีกด้วย (Pradhan, Manson, Rifai, Buring, & Ridker, 2001)

การประยุกต์ใช้ CRP ในสัตว์เลี้ยง (CRP Application for pet)

นอกจากการตรวจหาค่า CRP เพื่อการประเมินสุขภาพในมนุษย์แล้ว ในสัตว์เช่นสุนัขก็มีการเจาะเลือดตรวจหาค่า CRP เพื่อใช้ในการประเมินสุขภาพด้วยเช่นกัน การศึกษาเรื่องค่า CRP ในสุนัข (dog CRP หรือ dCRP) เริ่มต้นหลังจากการค้นพบโปรตีน CRP ในมนุษย์ในปี ค.ศ. 1930 โดยสุนัขถูกใช้เป็นตัวแบบในการทดลองศึกษากระบวนการอักเสบและการเกิดโรค (Shida, Kuribayashi, Seita, Maruo, & Yamamoto, 2011) ค่า CRP ของสุนัขจะมีคุณสมบัติใกล้เคียงกันกับ CRP ในมนุษย์ ทั้งกระบวนการผลิตและหลั่ง CRP การทำงานของ CRP และผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน CRP ในสุนัขจะขึ้นสูงหลังจากที่ตับถูกกระตุ้นโดยไซโตไคน์ 4-6 ชั่วโมง ถ้าอยู่ในภาวการณ์อักเสบ CRP จะขึ้นสูงสุดเมื่อผ่านไป 48 ชั่วโมงและจะกลับสู่ระดับปกติภายใน 1-2 สัปดาห์ ระดับของ CRP ของสุนัขที่ไม่อยู่ในภาวการณ์อักเสบจะอยู่ที่ 5 mg/L ในสุนัขที่อยู่ในภาวการณ์อักเสบ ค่า CRP อาจขึ้นสูงได้ถึง 600 mg/L และพบว่าสุนัขที่ตั้งท้องจะมีระดับความเข้มข้นของ CRP ในเลือดสูงถึง 80 mg/L นานประมาณ 4-5 สัปดาห์หลังการเกิด ovulation และจะค่อย ๆ ลดระดับลงหลังจากนั้นจนกลับเข้าสู่ภาวะปกติ ตัวอย่างการติดเชื้อที่ทำให้ระดับ CRP เพิ่มในสุนัข ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Ehrlichia canis*, *Leptospira spp.*, *Staphylococcus aureus* การติดเชื้อปรสิต เช่น *Leishmaniasis*, *Babesia canis* และการติดเชื้อไวรัส เช่น Parvovirus (Kjelgaard-Hansen, 2004) สุนัขป่วยและตายจากลำไส้อักเสบจากการติดเชื้อ

เชื้อ Parvovirus มีค่า CRP ในกระแสเลือดที่สูงกว่าและรักษาระดับความเข้มข้นที่สูงอยู่นานกว่าสุนัขที่รอดชีวิตจากการป่วยด้วยลำไส้อักเสบจากเชื้อ Parvovirus 12-24 ชั่วโมง (McClure et al., 2013: 361-366)

การพิจารณาตรวจเลือดซ้ำในสุนัข ถ้าสุนัขแสดงอาการป่วยในระยะเวลาสั้น ๆ (4-8 ชั่วโมง) ให้ตรวจเลือดซ้ำใน 12-24 ชั่วโมงหลังจากการตรวจ CRP ครั้งแรกเพื่อควบคุมและเฝ้าระวังการดำเนินไปของโรค ในกรณีการติดเชื้อปรสิตระดับของ CRP จะลดลงอย่างรวดเร็วทันทีเมื่อได้รับการรักษาและจะกลับสู่ระดับปกติภายใน 1-2 สัปดาห์นับจากวันที่เริ่มรักษา ส่วนการตรวจค่า CRP หลังการผ่าตัด โดยปกติการผ่าตัดจะทำให้ CRP สูงขึ้นใน 1-2 วันนับจากวันที่ได้รับการผ่าตัด และจะค่อยๆ ลดลงเรื่อยภายใน 3-5 วันหลังการผ่าตัด หากระดับ CRP ในวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัดยังคงสูงและไม่มีแนวโน้มจะลดลงหรือลดลงเพียงเล็กน้อย ให้สงสัยการติดเชื้อหลังผ่าตัดและควรพิจารณาการให้ยาปฏิชีวนะ (Nakamura et al., 2007)

โรคและการอักเสบในสุนัขที่สามารถประเมินการดำเนินไปของโรคได้จากค่า CRP ได้แก่ Arthritis, Canine inflammatory bowel disease, Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) ภาวะอ่อนแออักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง Periodontitis, Pyogranuloma, Steroid-responsive meningitis arteritis (SRMA) และ Type II Immune-mediated polyarthritis (IMPA) โดยปกติแล้วในสุนัขจะมีการตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบเร็วมาก ระดับ CRP จะลดลงถึง 50% ภายใน 2-3 วันหลังจากได้รับยาต้านการอักเสบ (Kjelgaard-Hansen, 2004)

งานวิจัยเกี่ยวกับระดับ CRP กับโรคต่างๆ ในสุนัข ได้ศึกษาพบว่า ค่า CRP จะสูงมากในกรณีของมะเร็งและเนื้องอก โดยเฉพาะมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดและน้ำเหลือง เช่น lymphoma, leukemia เป็นต้น และค่า CRP จะสูงในโรคมะเร็งที่มีการกระจายตัว มากกว่าในโรคมะเร็งที่ยังไม่มีการกระจายตัว ในการทดลองมีการเปรียบเทียบ

สุนัขที่เป็นโรค hemangiosarcoma ที่มีการกระจายตัวแล้ว กับสุนัขที่เป็นโรค leiomyosarcoma แบบ localized lesion พบว่าสุนัขที่เป็น hemangiosarcoma มีระดับ CRP ที่สูงกว่าและคงที่อยู่ในระดับสูงอย่างต่อเนื่องกว่าอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CRP และ band neutrophil count ซึ่งใช้เป็นตัวบ่งชี้ของการอักเสบ (inflammatory marker) พบว่าถึงแม้ว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวโดยรวม (WBC count) จะสัมพันธ์กับ CRP แต่พบว่า band neutrophil ไม่มีความสัมพันธ์กับค่า CRP (Nakamura et al., 2007)

การวัดค่า CRP ในสุนัขจะคล้ายกับในมนุษย์คือใช้ ELISA และ time-resolved immunofluorometric assay เป็นหลัก และที่ประเทศญี่ปุ่นมีการพัฒนา laser nephelometric immunoassay (LNIA) ขึ้นในปี ค.ศ.1998 เป็นการวัดค่า CRP โดยใช้ CRP (จากตัวอย่างเลือดนำไปปั่นเก็บส่วนซีรัมมาใช้) กับ anti-canine CRP antiserum ผสมกันภายใน specific buffer จากนั้นจึงนำเข้าเครื่องยิงเลเซอร์และเครื่องจะวัดค่าการหักเหของแสงแปลงเป็นตัวเลข โดยใช้หลักการคือ ถ้ามีปริมาณ CRP มากจะมีการจับกับ antiserum มากทำให้เกิดการหักเหและการแตกของแนวลำแสงมากเมื่อยิงด้วยเลเซอร์ วิธีการใช้ laser นี้เป็นการตรวจที่รวดเร็วที่สุดในบรรดาวิธีการตรวจที่กล่าวมา (Nakamura et al., 2007)

มีงานวิจัยที่การศึกษาาระดับของ Serum Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) และ CRP โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังการผ่าตัดทำหมัน (Ovariohysterectomy) ในสุนัขที่เป็นมดลูกอักเสบ พบว่าระดับของ CRP ในสุนัขที่เป็นมดลูกอักเสบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการผ่าตัด 10 วันเมื่อเทียบกับสุนัขปกติ ส่วน IGF-1 มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นผลการทดลองที่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (Roman Dabrowski et al., 2014)

การวัดค่า CRP ในแมวจะนิยมใช้ CRP ELISA และ ELISA kit ซึ่งตรวจได้ง่าย แต่การตรวจ CRP ในแมวไม่เป็นที่นิยมเท่ากับในมนุษย์หรือสุนัข เนื่องจาก

มีความแปรปรวนได้มากกว่า และในแมว नियมตรวจค่า α 1-acid glycoprotein (AAG) มากกว่า ซึ่งนับว่า AAG เป็นตัวบ่งชี้การอักเสบในแมว มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างค่า CRP AAG และ SAA ในสุนัขและแมวที่เป็นมะเร็งชนิดร้าย พบว่าในสุนัขจะมีค่า CRP ที่ค่อนข้างแม่นยำและน่าเชื่อถือกว่าค่าเลือดอื่นที่มีความแปรปรวน ซึ่งตรงข้ามกับแมวที่ค่า CRP มีช่วงที่กว้างและแปรปรวน แต่ AAG มีความน่าเชื่อถือมากกว่า ส่วน SAA เป็นตัวบ่งชี้เนื้องอกในมนุษย์ที่ดีและเมื่อเปรียบเทียบกับทั้งสุนัขและแมวด้วย พบว่าค่า SAA ในมนุษย์มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด (Shida et al., 2011)

งานวิจัยที่เกี่ยวกับการวัดระดับ Acute phase protein ในแมว มีการเปรียบเทียบระดับของ Acute phase protein 3 ชนิด ได้แก่ α -1-glycoprotein (AGP) SAA และ CRP ในแมวที่ติดเชื้อ Retrovirus และให้การรักษาโดยใช้ Recombinant feline interferon- ω (rFeIFN- ω) พบว่าระดับของ Acute phase protein ทั้ง 3 ชนิด สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในแมวที่ได้รับ Interferon- ω (R. O. Leal et al., 2014)

สรุป

จะเห็นได้ว่าตรวจวัดค่า CRP มีประโยชน์ในด้านสุขภาพมากมาย ทั้งใช้ในการวิเคราะห์และประเมินสุขภาพ เป็นข้อบ่งชี้สำคัญของภาวะบางอย่างในร่างกาย พยากรณ์การเกิดโรคบางอย่าง เช่น เบาหวาน โรคหลอดเลือดและหัวใจ ใช้ในการประเมินสภาวะการอักเสบของร่างกายและพิจารณาการปรับลดยาปฏิชีวนะ จึงควรมีการสนับสนุนให้มีการตรวจวัดค่า CRP ด้วยเพื่อความแม่นยำในการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ในมนุษย์แล้ว ก็มีการนำมาประยุกต์ใช้ในสัตว์โดยเฉพาะอย่างยิ่งสัตว์เลี้ยง เช่น สุนัข ซึ่งค่า CRP สามารถบ่งบอกถึงสภาพร่างกายได้ในระดับหนึ่ง ช่วยให้สัตวแพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินสุขภาพของสัตว์ได้ง่ายขึ้นอีกด้วย และยังใช้ในการประเมินร่างกายอย่างต่อเนื่อง (monitoring) ในการรักษาโรคเรื้อรัง

หรือการรักษาโรคมะเร็งได้อีกด้วย สัตวแพทย์บางประเทศ มีการตรวจ CRP การตรวจพื้นฐาน (routine check) ในประเทศไทยมีการตรวจ CRP ในมนุษย์แต่การตรวจในสัตว์ยังไม่แพร่หลายมากนัก และการศึกษาทำความเข้าใจเกี่ยวกับ CRP ในสัตว์ยังมีไม่มากนัก

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ CRP มีความน่าสนใจอย่างมาก กลไกการทำงานทั้งหมดของ CRP ยังไม่กระจ่าง บ่งชี้บางอย่างที่มีผลกระทบต่อระดับ CRP ในเลือดยังไม่สามารถหาคำอธิบายได้ และอาจมีปัจจัยนอกเหนือจากการที่มีผู้ศึกษาอีกหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องและมีผลต่อการทำงานของ CRP อีก นอกจากนี้เรื่อง CRP ยังสามารถต่อยอดการศึกษาได้อีกหลากหลายแง่มุม และยังมีอีกหลายโรคและสัตว์อีกหลายชนิดที่ยังไม่ได้ศึกษา หากมีโอกาสก็อยากให้มีการศึกษาและทำการทดลองเกี่ยวกับ CRP ต่อไป

References

- Kjelgaard-Hansen M. (2004). Canine C-reactive protein : a study on the applicability of canine serum C-reactive protein. Ph.D. Thesis, The Royal Veterinary and Agricultural University.
- McClure V., van Schoor M., Thompson P. N., Kjelgaard-Hansen M. & Goddard A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(3), 361-366.
- Mold C. H. G. and Du Clos T. W. (1999). Regulation of complement activation by C-reactive protein. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 42(1-3), 23-30.
- Nakamura M., Takahashi M., Ohno K., Koshino A., Nakashima K., Setoguchi A., . . . Tsujimoto H. (2008). C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(2), 127-131.

- Osei-Bimphong A., Meek J. H. and Lewis S. M. (2007). ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*, 12(4), 353-357.
- Paffen E. and deMaat M. P. M. (2006). C-reactive protein in atherosclerosis : A causal factor? *Cardiovascular Research*, 71(1), 30-39.
- Peisajovich A., Marnell L., Mold C. and Du Clos T. W. (2008). C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Review Clinical Immunology*, 4(3), 379-390.
- Pradhan A. D., Manson J. E., Rifai N., Buring J. E. and Ridker P. M. (2001). C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Association*, 286(3), 327-334.
- R. O. Leal, S. Gil, N. Sepúlveda, D. McGahie, A. Duarte, M. M. R. E. Niza, & Tavares, L. (2014). Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ν therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 39-45.
- Roman Dabrowski, Marek Szczubial, Krzysztof Kostro, Wladyslaw Wawron, Jose J. Ceron, & Tvarijonaviciute, A. (2014). Serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein concentrations before and after ovariohysterectomy in bitches with pyometra. *Theriogenology* 83(4), 474-7.
- Rutemark, C., Alicot, E., Bergman, A., Ma, M., Getahun, A., Ellmerich, S., ... Heyman, B. (2011). Requirement for complement in antibody responses is not explained by the classic pathway activator IgM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (43), E934-942.
- Shida T., Kuribayashi T., Seita T., Maruo T. and Yamamoto S. (2011). Characteristics of C-reactive protein(CRP), alpha-acid Glycoprotein(AAG) and Serum Amyloid A (SAA) in Dogs and Cats with Malignant cancer. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 9(4), 376-381.
- Sjöwall, C., Wetterö, J., Bengtsson, T., Askendal, A., Almroth, G., Skogh, T., & Tengvall, P. (2007). Solid-phase classical complement activation by C-reactive protein (CRP) is inhibited by fluid-phase CRP-C1q interaction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 352(1), 251-258.
- Smith, R. P., & Lipworth, B. J. (1995). C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest*, 107(4), 1028-1031.
- Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo T., Hori Y., Ishikawa M., Zhang H., ... Toyoshima H. (2003). The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International Journal of Obesity*, 27, 443-449.
- Tchernof A., Nolan A., Sites C. K., Ades P. A. and Poehlman, E. T. (2002). Weight Loss Reduces C-Reactive Protein Levels in Obese Postmenopausal Woman. *American Heart Association*, 105, 564-569.
- Visser M., Bouter L. M., McQuillan G. M., Wener M. H. and Harris, T. B. (1999). Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *Journal of the American Medical Association*, 282(22), 2131-2135.

The role of C-reactive protein in inflammatory processes of some diseases in pets

Napat Ruamrungsri^{1,*}, Korakot Nganvongpanit¹

*Department of Veterinary Biosciences and Public Health, Faculty of Veterinary Medicine,
Chiang Mai University Mae Hia, Muang, Chiang Mai 50100*

Abstract C-Reactive Protein (CRP) is an Acute phase protein (APP) that can be detected in blood. CRP is made by the liver to respond to inflammation in the body. When inflammation in the body occurs, several types of cytokines and substances act to stimulate many parts of the body to respond to inflammation. CRP levels in the blood can be used to indicate the severity of the inflammation that occurs in the body. It is also used to predict the incidence of certain diseases, especially cardiovascular disease and diabetes mellitus. CRP is commonly used to detect and observe the trend of concentration in the blood and evaluate the physical condition and progression of the disease.

Keywords: C-Reactive Protein, inflammation, biomarker, immune system
