

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สมมุฏฐานวิทยาและระบาดวิทยา (etiology and epidemiology)

Ehrlichiae เป็นเชื้อจุลชีพในตระกูล *Anaplasmataceae* เป็น obligate intracellular parasite โดยเชื้อจะเจริญในไซโทพลาสมของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด โมโนไซต์ แกรนูโลไซต์ และเกล็ดเลือด ของสัตว์หลายชนิด เช่น สุนัข แมว ม้า โค แพะ แกะ กวาง และสัตว์ฟันแทะ รวมไปถึงคนด้วย

เชื้อในตระกูลนี้ก่อโรคในสุนัขมีหลายชนิด ซึ่งเชื้อต่างชนิดกันก็จะอาศัยอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดต่างชนิดกัน เช่น *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis* และ *Neorickettsia risticii* เจริญอยู่ในโมโนไซต์ และมาโครฟาจซึ่งทำให้เกิดโรค canine monocytic ehrlichiosis (CME) เชื้อ *Anaplasma phagocytophila* และ *Ehrlichia ewingii* อาศัยอยู่ในนิวโทรฟิลทำให้เกิดโรค canine granulocytic ehrlichiosis (CGE) และเชื้อ *Anaplasma platys* อาศัยอยู่ในเกล็ดเลือดทำให้เกิดโรค canine cyclic thrombocytopenia นอกจากนี้เชื้อ *E. chaffeensis* ยังสามารถก่อโรคในคนได้คือ โรค human monocytic ehrlichiosis (HME) ส่วนเชื้อ *A. phagocytophila* ทำให้เกิดโรค human granulocytic ehrlichiosis (HGE) และเชื้อ *E. ewingii* ทำให้เกิดโรค "CGE และ HGE" อุบัติการณ์การเกิดโรคคือ *E. canis* ที่พบในสุนัขและสัตว์ป่าอื่นๆจำพวกสุนัข พบได้ทั่วโลก *E. chaffeensis* ในคน กวาง พบได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศแถบยุโรป *Neorickettsia sennetsu* พบเฉพาะในคนโดยพบได้ในประเทศญี่ปุ่น และมาเลเซีย *N. risticii* ในม้า แมว สุนัข พบได้ในแถบทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป สามารถพบการติดเชื้อในเม็ดเลือดชนิดอื่นๆได้ เช่น สเตรนที่ติดเชื้อในแกรนูโลไซต์ คือ *A. phagocytophila* ในม้า สุนัข คน สัตว์ฟันแทะ พบได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศแถบยุโรป *A. phagocytophila* ในแกะ โค กระตัง กวาง พบได้ในประเทศอังกฤษ และประเทศแถบทวีปยุโรป (Rikihisa, 2004) *E. ewingii* ในสุนัขและคน พบได้ในทวีปอเมริกาเหนือ *Anaplasma platys* (Rikihisa, 2004) ในสุนัขและสัตว์ป่าอื่นๆจำพวกสุนัข พบในแถบทวีปอเมริกา และไทย (Waner et al., 2001) เชื้อเออร์ลิเชียสามารถติดต่อโดยการถ่ายเลือด และจากการกัดของเห็บ โดยเห็บที่มีรายงานว่าเป็นพาหะนำเชือนี้ได้แก่ *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacenter variabilis*, *Amblyomma americana*, *Ixodes persulcatus complex (I.ricinus, I.scapularis และ I.pacificus)* (Goldman et. al., 1998; Suksawat et al., 2001) สำหรับชนิดเออร์ลิเชียที่พบในสุนัขไทยได้แก่ *E. canis* และ *A. platys* (Suksawat et al., 2001) โดยพาหะที่สำคัญคือ *Rhipicephalus sanguineus*

โรค canine monocytic ehrlichiosis (CME) เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *E. canis* ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งในของการป่วยและตายของ สัตว์ตระกูล Canidae

การจำแนกชนิดของเชื้อ *Ehrlichia canis* ทางอนุกรมวิธาน สามารถจำแนกได้ดังนี้ : (Dumler et al., 2001)

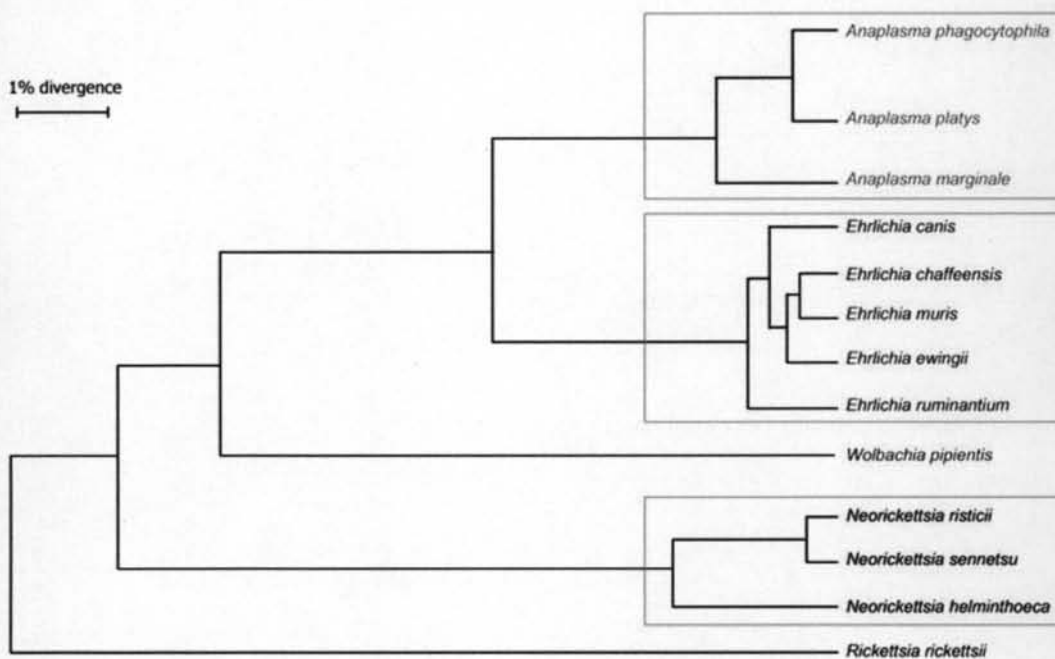
Phylum : Arthropoda

Class : Schizomyzetes

Order : Rickettsiales

Family : Anaplasmataceae

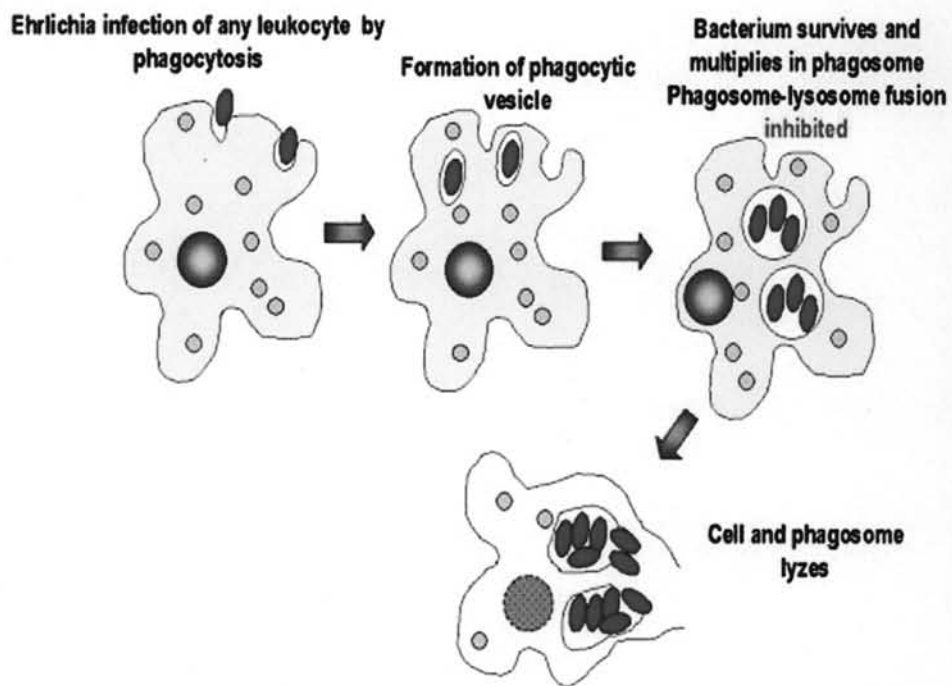
Genus : *Ehrlichia*



Phylogram tree of the Family *Anaplasmataceae* based on 16S rRNA sequence similarity

รูปที่ 1 แผนภูมิต้นไม้ของจุลชีพในตระกูล Anaplasmataceae โดยอาศัยความเหมือนลำดับจีน 16 rRNA

วงจรชีวิตของเชื้อเออร์ลิเชียยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยพบว่า หลังจากที่สุนัขได้รับเชื้อเออร์ลิเชีย เชื้อจะเข้าสู่กระบวนการเก็บกินของ mononuclear cell ในม้าม ตับ และต่อมน้ำเหลือง โดยเชื้อสามารถดำรงชีพอยู่ได้โดยยับยั้งกระบวนการ phagolysosome fusion เชื้อมีการเจริญอยู่ในโมโนไซต์ และผ่านออกนอกเซลล์โดย ขบวนการ lysis (รูปที่ 2) เชื้อจะแพร่กระจายในร่างกายโดยอยู่ในไซโตพลาสซึมของโมโนไซต์ ซึ่งพบ 3 รูปแบบคือ “initial bodies” มีลักษณะ โครงสร้างกลมเล็ก (เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1-2 ไมครอน) แล้วจะพัฒนาให้มีขนาดใหญ่และเพิ่มจำนวนขึ้น โดยอาจพบหนึ่งหรือหลายก้อนอัดอยู่รวมกันเรียกว่า “morulae” หลังจากนั้น morulae จะแยกตัวออกเป็นเม็ดเล็กๆ (granule) เรียกว่า “elementary bodies” (Bockino et. al., 2003)



รูปที่ 2 แสดงพยาธิกำเนิดการติดเชื้อเออร์ลิเชียในเม็ดเลือดขาว

การแพร่กระจายของ *E. canis* เป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและระบบอื่นของร่างกายโดยกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเชื้ออันเป็นสาเหตุสำคัญของอาการต่างๆ เช่น การมีพลาสมาเซลล์เข้ามาในส่วนของอวัยวะภายใน เช่น ระบบประสาท ตับ ไต ปอด และเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (Castro et al., 2004) โกลบูลินในเลือดสูงขึ้น (hyperglobulinaemia) เกิดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) เกิดเลือดลดลง (thrombocytopenia) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เกิดภาวะกดภูมิคุ้มกันโรค (immunosuppression) และอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง เช่น ซึม น้ำหนักลด เบื่ออาหาร เลือดออกตามส่วนต่างๆของร่างกาย ต่อมน้ำเหลืองบวมโต (lymphadenopathy) รวมถึงเลือดแข็งตัวซ้ำจากการที่

เกล็ดเลือดมีจำนวนลดลงและมีการทำงานผิดปกติ ทำให้พบเลือดกำเดาไหล (epistaxis) อุจจาระสีดำ เกิดจากมีเลือดออกมากในระบบทางเดินอาหารส่วนบน (melena) หี้อเลือด (hematoma) ส่วนการเกิดเลือดจาง (anemia) อาจเกิดจากการเสียเลือดและการหลั่ง proinflammatory cytokine เช่น IL-1, IFN- γ , TNF- α จากขบวนการอักเสบมายับยั้ง erythropoietin และ colony-forming unit-erythroid ทำให้มีการผลิตเม็ดเลือดแดงลดลง (Lilliehook et al., 1998)

อาการ และพยาธิคลินิกของโรค Canine Monocytic Ehrlichiosis

อาการของการติดเชื้อเออร์ลิเชียไม่จำเพาะ มีความผันแปรมากในต่างภูมิภาคของโลก (Hegaty et. al. 1997) ซึ่งสมมุติฐานให้เกิดความผันแปรนี้อาจเป็นเนื่องจากสายพันธุ์ของเชื้อที่แตกต่าง สมมุติฐานนี้พิสูจน์โดย heterologous challenge ในสุนัขด้วย *E. canis* ที่ได้จากมลรัฐนอร์ท คาโรไลนา ประเทศสหรัฐอเมริกา หลังจากนั้นอีก 90 วันทำการฉีดทับด้วยสายพันธุ์ที่ได้จากมลรัฐ ฟลอริดาพบว่ามีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการฉีดทับด้วยสายพันธุ์เดียวกัน (Breitschwerdt et. al., 1998) นอกจากนี้พันธุ์ และอายุของสุนัข ตลอดจนชนิดของเห็บ และการติดเชื้อร่วมกับปรสิต ชนิดอื่นๆอาจเข้ามามีส่วนร่วม สำหรับอาการทางคลินิกของการติดเชื้อเออร์ลิเชียแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มอาการคือ อาการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน แบบที่ไม่แสดงอาการ และแบบเรื้อรัง

8-20 วัน หลังจากสุนัขได้รับเชื้อจากการกัดของเห็บที่เป็นพาหะ จะมีการพัฒนาอาการทางคลินิกเข้าระยะเฉียบพลัน กินระยะเวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ (Parnell, 2003; Skotarczak, 2003) สุนัขอาจแสดงอาการมีไข้สูง ซึม เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ท้องเสีย ต่อม่าน้ำเหลืองขยายใหญ่ มีจุดเลือดออกที่ผิวหนังบางส่วน เลือดกำเดาไหล มีน้ำมูก น้ำตา เยื่อตาอักเสบ เลือดหยุดไหลช้า การตรวจวัดระดับแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้ออาจจะยังตรวจไม่พบ เพราะต้องใช้เวลอย่างน้อย 1 - 2 สัปดาห์ ในการสร้างแอนติบอดีขึ้น หรืออาจตรวจพบในระดับที่ต่ำ โดยมีลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกคือ thrombocytopenia เนื่องจากการใช้เกล็ดเลือด ในกรณีการเปลี่ยนแปลงการอักเสบที่เซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือด มีการเพิ่มการทำลายเกล็ดเลือด ที่ม้าม และมีการทำลายเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันทำให้อายุของเกล็ดเลือดลดลง (Pierce et al., 1977) กรณีการทำลายเกล็ดเลือดเนื่องจาก ระบบภูมิคุ้มกันอันมีสาเหตุจาก immune-mediated คือพบ Platelet- Bound IgG (PBIgG) ที่ 3-10 วัน หลังติดเชื้อเข้าเส้นเลือด ซึ่งมีความจำเพาะต่อ immune-mediated thrombocytopenia มากกว่าการตรวจพบแอนติบอดีที่สร้างต่อต้านเกล็ดเลือด จากรายงานที่ประมาณ 7 วันหลังการติดเชื้อ ซึ่งระยะเวลาที่ตรวจพบแอนติบอดีเหล่านี้มีความสอดคล้องกับการตรวจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Warner et al., 2001) ค่าปริมาตรเฉลี่ยของเกล็ดเลือด (mean platelet volume) เพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งบอกภาวะ active thrombopoiesis เม็ดเลือดขาวต่ำเล็กน้อย (mild leukopenia) เลือดจางเล็กน้อย (mild anemia) ซึ่งมักจะพบลักษณะของ normocytic normochromic non-regenerative (Warner and Harrus, 2000)

และสามารถตรวจพบกลุ่มเชื้อ (morulae) ภายในเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดได้ Castro และคณะ (2004) ตรวจพบกลุ่มเชื้อ ที่ประมาณ 12 วันภายหลังการฉีดเชื้อเข้าเส้นเลือด พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วงสัปดาห์ที่ 2-3 ภายหลังการฉีดเชื้อ และตรวจพบระดับแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อประมาณ 30 วันหลังฉีดเชื้อ ส่วนเกล็ดเลือดและ total plasma protein ลดต่ำลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ของการฉีดเชื้อ แต่ถ้าเป็นการฉีดเชื้อเข้าใต้ผิวหนังซึ่งใกล้เคียงกับการที่ถูกเห็บหมัดกัดตามธรรมชาติ จะพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ประมาณวันที่ 28 ภายหลังการฉีดเชื้อ ซึ่งเกิดภายหลังการตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด (ehrlichemia) และมีระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเพิ่มขึ้นซึ่งตรวจพบในวันที่ 14 ภายหลังการฉีดเชื้อ (Gaunt et al., 1996) ระบบภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมจะสามารถทำลายการติดเชื้อได้

จากนั้นจะเข้าสู่ระยะติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการ ช่วงนี้มีระยะเวลาไม่แน่นอน อาจจะใช้เวลาประมาณ 40-120 วันหรือหลายเดือนจนถึงหลายปี (Skotarczak, 2003) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบการเปลี่ยนแปลงของค่าโลหิตวิทยาเพียงเล็กน้อย เช่น จำนวนเกล็ดเลือดอาจต่ำลงเล็กน้อยหรือมีค่าปกติ และค่าเม็ดเลือดขาวรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการฉีดเชื้อเนื่องจากการลดลงของนิวโทรฟิล (Codner and Farris-smith, 1986; Waner, 1998) ค่าพารามิเตอร์ต่างๆของเม็ดเลือดแดงมักอยู่ในช่วงปกติซึ่งอาจเป็นผลจากการที่เชื้อไปกดการทำงานของไขกระดูกเพียงชั่วคราว (Castro et al., 2004) และตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อสูงกว่าในระยะเฉียบพลันเมื่อตรวจด้วยวิธี immunofluorescent (Waner, 1998) ถ้าสุนัขไม่มีปัจจัยที่ทำให้เกิดความเครียดขึ้นเชื้อจะอาศัยอยู่ในตัวสุนัขด้วยจำนวนคงที่และไม่กดระบบภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาของ Waner และคณะในปี 1998 พิสูจน์ให้เห็นว่าสุนัขที่สุขภาพปกติในระยะติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการของ CME เป็นตัวพาหะของเชื้อ และการติดเชื้อ *E. canis* อาจคงอยู่เป็นปีโดยที่ไม่มีการพัฒนาเข้าสู่ระยะเรื้อรัง นั่นคือสุนัขบางตัวสามารถกำจัดเชื้อและหายจาก CME โดยไม่ทำการรักษา (ซึ่งจากการศึกษานี้พบในสุนัข 2 ตัวจาก 6 ตัว) สุนัขบางตัวที่อยู่ในระยะติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการสามารถพัฒนาเข้าสู่ระยะเรื้อรัง โดยเงื่อนไขที่ทำให้มีการพัฒนาเข้าสู่ระยะเรื้อรังยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับพันธุ์ ภาวะของภูมิคุ้มกัน ความเครียด การติดเชื้อร่วมกับปรสิตตัวอื่น ภูมิภาคของโลก สายพันธุ์ของเชื้อ หรือ persistent reinfection (Hegarty et al., 1997; Breitschwerdt et al., 1998)

เมื่อเข้าสู่ระยะเรื้อรัง ระยะนี้สัมพันธ์กับอาการที่รุนแรงขึ้น เช่น มีไข้ เบื่ออาหารมากขึ้น น้ำหนักลด ผอมแห้ง บวมน้ำ เลือดออกมากขึ้น ถ้ามีการแทรกของ mononuclear cell และเลือดออกที่เชื้อหุ้มสมอง จะมีอาการหลังแอน์ เจ็บบริเวณหลังและคอ อ่อนแรง เป็นอัมพฤกษ์ ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกที่จำเพาะต่อระยะนี้คือ การพบภาวะ pancytopenia (thrombocytopenia, leucopenia, anemia) อย่างรุนแรง เนื่องจาก bone marrow hypoplasia และพบภาวะ

hyperglobulinemia ตามด้วยอาการแทรกซ้อนทางคลินิกมากมาย มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate) อย่างมาก (Holland, 1993) ให้ผลบวกต่อ Coombs' และ autoagglutination test (Hildebrandt et al., 1973, Waner and Harrus, 2000) ระวังไม่คอบสนองการรักษาด้วยยา เช่น เตตราไซคลิน (tetracycline) และมักจะตายจากเลือดออกเป็นปริมาณมาก อ่อนเพลียอย่างรุนแรง ติดเชื้อแบคทีเรีย หรือโปรโตซัวแทรกซ้อน อาการแทรกซ้อนที่พบได้คือ glomerulonephropathy และไตวาย ซ้ออักเสบ (Waner et al., 1999) มีอาการทางประสาทและการมองเห็น เช่น กระจกตาขุ่น ม่านตาอักเสบ จอตาลอกหลุด อาการเหล่านี้เป็นผลมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ถูกเหนี่ยวนำโดยโรคติดเชื้อเออร์ลิเชีย

รอยโรค

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการผ่าซากพบว่าขึ้นอยู่กับระยะของโรค โดยสุนัขป่วยที่มีการอักเสบของหลอดเลือด หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จะพบจุดเลือดออกในอวัยวะภายในทั่วไป จะพบว่ามีไขกระดูกจะมีสีแดงเข้มในรายเฉียบพลันแต่กลับซีดจางในระยะเรื้อรัง มักพบการโตของม้าม และต่อมน้ำเหลือง สำหรับรอยโรคที่สมองจะพบการแทรกตัวของ mononuclear cell อาจพบ ลิมโฟไซต์ และพลาสมาเซลล์ ทั่วไปในเนื้อเยื่อ ปอด ตับ และไต

การวินิจฉัย

ในการวินิจฉัยประกอบด้วยประวัติของการมีเห็บ อาการทางคลินิก เช่น มีไข้ อ่อนเพลีย โลหิตจาง และ ต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ หรือ การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการซึ่งได้แก่ การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาโดยการพบมอริลาร์ของเชื้อภายในไซโตพลาสซึมของโมโนไซต์หรือการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ *E. canis* ด้วยวิธี indirect immunofluorescence (IFA) และวิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งอาจวินิจฉัยร่วมกับ western immunoblotting

การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกของสุนัขที่เป็นโรคนี้ไม่จำเพาะ โดยอาจวินิจฉัยร่วมกับประวัติการมีเห็บหรือเคยมีเห็บ แต่เนื่องจากเห็บเป็นพาหะของเชื้อพยาธิเม็ดเลือดได้หลายชนิด ดังนั้นจึงควรมีการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย

การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา โดยตรวจจากการทำฟิล์มเลือดบาง หรือทำ impression smear จากชิ้นเนื้อจากปอด ม้าม ต่อมน้ำเหลือง และไขกระดูก วิธีนี้เป็นวิธีที่ง่ายและค่อนข้างจำเพาะ แต่ข้อเสียของวิธีนี้คืออาจจะได้ผลลบหลวงเพราะเซลล์ที่ติดเชื้อมักมีจำนวนน้อยและพบมอริลาร์ จำนวนน้อย (Suksawat et al., 2001) โดยจะพบมอริลาร์ของเชื้อติดสีของ Romanowsky เป็นสีน้ำเงินเข้มถึงม่วง (eosinophilic ถึง basophilic) โดยมอริลาร์ของเชื้อมีลักษณะกลมหรือรี พบในแวกคิวโอลในไซโตพลาสซึมของโมโนไซต์ (Ettinger and Feldman, 2000)

การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ *E. canis* ด้วยวิธี indirect immunofluorescence (IFA) ในสุนัขทดลองฉีดเชื้อ สามารถตรวจพบแอนติบอดีได้หลังจากฉีดเชื้อประมาณ 7-28 วัน หากในคลินิกกรณีที่ตรวจแล้วให้ผลลบอาจมีการตรวจซ้ำอีกหลังจากนั้น 2-3 สัปดาห์ การวินิจฉัยให้ผลบวกในกรณีไตเตอร์ของแอนติบอดีมากกว่า 1:80 หากไตเตอร์อยู่ระหว่าง 1:20 ถึง 1:80 อยู่ในเกณฑ์น่าสงสัย ควรมีการตรวจซ้ำในอีก 2-3 สัปดาห์ถัดมา หรือยืนยันเพิ่มเติมด้วยวิธี PCR หรือ western immunoblotting ข้อเสียของการตรวจวิธีนี้ก็คือ ไม่สามารถทราบว่าเป็นเชื้อที่กำลังติดที่สุนัขนั้นเป็นชนิดใดเพราะว่าสามารถเกิดการ cross-reaction กับ *E. chaffensis* และแยกไม่ได้ว่าเป็นการติดเชื้อที่มีมาก่อนหน้านี้หรือเป็นการติดเชื้อในปัจจุบัน (Neer et al., 2002)

การวินิจฉัยด้วยวิธี PCR วิธีนี้เป็นวิธีที่มีความไวมาก และสามารถบอกได้ว่าสัตว์ติดเชื้อเออร์ลิเชียชนิดใด แต่วิธีนี้แนะนำให้ใช้เป็นวิธีที่ใช้ตรวจยืนยันเพิ่มเติมจากการตรวจทางซีรัมวิทยา (Neer et al., 2002) กรณีที่ให้ผล PCR เป็นบวกบ่งชี้ว่ามีการติดเชื้ออยู่ในขณะนั้น และใช้การตรวจวิธีนี้ในกรณีติดตามผลการรักษา

การรักษาและป้องกัน

การป้องกันโรคนี้ที่ดีที่สุดคือ การควบคุมป้องกันไม่ให้สัตว์ถูกเห็บกัด ส่วนยาที่เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาโรคติดเชื้อเออร์ลิเชียคือ doxycycline ในขนาด 10 มก./กก. ให้โดยวิธีการกิน โดยกินทุก 24 ชั่วโมงเป็นเวลา 28 วัน ส่วนยาตัวอื่นที่มีการใช้รักษาโรคนี้ได้แก่ tetracycline oxytetracycline ในขนาด 33 มก./กก. ให้โดยวิธีการกิน โดยกินทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 14-28 วัน หลังจากทำการรักษาอาการทางคลินิกของสุนัขป่วยจะดีขึ้น 24-48 ชั่วโมง หลังจากรักษาครั้งแรกในสุนัขที่ติดเชื้อในระยะเฉียบพลัน หรือการติดเชื้อในระยะเรื้อรังแต่ไม่รุนแรง จำนวนเกล็ดเลือดจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นและกลับสู่ค่าปกติภายใน 14 วันหลังทำการรักษา (Ettinger and Feldman, 2000; Neer et al., 2002) แต่หากยังไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดอาจจะเนื่องมาจากว่ามีการติดเชื้อร่วมกับพยาธิในเม็ดเลือดตัวอื่น เช่น *Babesia spp.* หรือ *Bartonella spp.* ระดับแอนติบอดีจะค่อยๆ ลดลงและให้ผลลบภายใน 6-9 เดือนหลังจากรักษา แต่สุนัขบางตัวที่มีระดับแอนติบอดีสูงก็สามารถตรวจพบระดับแอนติบอดีได้นานเป็นปี นอกจากนี้ยังมีการใช้ imidocarb dispropionate ในขนาด 5 มก./กก. ให้โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้งห่างกัน 2-3 สัปดาห์ โดยสามารถใช้ได้ทั้งในสุนัขและแมว

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

สุนัขที่ติดเชื้อ *E. canis* บางตัวอาจหายจากโรคได้เองโดยไม่ต้องรักษา ในขณะที่สุนัขบางตัวไม่สามารถกำจัดเชื้อออกไปจากร่างกายได้ จึงเข้าสู่ระยะเรื้อรังของโรค ปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายนั้นมีหลายอย่าง เช่น สายพันธุ์ของเชื้อ ภาวะที่พบหรือไม่พบภาวะแทรกซ้อน

สภาพร่างกาย สภาพของระบบภูมิคุ้มกันของสุนัข ซึ่งพบว่าระบบภูมิคุ้มกันชนิดฟิงเซลล์ (cell mediated immunity: CMI) มีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อมากกว่าภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำ (humoral mediated immunity: HMI) ซึ่งให้ผลไม่แน่นอนในการต้านเชื้อ หากแต่กลับเป็นต้นเหตุของอาการ และความผิดปกติที่เกิดตามมาจากการติดเชื้อ (Harrus et al., 1999) ในสุนัขพันธุ์เยอรมันเชพเพอร์ด์ ซึ่งมีลักษณะด้อยประจำพันธุ์ที่ CMI มีประสิทธิภาพน้อยเมื่อเทียบกับพันธุ์อื่น จึงเป็นพันธุ์ที่มีความไวต่อการติดเชื้อ *E. canis* มากที่สุด (Searcy, 2001)

โดยพบว่าสุนัขสามารถเกิดโรคติดเชื้อเออร์ลิเชียได้ไม่จำกัด อายุ เพศ พันธุ์ (Harrus et al., 1997) แต่อย่างไรก็ตาม สุนัขพันธุ์เยอรมันเชพเพอร์ด์จะไวกับโรคติดเชื้อเออร์ลิเชีย ก็จะแสดงอาการรุนแรง และพยากรณ์โรคแย่มากกว่าพันธุ์อื่น (Nyindo et al., 1980; Harrus et al., 1997) มีรายงานว่า การตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดฟิงเซลล์ในสุนัขพันธุ์เยอรมันเชพเพอร์ด์ถูกกดหลังจากติดเชื้อ *E. canis* เมื่อเทียบกับพันธุ์บีเกิล และในการศึกษาเดียวกันนี้ไม่พบความแตกต่างของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำ ระหว่างสุนัขทั้งสองพันธุ์ จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าภูมิคุ้มกันชนิดฟิงเซลล์มีบทบาทสำคัญในการต่อต้านการติดเชื้อ *E. canis* สุนัขที่ทดลองฉีดเชื้อขณะที่ยังมีไคเตอร์ สูงอยู่หลังจากรักษาและกำจัดเชื้อไปแล้วพบว่าไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ เมื่อทำการฉีดเชื้อ homologous หรือ heterologous ของ *E. canis* ดังนั้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำจึงไม่มีบทบาทสำคัญในการป้องกัน *E. canis*

แอนติบอดีที่สร้างขึ้นจากสุนัขที่ป่วยเป็นโรคติดเชื้อเออร์ลิเชีย นั้นจะแตกต่างกันในช่วงระยะต่างๆของการติดเชื้อ โดยวัดได้จากระดับโปรตีนรวมในเลือดซึ่งจะเปลี่ยนแปลงตามค่าของแกมมาไกลอบูลินและอัลบูมินเป็นหลัก ในระยะเกิดโรคเฉียบพลันจะไม่พบว่าระดับโปรตีนรวมในเลือดสูงขึ้นมากนัก (สุพจน์ และคณะ, 2539) เนื่องจากการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีในการติดเชื้อครั้งแรกต้องอาศัยเวลา และปริมาณของแอนติบอดีที่ได้มีปริมาณน้อย เมื่อเข้าสู่ระยะไม่แสดงอาการพบว่าระดับโปรตีนสูงขึ้นมากจากการเพิ่มขึ้นของแกมมาไกลอบูลิน แต่ปริมาณอัลบูมินกลับลดลง สาเหตุอาจมาจากการที่ร่างกายพยายามรักษา osmotic pressure ของเลือดให้สมดุล โดยลดปริมาณอัลบูมินลง (Harrus et al., 1999) หรือเกิดจากการสูญเสียอัลบูมินไปกับปัสสาวะที่มีสาเหตุมาจาก glomerulonephritis ในระยะนี้พบว่าระดับแกมมาไกลอบูลินและ specific *E. canis* antibody titer นั้นแทบไม่แปรผันต่อกัน บ่งชี้ว่า *E. canis* จะกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะขึ้นมาก และ anti- *E. canis* antibody ไม่ใช่ส่วนประกอบหลักของแกมมาไกลอบูลินในกรณีของการเกิด hypergamma globulinemia ซึ่งปรากฏการณ์นี้สามารถพบได้กับโรคอื่นๆ ที่มีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง และมีการกระตุ้น โดยแอนติเจนตลอดเวลา (Harrus et al., 1999)

ผลเสียที่เกิดตามมาจากแอนติบอดีที่สร้างขึ้นจากการติดเชื้อจะทำให้เกิดความเสียหายต่อระบบต่างๆของร่างกาย ในระบบเลือดจะพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ในช่วงติดเชื้อระยะเฉียบพลัน มี

สาเหตุมาจากการทำลายเกล็ดเลือดด้วยแอนติบอดีที่สร้างมาจากการที่แอนติเจนของเชื้อบางชนิดมีความคล้ายคลึงกับแอนติเจนของตนเอง ไปกระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการทำงานของ B cell กลุ่มที่มี antibody receptor ให้สร้าง anti-platelet antibody ขึ้น (Harrus et al., 1999) ส่วนในระยะเรื้อรังเม็ดเลือดทุกชนิดที่มีแหล่งกำเนิดจากไขกระดูกจะต่ำลงทั้งหมด เนื่องจากเกิด bone marrow aplasia โดยแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นโดย *E. canis* จับกับแอนติเจนเกิดเป็น immune complex และไปยังอวัยวะต่างๆ แล้วโน้มนำให้เกิดการอักเสบตามมาด้วยกระบวนการ hypersensitivity type III

ไตเป็นอวัยวะหนึ่งที่ได้รับผลกระทบจาก immune complex นี้ พบว่าผลของการติดเชื้อเออร์ลิเชียที่มีผลต่อหน่วยไต สามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบตามระยะของการติดเชื้อ คือ ระยะเฉียบพลันจะพบความผิดปกติของหน่วยไต (glomerulonephropathy) โดยไม่เกิดการอักเสบที่โกลเมอรูลัสแต่อย่างใด ส่วนในระยะเรื้อรังซึ่งเป็นช่วงที่แอนติบอดีในเลือดสูงจะพบว่าเกิด immune-mediated glomerulonephritis (GN) ส่วนในระยะไม่แสดงอาการนั้นจะไม่พบความผิดปกติของไตที่แสดงออกทางคลินิก แม้จะมีระดับแอนติบอดีในเลือดสูงก็ตาม (Codner and Farris-Smith, 1986; Codner et al., 1992)

ส่วนในระยะเรื้อรังของการติดเชื้อ *E. canis* จะพบพยาธิสภาพที่ไตในลักษณะ immune-mediated glomerulonephritis (Grauer, 2003) ซึ่งมีสาเหตุจากการมีแอนติเจนสะสมในร่างกายเป็นเวลานานและกระตุ้นให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายเกิดความผิดปกติไป โดยพยาธิกำเนิดของ immune-mediated glomerulonephritis เริ่มต้นจากการเกิด immune complex ไปสะสมตามโกลเมอรูลัสกระตุ้นปฏิกิริยาอักเสบพร้อมกับการเข้ามาของคอมพลีเมนต์ชนิดที่สำคัญได้แก่ C3a, C5a และ C567 (Coufer and Panciera, 2001) เกิดการทำลายของเซลล์และเนื้อเยื่อบริเวณนั้น ซึ่งต่างจากระยะเฉียบพลันที่ตรวจไม่พบ C3 และการอักเสบ รวมถึงความผิดปกติในส่วนโกลเมอรูลัส ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถหายเองได้ในระยะ 10 สัปดาห์หลังการได้รับเชื้อ (Codner et al., 1992)

ปัจจัยที่ทำให้เกิด immune-mediated glomerulonephritis ได้แก่ ลักษณะของ immune complex ที่ต้องมีขนาดเล็กและจำนวนมากในระดับหนึ่ง โดยถ้ามีขนาดใหญ่ก็จะถูกกำจัดโดยกระบวนการเก็บทำลาย ซึ่งจะพบได้ในภาวะที่มีระดับของแอนติเจนในร่างกายเท่ากับหรือสูงกว่าแอนติบอดีเล็กน้อย (Grauer, 1993) ลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าของไตสุนัขที่ติดเชื้อ *E. canis* ในระยะเรื้อรังที่เด่นชัดคือการพบจุดเลือดออกที่รอยต่อของไตชั้นนอกและชั้นใน (corticomedullary junction) ในรายที่ไม่มีเลือดออกที่ไตจะพบแต่มีสีเหลืองเล็กน้อยบริเวณชั้นใน (medulla) และชั้นนอก (cortex) สีออกเทาอ่อน (Hildebrandt et al., 1973) และเนื่องจากการอักเสบในส่วนโกลเมอรูลัส จึงสามารถพบโปรตีนในปัสสาวะในระยะเรื้อรังได้ พร้อมกับภาวะการลดค่าลงของอัลบูมินในกระแสเลือด (Grauer, 2003)

ไตของสุนัขมี 1 คู่ ลักษณะคล้ายถั่ว มีเยื่อหุ้มไต (renal capsule) เป็นพวก dense fibrous tissue ใต้มีสีน้ำตาลแดง และไตมีหน้าที่ดังนี้คือ

1. ควบคุมและรักษาระดับสมดุลของน้ำ อิเล็กโทรไลต์และความเป็นกรด-ด่างของร่างกาย
2. เป็นแหล่งกำจัดของเสียและสิ่งที่มีพิษออกจากร่างกายโดยเฉพาะ nitrogenous compounds ได้แก่ ยูเรีย และครีเอตินิน ขับออกมาด้วยปัสสาวะ
3. ควบคุมความดันของกระแสเลือดและความเข้มข้นของโซเดียม
4. บางส่วนของไตทำหน้าที่คล้ายต่อมไร้ท่อ นั่นคือ สร้างและหลั่งสาร เช่น rennin (ควบคุมความดันเลือดและ blood volume) erythropoietin (คือ growth factor ที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง) hydroxylation ของวิตามินดี ซึ่งเป็น steroid prohormone ชนิดหนึ่งเพื่อเปลี่ยนไปเป็น active form ต่อไป

โครงสร้างของไตประกอบด้วย หน่วยไต (nephron) ซึ่งประกอบด้วย โกลเมอรูลัส (glomerulus) และระบบท่อไต (renal collecting system) ซึ่งประกอบด้วย ท่อไต (ureter) กรวยไต (pelvis) ท่อไตฝอย (collecting duct)

Nephron คือ หน่วยพื้นฐานการทำงานของไต ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างน้ำปัสสาวะ แบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ renal corpuscle (glomerulus และ bowman's capsule) และ renal tubule (proximal tubule, loop of Henle, distal tubule)

โกลเมอรูลัส เป็นโครงสร้างที่ซับซ้อนเป็น coiled network of anastomosing glomerular capillaries ที่อัดกันแน่นกลม ทำหน้าที่สำคัญในการกลั่นกรองน้ำเลือด และในกระบวนการกรองนั้นพบว่าน้ำเลือดที่ผ่านไตประมาณร้อยละ 20 จะกรองผ่าน glomerular tuft เข้าสู่ Bowman space ในกระบวนการกรองผ่าน น้ำเลือดจะกรองผ่านเนื้อเยื่อ 3 ชั้น คือ ผนังชั้นในของหลอดเลือด (vascular endothelium) basement membrane และ epithelial cell เนื้อเยื่อทั้ง 3 นี้มีความสำคัญในการยอมให้สารผ่านได้ไม่เท่ากัน โดยพบว่าสารที่มีโมเลกุลมากกว่า 69,000 หรือมากกว่า เช่น ซีรัมอัลบูมินกรองผ่านได้น้อยมาก ดังนั้นในปัสสาวะจึงไม่พบอัลบูมินหรือโปรตีนในภาวะปกติ

การพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) เป็นผลมาจากไตโดยตรง ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของโปรตีนในพลาสมาผ่านโกลเมอรูลัส โดยพบในราย glomerulonephritis และกรณีที่ไตมีสาร amyloid สะสมที่โกลเมอรูลัส หรือเกิดความผิดปกติของการดูดกลับโปรตีน หรือมีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนเข้าสู่ปัสสาวะเมื่อมีการอักเสบ (ชลดดา, 2544)