

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การติดเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคระบบสืบพันธุ์และระบบทางเดินหายใจในโคสามารถก่อโรคระบบทางเดินหายใจได้ในโคทุกช่วงอายุ เนื่องจากกลไกการกีดกันภูมิคุ้มกันของร่างกายและหรือการรบกวนการทำหน้าที่ระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ในช่องทางการหายใจ เป็นปัจจัยเบื้องต้นที่โน้มนำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรียประจำถิ่น (common flora) ทำให้โรคทวีความรุนแรงมากขึ้น (Verhoeff and van Nieuwstadt, 1984; Brown et al., 1991; van Donkersgoed et al., 1993; Graham, et al., 1998; Fulton et al., 2000) นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบสืบพันธุ์จากการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะไวรัสไอบีอาร์และไวรัสบีวีดี เนื่องจากไวรัสจะแพร่กระจายไปตามระบบหมุนเวียนโลหิต (viremia) ไปยังระบบสืบพันธุ์หรือติดทางการสืบพันธุ์โดยตรง ซึ่งจะไปรบกวนการทำหน้าที่ของรังไข่ การปฏิสนธิ การเจริญและการพัฒนาของตัวอ่อน และทำให้เกิดการสูญเสียตัวอ่อนจากการติดเชื้อไวรัสผ่านทางรกในขณะโคตั้งท้อง (Zavy, 1994) การควบคุมและการป้องกันความเสียหายต่อระบบสืบพันธุ์ในช่วงผสมพันธุ์และช่วงตั้งท้องจากการติดเชื้อไวรัสเหล่านี้ ทำได้โดยการใช้โปรแกรมวัคซีนป้องกันโรคไวรัส ซึ่งปัจจุบันได้มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวางในหลาย ๆ ประเทศทั่วโลก (Hjerpe, 1990)

#### 1. ไวรัสไอบีอาร์

##### 1.1 ลักษณะและคุณสมบัติของไวรัสไอบีอาร์

เชื้อเฮอริสไวรัส -1 เป็นดีเอ็นเอไวรัส (DNA virus) จัดอยู่ในแฟมิลี่ *Alphaherpesviridae* จีแนส *Herpesvirus* ลักษณะทางโครงสร้างคล้ายเชื้อเฮอริสบีไวรัสที่ก่อโรคในคน (human herpesvirus) เป็นไวรัสที่ก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ที่เข้าไปอาศัย (cytopathic pathogen) สามารถแพร่กระจายในร่างกายสัตว์ได้โดยการสร้างสะพานเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (intercellular bridges) เพื่อป้องกันตัวเองจากกลไกระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Francki et al., 1991) จำแนกได้เป็น 3 genotypes ซึ่งสัมพันธ์กับลักษณะอาการและพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นดังนี้ (Whetstone, et al., 1993)

1. Subtype 1 และ 2a มีความสัมพันธ์กับโรคระบบทางเดินหายใจ (respiratory form) และเยื่อตาอักเสบ ซึ่งพบว่า subtype 1 จะถูกขับออกมาและแพร่กระจายทางช่องจมูกได้สูงกว่า subtype อื่น
2. Subtype 2b มีความสัมพันธ์กับโรคช่องทางการสืบพันธุ์ (venereal form) ที่เรียกว่า โรคไอพีทีในโคเพศเมียและโรคไอบีพี (infectious balanoposthitis; IBP) ในโคเพศผู้
3. Subtype 3 มีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาท (encephalitic form) เช่น การเกิดโรคสมองอักเสบในลูกโค

## 1.2 ระบาดวิทยา

เฮอริปส์ไวรัส-1 เป็นสาเหตุของโรคไอบีอาร์ บางครั้งรู้จักกันในนาม “โรคจมูกแดง (red nose disease)” พบอัตราการติดโรค (morbidity rate) ภายในฝูงที่มีการระบาดของโรคอยู่ในช่วง 20-100 เปอร์เซ็นต์ แต่พบอัตราการตาย (mortality rate) ค่อนข้างต่ำ (Straub, 1990) Wiseman และคณะ (1980) ได้รายงานอัตราการตายของโคในฝูงที่มีอายุมากกว่า 6 เดือน ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไอบีอาร์มีค่าเฉลี่ย 2.7 เปอร์เซ็นต์ (พิสัย 0-8 เปอร์เซ็นต์) รายงานความชุกของการตรวจพบภูมิคุ้มต่อไวรัสชนิดนี้ในฝูงแม่โคนมในยุโรปอยู่ในช่วง 15-35 เปอร์เซ็นต์ของฝูง (Franken et al., 1986; Pritchard, 1992; van Donkersgoed et al., 1993; Vonk Noordegraaf et al., 1998)

รายงานการเกิดโรคไอบีอาร์ครั้งแรกในประเทศไทยในลูกโคพื้นเมืองอายุ 3 เดือน โดยแสดงอาการของโรคระบบทางเดินหายใจร่วมกับการแสดงอาการทางระบบประสาท (ง่วงซึม และ คณะ, 2526) Suphachareon (1990) ได้รายงานการสำรวจโรคไอบีอาร์ในเขตภาคกลาง 12 จังหวัด โดยวิธีตรวจซีรัมของโคจำนวน 1,780 ตัว ด้วยวิธี Serum Neutralization Test พบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสไอบีอาร์ 36.2 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งได้ค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของปราจีน และคณะ (2540) ที่ได้รายงานสถานภาพภูมิคุ้มโรคไวรัสในฟาร์มโคนมทั่วประเทศจากการสุ่มตรวจน้ำนม 2,070 ฟาร์ม พบว่า สามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสไอบีอาร์ในน้ำนม 772 ฟาร์ม (37.3 เปอร์เซ็นต์) โดยในเขตภาคเหนือตอนบน (เขต 5) พบภูมิคุ้มโรคต่ำสุด 17.5 เปอร์เซ็นต์ (32 ฟาร์ม จาก 200 ฟาร์ม) และเขต 4 (นครศรีธรรมราชและสุราษฎร์ธานี) พบภูมิคุ้มโรคสูงสุด 84.1 เปอร์เซ็นต์ (37 ฟาร์มจาก 44 ฟาร์ม) จังหวัดที่พบภูมิคุ้มโรคในระดับสูงกว่า 90 เปอร์เซ็นต์ คือ สกลนครและสุราษฎร์ธานี (92.5 เปอร์เซ็นต์) ในเขตอำเภอมวกเหล็กพบภูมิคุ้มโรค 41.1 เปอร์เซ็นต์ (จาก 129 ฟาร์ม) ซึ่งต่ำกว่ารายงานของ Aiumlamai และคณะ (1992) ได้รายงานผล

การสำรวจภูมิคุ้มโรคไอบีอาร์ในฟาร์มโคนมจำนวน 40 ฟาร์มในเขตอำเภอมวกเหล็ก พบว่ามีอัตราการติดโรคสูงถึง 65 เปอร์เซ็นต์ เนื่องจากในบางพื้นที่มีการเลี้ยงโคนมอย่างแออัดและพบภูมิคุ้มต่อโรคต่ำ ซึ่งทำให้โคเหล่านี้อยู่ในภาวะไวต่อการติดไวรัสสูง เมื่อมีการระบาดของโรคอาจทำให้เกิดความเสียหายได้

### ช่องทางการติดไวรัสไอบีอาร์

1. ติดต่อทางการหายใจ จากการสัมผัสโดยตรงหรือการหายใจเอาละอองอากาศที่มีไวรัสปนเปื้อน จากการไอหรือจามของสัตว์ป่วย ซึ่งถือเป็นช่องทางการติดต่อหลัก (Bosch et al., 1998; Nylin et al., 1998; Mars et al., 1999; Mars et al., 2000)
2. กินอาหารและน้ำที่มีไวรัสปนเปื้อนจากส่วนต่าง ๆ ของลูกโคที่แท้ง ซึ่งคัดหลังจากระบบสืบพันธุ์ เศษรกหรือเศษเนื้อเยื่อจากมดลูกหลังคลอด (Ackermann et al., 1982; Kapil and Basaraba, 1997; Nylin et al., 1998)
3. ติดต่อโดยการผสมพันธุ์จากพ่อโคที่เป็นโรค ไม่ว่าจะเป็นการผสมจริงหรือการผสมเทียมด้วยน้ำเชื้อแช่แข็งที่มีการปนเปื้อนไวรัส (van Oirschot et al., 1993)

รายงานการทดลองของ Mars และคณะ (1999) พบว่า ลูกโคที่ถูกเลี้ยงแยกกันในห้องทดลองปิด แต่มีทางระบายอากาศร่วมกันระยะห่าง 4 เมตร สามารถแพร่ไวรัสจากลูกโคที่เหนียว นำให้ติดเฮอริสไวรัส-1 ไปยังลูกโคปกติได้ภายใน 3 วัน จากนั้น Mars และคณะ (2000) ได้ทดลองในคอกทดลองเปิด โดยเลี้ยงลูกโคในคอกที่มีระยะห่างกันประมาณ 4 เมตร พบว่า สามารถตรวจพบไวรัสได้จากสิ่งคัดหลั่งจากช่องจมูกของลูกโคกลุ่มปกติได้ภายในวันที่ 4 และตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสภายในวันที่ 21 หลังจากเริ่มทดลอง การรายงานผลทางระบาดวิทยาในประเทศเดนมาร์กที่ได้นำโปรแกรมการกำจัดโรคไอบีอาร์มาใช้จนประสบผลสำเร็จตั้งแต่ปี 1984-1991 แต่อย่างไรก็ตาม ระหว่างปี 1991-1995 สามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อเฮอริสไวรัส-1 ได้อีกครั้ง โดยเฉพาะในฟาร์มที่อยู่ติดชายแดนประเทศเยอรมัน ซึ่งเชื่อว่าโคเหล่านี้น่าจะติดไวรัสที่ปนเปื้อนมากับอากาศ (Nylin et al., 1998)

### 1.3 กระบวนการเกิดโรคไอบีอาร์

เฮอริสไวรัส-1 จะเพิ่มจำนวนในช่องทางการติดไวรัสและแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย ซึ่งสามารถแพร่ผ่านรกและสร้างความเสียหายต่อระบบสืบพันธุ์ จากนั้นจะเข้าไปแฝงตัวอยู่ในปมเส้นประสาทส่วนหัวคูที่ 5 หรือที่ปมประสาทบริเวณกระเบนเหน็บ (sacral ganglia) ได้ตลอดชีวิตหรือ

เกิดการติดเชื้อแฝง (Ackermann et al., 1982; Ackermann and Wyler, 1984; Thiry et al., 1999) โคอาจไม่แสดงอาการและบางครั้งอาจตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อไวรัส (seronegative latent carriers; SNLC) จนกว่าจะอยู่ในสภาวะเครียด เช่น หลังการเคลื่อนย้าย การคลอด การเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมหรือการจัดการให้อาหารที่เร็วเกินไป เป็นต้น จึงจะแสดงอาการและแพร่ไวรัสไปสู่โคตัวอื่น (Ackermann et al., 1982; Kapi and Basaraba, 1997; Nylin et al., 1998) โคที่ติดไวรัสใหม่จะแพร่กระจายไวรัสไปสู่โคตัวอื่นได้ภายใน 2-4 สัปดาห์และโคทั้งหมดในฝูงได้ภายใน 4-6 สัปดาห์ การติดไวรัสส่วนใหญ่จะเกิดกับโคอายุมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากแม่หมดลง (Kapil and Basaraba, 1997) Kapil และ Basaraba (1997) ได้ให้ข้อสังเกตว่า ความรุนแรงของโรคที่พบ มีความสัมพันธ์กับปัจจัยที่เหนี่ยวนำความเครียด เสตรนของไวรัสที่ติด สถานภาพภูมิคุ้มกันและอายุของสัตว์

### 1.3.1 การเกิดโรคในรูปแบบระบบทางเดินหายใจ

เมื่อติดไวรัสทางช่องจมูก ไวรัสจะไปทำลายเซลล์เยื่อเมือกทางเดินหายใจส่วนบนและที่ปอด ครอบคลุมการทำหน้าที่ของเซลล์แมคโครฟาจ (macrophage) พีโอเอ็มเอ็น (polymorphonuclear neutrophil; PMN) ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และ T-cell ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรียและเกิดปอดอักเสบตามมาในที่สุด โคอาจไม่แสดงอาการจนถึงแสดงอาการรุนแรง บางครั้งพบอัตราการตายสูงถึง 10 เปอร์เซ็นต์ในโคขุนที่อยู่ระหว่างการระบาดของโรคอย่างหนัก อาการที่พบเริ่มจากมีไข้สูง (105-107 องศาฟาเรนไฮต์) จมูกอักเสบ เกิดการหลุดลอกของเยื่อเมือกช่องจมูก มีน้ำมูกใส ต่อมากลายเป็นน้ำมูกปนหนอง หายใจลำบากและหายใจทางปาก โคบางตัวอาจพบเยื่อตาอักเสบร่วมด้วย (Kapil and Basaraba, 1997) น้ำนมลดและแท้งในแม่โค (Straub, 1990)

### 1.3.2 ความสูญเสียต่อระบบสืบพันธุ์

การติดไวรัสในรูปแบบไอพีวี มีระยะฟักตัวของโรคค่อนข้างสั้น (1-3 วัน) โดยพบการอักเสบของช่องคลอดและปากช่องคลอด มีเมือกปนหนองไหลออกมาและเกิดมดลูกอักเสบ ในโคเพศผู้จะพบการอักเสบของเยื่อเซลล์ทอปปัสสภาวะ ทำให้ความกำหนัดลดลง เนื่องจากเกิดความเจ็บปวดในขณะขึ้นผสมพันธุ์ อาการทั้งหมดจะหายไปภายใน 2-3 สัปดาห์ เนื่องจากร่างกายได้สร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสขึ้นมาแล้ว (Parsonson and Snowdon, 1975; Afshar and Eaglesome, 1990) จากการศึกษาของ van Oirschot และคณะ (1993) พบว่าฟอโคที่เป็นโรคไอพีวีอาจแสดง

หรือไม่แสดงอาการของโรคก็ได้ ซึ่งน้ำเชื้อที่รีดได้จะมีไวรัสปนเปื้อนและมีคุณภาพด้อยกว่าปกติ เมื่อนำไปผสมพันธุ์จะเป็นสาเหตุของมดลูกอักเสบและเกิดปัญหาการผสมไม่ติด นอกจากนี้ยังพบว่า การย้ายฝากตัวอ่อนที่ติดไวรัสเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดไวรัสในระบบสืบพันธุ์ เป็นไปได้ว่าไวรัสอาจปนเปื้อนมากับสารชีวภาพหรืออุปกรณ์สำหรับเตรียมตัวอ่อน (Wrathall, 1995) แต่อย่างไรก็ตาม การล้างตัวอ่อนด้วยเอนไซม์ทริปซิน (trypsin) ก่อนการย้ายฝากและควบคุมกระบวนการผลิตตัวอ่อนตามคำแนะนำของสมาคมไออีทีเอส (International Embryo Transfer Society; IETS) ยืนยันว่าสามารถป้องกันการติดไวรัสได้ (Stringfellow and Wrathall, 1995)

สำหรับความสูญเสียที่เกิดกับระบบสืบพันธุ์ในแม่โคช่วงผสมพันธุ์และขณะตั้งท้อง ทำให้เกิดเยื่อผนังมดลูกอักเสบ เกิดรอยโรคที่รังไข่และคอร์ปัสลูเตียม (van Oirschot et al., 1993) และเป็นสาเหตุของการตายของตัวอ่อนระยะแรก การแท้งลูก การเกิดลูกกรอกหรือลูกที่คลอดมีอาการทางประสาทจากสมองอักเสบ วงรอบการเป็นสัตว์ผิดปกติและผสมติดยาก (Zavy, 1994) อย่างไรก็ตาม พบว่า ความชุกของการแท้งลูกที่มีความสัมพันธ์กับการติดไวรัสโอปีอาร์ค่อนข้างต่ำ โดยทั่วไปพบได้ประมาณ 0.3 เปอร์เซ็นต์ของการแท้งลูกทั้งหมด แต่ในบางขณะอาจพบได้สูงถึง 10 เปอร์เซ็นต์ โดยเฉพาะในฟาร์มที่มีการระบาดอย่างรุนแรง (abortion storms) การแท้งลูกอาจพบได้ภายใน 2-6 สัปดาห์หรือบางครั้งอาจยาวนานถึง 90 วันหลังการติดไวรัสหรือการฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็น ซึ่งส่วนใหญ่มักจะพบในระยะท้ายของการตั้งท้อง (6-8 เดือน) (Radostits and Blood, 1985; Murray, 1990)

## 2. ไวรัสบีวีดี

### 2.1 ลักษณะและคุณสมบัติของไวรัสบีวีดี

ไวรัสบีวีดีเป็นไวรัสอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (Single stranded RNA virus) ลักษณะกลม ประกอบด้วย lipid envelope ผิวเรียบ จัดอยู่ในแฟมิลี *Flaviviridae* จีนัส *Pestivirus* (Francki et al., 1991) สามารถจำแนกตามคุณสมบัติทางชีวภาพและสารพันธุกรรม ได้ดังนี้

1. Biotypes ประกอบด้วย 2 เสตรน ดังนี้ เสตรนที่ทำให้เกิด cytopathic effect (CP strain) และแบบไม่ทำให้เกิด cytopathic effect (NCP strain) บนเซลล์เพาะเลี้ยง ซึ่งสามารถก่อโรคได้ทั้ง 2 เสตรน (ตารางที่ 1) ไวรัสบีวีดีที่แยกได้จากธรรมชาติที่เป็นเสตรน CP ได้แก่ Singer C24V NADL NZC 5960 และ BURT เป็นต้น ส่วนเสตรน NCP ได้แก่ 7443 McCN NZNC 9762 NEB TGAN 639 และ NY-1 เป็นต้น (Francki et al., 1991)

2. Genotypes โดยทั่วไปพบได้ 2 types ดังนี้ type 1 และ 2 จำแนกโดยอาศัยความแตกต่างทางองค์ประกอบของยีนส์ในตำแหน่ง 5' - untranslated region (5' UTR) จากการตรวจด้วยเทคนิค PCR สำหรับ type 1 จำแนกได้เป็น 2 subtype คือ 1a และ 1b (Ridpath et al., 1994; Sasaki et al., 1996)

Fulton และคณะ (2000) ได้ศึกษาสัดส่วนชนิด biotypes และ genotypes ของไวรัสบีวีดีที่แยกเชื้อได้จากโคที่กำลังป่วย พบว่ามีสาเหตุมาจาก type 1 (61.0 %) มากกว่า type 2 (39.0 %) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และเป็นเสตรน NCP (65.7 %) มากกว่าเสตรน CP (34.3 %) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

ตารางที่ 1 การตรวจพบไวรัสบีวีดีจากโคที่แสดงอาการป่วยทางคลินิก โดยจำแนกตาม biotypes และ genotypes

อาการทางคลินิก	จำนวนโคที่ตรวจพบไวรัสบีวีดี	Type 1		Type 2	
		CP	NCP	CP	NCP
จากการสำรวจภายในฝูง	29	4	14	1	10
อาการระบบทางเดินหายใจ	31	7	14	3	7
ท้องเสียเป็นน้ำ (watery)	20	9	4	1	6
ท้องเสียปนเลือด (bloody)	3	2	1	0	0
แห้ง	11	1	2	2	6
น้ำหนักลด	7	2	1	2	2
อาการทางประสาท	2	0	1	1	0
ตาย	1	0	1	0	0
ซึม	1	1	0	0	0
รวม	105	26	38	10	31

ที่มา : Fulton และคณะ (2000)

## 1.2 ระบาดวิทยา

ไวรัสบีวีดีถูกค้นพบครั้งแรกจากการระบาดอย่างหนักในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1949 เป็นสาเหตุให้ลูกโคที่ติดเชื้อมีอาการท้องเสียอย่างรุนแรง (severely diarrhea) ร่วมกับการ

หลุดลอกของผนังเยื่อบุทางเดินอาหาร จึงเป็นที่มาของชื่อโรคในขณะนั้นว่า "Bovine viral diarrhea" ตามลักษณะอาการที่พบ (Olafson et al., 1946) ปัจจุบันเป็นที่ทราบทั่วกันว่า โรคบีวีดีมีการระบาดอยู่ทั่วโลก ซึ่งอาจพบอาการได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่ไม่แสดงอาการจนถึงแสดงอาการของโรคชัดเจน (Brown et al., 1991; Fritzemier et al., 1999; Obando et al., 1999) รายงานทางระบาดวิทยาในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก พบว่า จำนวนโคที่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดีอยู่ระหว่าง 40-90 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งให้เห็นว่าโคส่วนใหญ่ได้ผ่านการสัมผัสไวรัสในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูง โดยโคมักไม่แสดงอาการป่วย (Bolin et al., 1985b; Niskenen et al., 1991; Hous, 1995; Kirkland, 1996; Paisley et al., 1996; Bearden and Fuquay, 1997; Poton et al., 1998; Obando et al., 1999)

ตารางที่ 2 สถานภาพทางซีรัมวิทยาของโค จากฝูงที่มีรายงานการใช้และไม่ใช้โปรแกรมวัคซีนป้องกันโรคบีวีดีภายในฟาร์ม

สถานภาพฝูง	ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดี (ตัว)	ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดี (ตัว)
ไม่มีโปรแกรมวัคซีน	1,001 (57.04 %)	754 (42.96 %)
มีโปรแกรมวัคซีน	1,670 (78.07 %)	469 (21.93 %)
รวม	2,671 (68.57 %)	1,223 (31.41 %)

ที่มา : Paisley และคณะ (1996)

Bolin และคณะ (1985b) รายงานผลการสำรวจความชุกของการติดไวรัสบีวีดีในโค 3,157 ตัว จาก 66 ฝูงในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าโค 89 เปอร์เซ็นต์ของทั้งหมดมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดี ในขณะที่ Paisley และคณะ (1996) รายงานการสำรวจโดยการสุ่มตัวอย่างจากโคทั่วทั้งประเทศสหรัฐอเมริกา (17รัฐ) พบว่า เปอร์เซ็นต์โคและฟาร์มที่มีโคอย่างน้อย 1 ตัวตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดีเท่ากับ 68.6 และ 90.6 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ และเมื่อแยกศึกษาความชุกของการตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดีจากสถานภาพการฉีดวัคซีนภายในฝูง พบว่า เปอร์เซ็นต์ของโคที่ตรวจพบภูมิคุ้มกันในฝูงที่ไม่มีและมีโปรแกรมวัคซีนป้องกันโรคบีวีดี เท่ากับ 57.0 และ 78.1 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ซึ่งเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของการตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดีของทั้งสองกลุ่ม มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยิ่ง ( $p < 0.01$ ) (ตารางที่ 2)

การศึกษาระบาดของไวรัสบีวีดีในประเทศไทย โดยปราจีน และคณะ (2540) ได้รายงานสถานภาพภูมิคุ้มโรคไวรัสในฟาร์มโคนมทั่วประเทศ จากการสุ่มตรวจน้ำนม 2,070 ฟาร์ม

พบว่า มีการตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีวีดีในน้ำนม 473 ฟาร์ม (22.8 เปอร์เซ็นต์) เขตภาคเหนือ ตอนบน (เขต 5) พบภูมิคุ้มโรคต่ำสุด 9.5 เปอร์เซ็นต์ (19 ฟาร์ม จาก 200 ฟาร์ม) และเขตอีสาน ตอนบน (เขต 4) พบภูมิคุ้มโรคสูงสุด 73.7 เปอร์เซ็นต์ (101 ฟาร์ม จาก 137 ฟาร์ม) จังหวัดที่ไม่พบ ภูมิคุ้มโรคเลย ได้แก่ ฉะเชิงเทรา สุรินทร์ อุบลราชธานี นครศรีธรรมราชและสงขลา จังหวัดที่พบ ภูมิคุ้มโรคระดับสูง ได้แก่ ขอนแก่น (74.0 เปอร์เซ็นต์) สุราษฎร์ธานี (75.0 เปอร์เซ็นต์) และ อุตรธานี (82.8 เปอร์เซ็นต์) จังหวัดที่พบภูมิคุ้มโรคในระดับสูงสุดคือ สกลนคร (92.5 เปอร์เซ็นต์) ในเขตอำเภอมวกเหล็กพบภูมิคุ้มโรค 22.5 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งสูงกว่า Aiumlamai และคณะ (1992) ได้ รายงานไว้ (4.4 เปอร์เซ็นต์)

การควบคุมการติดไวรัสบีวีดีตามธรรมชาติทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากมีโคจำนวนหนึ่ง ภายในฝูงกลายเป็นตัวกักและแพร่กระจายโรค (Zaghawa, 1998) นอกจากนั้น ช่องทางการติดต่อ ภายในฝูงหรือระหว่างฝูงมีได้หลายช่องทาง ทำให้เชื้อติดไวรัสได้ง่ายขึ้นด้วย ดังนี้

1. การสัมผัสไวรัสโดยตรง การหายใจหรือการกินไวรัสที่ปนเปื้อนมากับน้ำมูก น้ำลาย น้ำตา ปัสสาวะ อุจจาระ ลิงคัตหลังจากมดลูก น้ำคร่ำหรือเศษรกจากโคที่เป็นโรค (Stober, 1984; Duffell and Harkness, 1985)
2. การติดต่อทางการผสมพันธุ์ (venereal transmission) จากการผสมพันธุ์ด้วยน้ำเชื้อที่มี ไวรัสปนเปื้อนจากพ่อโคที่ติดเชื้อแบบคงทน (persistent infection, PI) (McClurkin et al., 1979) นอกจากนั้นยังพบว่า การย้ายฝากตัวอ่อนที่มีไวรัสปนเปื้อนเป็นสาเหตุการติดไวรัสได้เช่นเดียวกัน (Brock et al., 1997)
3. การติดต่อผ่านทางรก (transplacental infection) จากแม่สู่ลูกในระหว่างตั้งท้อง (Done and Terlecki, 1980; Duffell and Harkness, 1985; Raeder and Harkness, 1986)
4. การฉีดวัคซีนป้องกันโรคบีวีดีชนิดเชื้อเป็น มีรายงานในอดีตยืนยันว่า สามารถก่อโรคได้ โดยเฉพาะในลูกโคที่อยู่ในสภาวะเครียด (Martin et al., 1982; Roth and Kaeberle, 1983)
5. การปนเปื้อนไวรัสจากสารชีวภาพต่าง ๆ เช่น ชีรั่มที่เก็บจากโคติดไวรัสเพื่อใช้ใน กระบวนการเพาะเลี้ยงเซลล์หรือใช้ในห้องปฏิบัติการต่าง ๆ (Nuttal and Luther, 1977)
6. การติดต่อทางเข็มฉีดยา มีรายงานการใช้เข็มฉีดยาซ้ำกันโดยไม่ได้ฆ่าเชื้อก่อนฉีดยาเข้า ได้ผิวหนัง สามารถเป็นช่องทางการติดไวรัสได้ (Raeder and Harkness, 1986)
7. การติดต่อทางอากาศ (air borne transmission) (Mars et al., 1999)

Mars และคณะ (1999) ได้ศึกษาผลการติดไวรัสบีวีดีทางอากาศในห้องทดลอง ระยะทาง ระหว่างห้องไม่น้อยกว่า 3.9 เมตร จากกลุ่มโคที่เป็นโรคชนิดติดเชื้อแบบคงทนไปยังกลุ่มโคปกติ



พบว่า การติดเชื้อไวรัสจะเริ่มพบภายใน 5 วัน และเริ่มพบอาการไข้สูงในวันที่ 6 ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสถูกตรวจพบครั้งแรกในวันที่ 18 หลังจากเริ่มทดลอง ซึ่งได้ให้ข้อสังเกตว่า การติดเชื้อของทางนี้อาจมีความสำคัญทางระบาดวิทยา หากสัตว์ที่เป็นโรคขับไวรัสปนเปื้อนมากับอากาศในปริมาณมากพอ ในขณะที่อุณหภูมิและความชื้นสัมพัทธ์ของสภาพแวดล้อมเหมาะสม

### 2.3 กระบวนการเกิดโรคบีวีดี

โคสนวนใหญ่มีเปอร์เซ็นต์การสัมผัสไวรัสบีวีดีค่อนข้างสูง แต่พบว่ามีอัตราการตายต่ำเพียง 4-8 เปอร์เซ็นต์ จะพบไวรัสในกระแสเลือดได้เร็วที่สุดหลังการติดเชื้อในวันที่ 5-8 และเริ่มพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสในวันที่ 13 ซึ่งจะปรากฏชัดเจนภายใน 3-4 สัปดาห์ (Kramps et al, 1997; Fredriksen et al., 1999) และจะเพิ่มสูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 10-12 จากนั้นจะคงที่และลดระดับลงเรื่อย ๆ (Brownlie, 1990; Howard, 1990)

#### 2.3.1 ภาวะเซลล์เม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia)

ภาวะเซลล์เม็ดเลือดขาวต่ำและภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกด เป็นพยาธิสภาพหลักที่พบในโคที่กำลังป่วย ในระหว่างนี้ก็มีโอกาสติดเชื้อแทรกซ้อนจากจุลินทรีย์ชนิดอื่นได้ง่าย ยืนยันได้จากการลดลงของจำนวนเซลล์ B และ T lymphocyte และ neutrophil ในกระแสเลือด การตอบสนองของ peripheral lymphocyte ต่อจุลินทรีย์ต่าง ๆ ลดลง (Posposil et al., 1977; Brown et al., 1991) การสร้างแอนติบอดี, monocyte, chemotaxis และ interferon ลดลงด้วยเช่นกัน (Muscoplat et al., 1973) พบรอยโรคที่สำคัญดังนี้ เกิดจุดเนื้อตาย (focal necrosis) ที่ต่อมน้ำเหลืองและม้าม peyer's patches ของลำไส้เล็กถูกทำลาย เกิดความเสียหายในชั้นระหว่าง medulla และ cortex ของต่อมน้ำเหลือง เกิดการฝ่อ (atrophy) ของเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง (lymphatic tissue) ต่าง ๆ อาจพบภาวะเลือดออกไม่หยุดในตำแหน่งที่ฉีดยา เนื่องจากเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง (severe thrombocytopenia) (Corapi et al., 1990; Pellerin et al., 1994; Walz et al., 1999)

#### 2.3.2 ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ตอบสนองต่อการติดเชื้อบีวีดี

การติดเชื้อแบบคงทนหรือ persistent infection (PI) เกิดจากการที่ตัวอ่อนได้สัมผัสไวรัสในช่วงต้น ๆ ของการตั้งท้อง (ประมาณ 58 – 120 วัน) ก่อนที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะมีการพัฒนาสมบูรณ์ ทำให้ร่างกายเข้าใจว่าแอนติเจนของไวรัสเป็นแอนติเจนของร่างกาย โดยจะไม่ตอบ

สนองทางภูมิคุ้มกันต่อไวรัสจากการสัมผัสในครั้งต่อไป เมื่อลูกโคคลอดจะตรวจพบไวรัสในกระแสเลือด โดยลูกโคอาจมีสุขภาพปกติและยังคงมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อจุลชีพชนิดอื่นได้ตามปกติยกเว้นไวรัสบีวีดี การติดไวรัสในรูปแบบนี้ พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดไวรัสเสตรน NCP ซึ่งสัตว์อาจตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเสตรนที่แตกต่าง (heterologous strains) ได้บ้างเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ภาวะภูมิคุ้มกันทั่วไปของร่างกายจะถูกกดเช่นเดียวกับการติดไวรัสในรูปแบบปกติ และพบอัตราการตายสูงมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ในปีแรกหลังคลอด ลูกโคบางตัวอาจมีชีวิตรอดมาจนถึงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งจะเป็นแหล่งขั้วไวรัสในปริมาณมากออกสู่สิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะเมื่ออยู่ในสภาวะเครียด และสามารถถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้ ซึ่งพบว่าลูกที่คลอดออกมาจะมีการติดเชื้อแบบ PI ด้วยเช่นกัน (Straver et al., 1983; Duffell and Harkness, 1985; Barber et al., 1985; Tremblay, 1996)

Meyling (1984) ได้สำรวจความชุกของการติดเชื้อแบบ PI ของโคจากโรงฆ่าสัตว์ในประเทศเดนมาร์ก พบเพียง 1 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น ในขณะที่ Bolin และคณะ (1985a) สำรวจในฝูงโคในอเมริกา พบ 1.7 เปอร์เซ็นต์ (จากการสุ่มตัวอย่าง 9 เปอร์เซ็นต์ของฝูง) ซึ่งบางการศึกษารายงานว่า พบสูงถึง 4 เปอร์เซ็นต์ (Obando et al., 1999) มีผู้อธิบายถึงสาเหตุที่ตรวจพบเปอร์เซ็นต์ของโคที่ติดเชื้อแบบ PI ต่ำจากโรงฆ่าสัตว์ เมื่อเปรียบเทียบกับ การสำรวจจากโคทั้งฝูงว่า อาจเป็นเพราะลูกโคที่ติดเชื้อแบบ PI ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตเมื่ออายุน้อยและบางส่วนได้ถูกคัดทิ้งไปก่อนหน้านั้น ดังนั้นเมื่อสำรวจในกลุ่มโคที่คัดทิ้ง จึงทำให้พบได้น้อยกว่าปกติ (Baker, 1987)

### 2.3.3 การเกิดโรกระบบทางเดินหายใจแบบซับซ้อน (bovine respiratory disease complex)

โคป่วยจากโรคบีวีดีส่วนใหญ่จะติดเชื้อแทรกซ้อนจากจุลชีพต่าง ๆ เช่น ไวรัสกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Coccidia* เป็นต้น ซึ่งพบว่ามากกว่า 85 เปอร์เซ็นต์จะติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรียเป็นหลัก (Reggiardo and Kaeberle, 1981; Richer et al., 1988; Corlese et al., 1991) มีสาเหตุโน้มนำจากภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกดหลังจากติดไวรัสบีวีดี พยาธิสภาพที่สำคัญ เช่น ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *Pasteurella haemolytica* ความสามารถในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียและไวรัสออกจากปอดลดลง เหนี่ยวนำให้ *Pasteurella spp.* เจริญเติบโตและเกาะกลุ่มกันภายในปอด (Potgieter et al., 1984) รายงานการศึกษาเสตรนของไวรัสบีวีดีที่เป็นสาเหตุโน้มนำของโรกระบบทางเดินหายใจ พบได้ทั้ง 2 เสตรน แต่เสตรน CP จะก่อความรุนแรงมากกว่าเสตรน NPC (Potgieter et al., 1985)

### 2.3.4 อาการทางคลินิก

#### 1. การติดเชื้อแบบไม่แสดงอาการ (subclinical infection)

เป็นรูปแบบที่เกิดได้มากที่สุด (70-90 เปอร์เซ็นต์) มักพบในโคที่โตเต็มวัยที่มีความไวต่อการติดเชื้อ อาจพบอาการไข้เล็กน้อยตามด้วยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สัตว์สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสได้ภายหลังการติดเชื้อ 3-4 สัปดาห์ (Amess, 1986)

#### 2. การแสดงอาการแบบเฉียบพลัน (acute viral diarrhea)

เป็นการเกิดโรคที่แสดงอาการของโรคชัดเจน มักเกิดในโคที่มีอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 2 ปี ระยะฟักตัวของโรคประมาณ 5-7 วัน จากนั้นสัตว์จะแสดงอาการไข้สูง ซึม กินอาหารลดลง มีขี้มูกขี้ตา เกิดการหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุผิวภายในช่องปากและเกิดแผลหลุมตามมา บางครั้งอาจพบอาการท้องเสียและมีการติดเชื้อแทรกซ้อนในระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย จากนั้นประมาณ 15 วันจะเริ่มตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัส โรคอาจพัฒนาไปเป็นแบบเรื้อรังได้ (Blood et al., 1983)

#### 3. โรคมิวโคซอล (mucosal disease)

โรคมิวโคซอลเป็นรูปแบบหนึ่งของโรคบีวีดี โดยโคจะแสดงอาการทางคลินิกอย่างรุนแรง อัตราการเกิดโรคต่ำกว่า 5 เปอร์เซ็นต์แต่อัตราการตายสูงถึง 100 เปอร์เซ็นต์ ปกติจะพบในลูกโคอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี รายงานในอดีตกล่าวว่า การเกิดโรคในรูปแบบนี้มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบบ PI จากเสตรน NCP จากนั้นมีการติดเชื้อซ้ำอย่างหนักจากเสตรน CP นอกจากนี้ยังมีข้อถกเถียงว่า การฉีดวัคซีนบีวีดีเชื้อเป็นที่ประกอบด้วย เสตรน CP ให้กับโคที่ติดเชื้อแบบ PI มีส่วนทำให้เกิดโรคนี้ได้หรือไม่ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุป อาการที่พบเริ่มจากอาการไข้สูง ซึม เบื่ออาหาร หัวใจและปอดทำงานหนัก สัตว์ผอมแห้งและขาดน้ำ ต่อมาสัตว์จะอยู่ในภาวะโลหิตเป็นกรด (acidosis) พบอาการท้องเสียปนเลือดอย่างรุนแรง หลังจากเริ่มแสดงอาการมาแล้ว 2-3 วัน พยาธิสภาพที่สำคัญ เช่น เกิดความเสียหายของเยื่อบุทางเดินอาหารและเยื่อบุทางเดินหายใจ เนื้อเยื่อน้ำเหลืองและผนังเส้นเลือดบริเวณลำไส้เกิดการหลุดลอกและกลายเป็นแผลหลุม พบรอยโรคที่บริเวณเยื่อบุช่องปาก คอหอย เหงือก มุมปากและบางส่วนของเพดานแข็ง รอยโรคอาจขยายใหญ่และลามไปภายในและด้านนอกของช่องจมูก มีรายงานการพบรอยโรคในลักษณะนี้ที่บริเวณช่องคลอด อวัยวะและบริเวณผิวหนังร่องกีบ (Brownlie et al., 1984; Bolin et al., 1985b) โคส่วนใหญ่จะเสียชีวิตระหว่างวันที่ 3-10 หรือภายในวันที่ 14 หลังจากเริ่มแสดงอาการ (Bearden and Fuquay, 1997; Fritzemier et al., 1999)

#### 4. ผลการติดเชื้อบีวีดีต่อการสืบพันธุ์

1. ผลต่อลูกในระยะการตั้งท้อง 3 เดือนแรก (50-100 วัน) พบว่า ทำให้เกิดการตายของตัวอ่อน ตามด้วยการแท้งหรือเกิดลูกกรอก การแท้งจะเกิดหลังจากเริ่มติดเชื้อไปแล้วประมาณ 10-

20 วันหรืออาจกินเวลาเป็นเดือน อย่างไรก็ตามความชุกของการแท้งค่อนข้างต่ำ พยาธิสภาพที่พบในลูกที่แท้ง เช่น เกิดแผลเลือดออกขนาด 1-3 มิลลิเมตรในบริเวณเยื่อช่องปาก หลอดอาหาร กระเพาะและบริเวณเยื่อบุตา (Jubb and Kennedy, 1963) พบจุดเลือดออกบริเวณชั้นใต้ผิวหนัง กล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อหัวใจ และเยื่อหุ้มด้านนอกของอวัยวะภายใน พบของเหลวสีน้ำฟ้าขาว ภายในช่องท้องและอาจพบเลนส์ตาขุ่นร่วมด้วย (Campen et al., 2000)

2. ผลต่อลูกในระยะตั้งท้อง 3-6 เดือน การติดเชื้อไวรัสในครรภ์ มักไม่ทำให้แท้ง ตัวอ่อนอายุระหว่าง 100-150 วัน จะอยู่ในช่วงสุดท้ายของการพัฒนาอวัยวะระบบประสาทและระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งไวรัสอาจเข้าทำลาย stem cell ทำให้กระบวนการสร้างอวัยวะถูกรบกวน เช่น รบกวนการสร้างเนื้อสมอง เกิดความผิดปกติที่เยื่อหุ้มไขสันหลัง เกิดต้อกระจกตา (cataracts) เรตินาเสื่อม (retinal degeneration) ลูกตามีขนาดเล็ก (microphthalmia) ต่อมไทมัสไม่เจริญ (thymic aplasia) ภาวะขนน้อย (hypotrichosis) ขนร่วง (alopecia) ขากรรไกรล่างสั้นกว่าปกติ (brachygnathism) เนื้อเยื่อปอดเจริญได้น้อย (pulmonary hypoplasia) ขนาดตัวเล็ก อาจคลอดก่อนกำหนด กรณีคลอดมีชีวิตรอดมักเดินทรงตัวไม่ได้เนื่องจากมีอาการทางประสาท ระบบภูมิคุ้มกันของตัวอ่อนจะพัฒนาได้สมบูรณ์ในช่วงการตั้งท้องระหว่าง 150-200 วัน ซึ่งจะพบ IgG และ IgM ได้ประมาณวันที่ 181 ส่วนแอนติบอดีที่เฉพาะต่อไวรัสบีวีดี จะพบได้ประมาณวันที่ 200 ของการตั้งท้อง ดังนั้นถ้ามีการติดเชื้อก่อนหน้านี้อันนี้ (58-120 วัน) จะทำให้ลูกสัตว์อยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสบีวีดีหรือมีการติดเชื้อแบบ PI (Brown et al., 1975; Straver et al., 1983; Duffell and Harkness, 1985; Barber et al., 1985; Tremblay, 1996)

3. ผลต่อลูกในระยะตั้งท้อง 6 เดือนถึงคลอด จะไม่ทำให้เกิดการแท้งและลูกโคที่เกิดจะไม่ติดเชื้อแบบ PI เนื่องจากระยะนี้ตัวอ่อนสามารถตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสได้ ลูกที่คลอดจะมีสุขภาพปกติและมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสก่อนได้รับน้ำนมเหลือง (Dubovi, 1994)

4. ผลต่อลูกหลังคลอดและความสมบูรณ์พันธุ์ การติดเชื้อไวรัสบีวีดีในลูกโคหลังคลอดอายุน้อยกว่า 6 เดือนที่ไม่ได้ติดเชื้อแบบ PI และได้รับน้ำนมเหลืองอย่างเพียงพอ ลูกโคมักไม่แสดงอาการของโรคให้เห็นหรือแสดงอาการของโรคเพียงเล็กน้อย และเมื่อร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อไวรัสได้แล้วก็จะกลับมาเป็นปกติได้ในไม่ช้า ระดับภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากน้ำนมเหลืองจะลดลงเมื่อลูกโคอายุมากขึ้นและไม่สามารถตรวจพบได้เมื่อโคอายุได้ 105-230 วัน และถ้าหากลูกโคได้รับน้ำนมเหลืองในปริมาณและความเข้มข้นที่เพียงพอในครั้งแรก อาจตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสได้นานถึง 398 วันหรือ 13 เดือน (Coria and McClurkin, 1978; Hjerpe, 1990)

แม่โคที่มีความไวต่อการติดเชื้อไวรัสบีวีดี เมื่อได้รับการผสมพันธุ์โดยวิธีธรรมชาติจากพ่อโคที่กำลังเป็นโรค จะทำให้กระบวนการปฏิสนธิล้มเหลว ในทางตรงกันข้าม ถ้าหากแม่โคมีแอนติบอดี

ต่อไวรัสอยู่ก่อนแล้ว เมื่อทดลองฉีดเชื้อเข้ามดลูกหรือผสมพันธุ์ด้วยน้ำเชื้อที่มีไวรัสปนเปื้อนอยู่ การติดไวรัสบีวีดีดังกล่าวจะไม่ไปรบกวนกระบวนการปฏิสนธิ (Whitmore et al., 1981) การติดไวรัสบีวีดีในช่วงผสมพันธุ์ส่งผลให้โคสาวหรือแม่โคผสมติดยาก โดยโคจะยังมีวงรอบการเป็นสัดปกติ เนื่องจากไวรัสจะไปรบกวนกระบวนการสร้างไข่ ทำให้เกิดความล้มเหลวในการปฏิสนธิและเกิดการตายของตัวอ่อน (Grahn et al., 1984) McGowan และคณะ (1993) ได้ศึกษาอัตราการตั้งท้องในโคสาวที่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสจากการเหนี่ยวนำให้ตกไข่หลายใบ พบว่าอัตราการตั้งท้องสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภูมิคุ้มกันและมีการติดไวรัสบีวีดีในช่วงผสมพันธุ์ เท่ากับ 44 และ 24 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ

Virakul และคณะ (1988) ได้รายงานผลการทดลองฉีดไวรัสบีวีดีเข้ากล้ามเนื้อ ในวันที่ 21 หลังผสมในแม่โค พบว่า เกิดการตายของตัวอ่อนระหว่างวันที่ 23-33 หลังผสม (2-12 วันหลังฉีดเชื้อ) และ 34-40 วัน Kafi และคณะ (1997) ได้รายงานผลการทดลองฉีดไวรัสบีวีดี (เสตรน NCP) เข้าโพรงมดลูก 9 วันก่อนทำการกระตุ้นให้ตกไข่หลายใบในโคสาว พบว่า โคแสดงอาการเป็นสัดลดลง การตกไข่มีเพียง 17 เปอร์เซ็นต์ (กลุ่มควบคุม 82 เปอร์เซ็นต์) จำนวนตัวอ่อนที่เก็บได้ทั้งหมดและที่มีคุณภาพพร้อมที่จะย้ายฝากเท่ากับ 0.6 และ 0.2 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มควบคุมเท่ากับ 5.8 และ 4.0 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ มีผู้ให้คำอธิบายถึงสาเหตุการเกิดนี้ว่า เนื่องจากไวรัสบีวีดีอาจมีส่วนไปลดบทบาทของเซลล์ในกระบวนการอักเสบหรือสารบางอย่างภายในรังไข่ ทำให้กระบวนการตกไข่ผิดปกติไป (Espey and Lipner, 1994)

Brock และคณะ (1997) ได้รายงานการศึกษาการพัฒนาของฟอลลิเคิลในโคที่ติดเชื้อแบบ PI พบว่าจำนวนของ tertiary follicle Graafian follicle และ atretic follicle ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับโคปกติ โดยตรวจพบแอนติเจนของไวรัสภายในเซลล์ชนิดต่าง ๆ เช่น luteal cell เซลล์เยื่อภายในคอร์ปัส ลูเตียม เซลล์แมคโครฟาจ และ macrophage – like cell ใน cortex ของรังไข่ การศึกษาในโคสาวที่แสดงอาการของโรคบีวีดีแบบเฉียบพลัน พบว่า อัตราการเจริญของฟอลลิเคิลลดลงอย่างชัดเจนและตรวจพบแอนติเจนของไวรัสบีวีดีได้นานถึง 60 วัน การผลิตตัวอ่อนเพื่อย้ายฝาก ส่วนมากจะเก็บไข่และ co-culture cell จากโรงฆ่าสัตว์ ซึ่งอย่างน้อย 1 เปอร์เซ็นต์ของโคเหล่านี้จะติดเชื้อแบบ PI ซึ่งพบว่า มีความสัมพันธ์กับการติดไวรัสเสตรน NCP (Booth et al., 1992) ไวรัสบีวีดีที่ปนเปื้อนมากับตัวอ่อนที่ได้จาก *In vivo* สามารถกำจัดออกได้โดยวิธีล้างตามคำแนะนำของ the International Embryo Transfer Society (IETS) (1990) (Stringfellow, 1998) แต่ในกรณีที่มีการปนเปื้อนในกระบวนการผลิตตัวอ่อนจาก *In vitro* IETS แนะนำให้ล้างโดยใช้ trypsin treatment ร่วมด้วย

Waage (2000) ได้รายงานการศึกษา ผลการติดไวรัสบีวีดีต่อสุขภาพของเต้านม พบว่า ฝูงโคที่ติดไวรัสจะมีอุบัติการณ์โรคเต้านมอักเสบแบบแสดงอาการ (clinical mastitis) เพิ่มขึ้น 7 เปอร์เซ็นต์

### 3. ไวรัสพีไอ-3

#### 3.1 ลักษณะและคุณสมบัติของไวรัสพีไอ-3

ไวรัสพีไอ-3 จัดอยู่ในจีโนส *Respirovirus* สับแฟมีลี *Paramyxovirinae* และแฟมีลี *Paramyxoviridae* เป็นไวรัสอาร์เอ็นเอสายเนกาทีฟ (RNA negative-strand viruses) มีเยื่อหุ้ม (envelope) ที่เป็นไขมัน 2 ชั้น มีโปรตีนเฉพาะที่อยู่บนผิวของไวรัสเป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเกาะจับกันระหว่างเซลล์เม็ดเลือดแดงกับเซลล์ที่ติดไวรัส สามารถทำให้เกิดการเกาะกลุ่มและการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemagglutinating and hemolytic abilities) (Kapil and Basaraba, 1997)

#### 3.2 ระบาดวิทยา

การติดไวรัสพีไอ-3 ในโคพบได้ทั่วทุกภูมิภาคของโลก ซึ่งพบว่าโคส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสอยู่แล้วตามธรรมชาติ (53.3 - 94.4 เปอร์เซ็นต์ของฝูง) ในขณะที่รายงานการเสียชีวิตที่บ่งชี้ว่ามีสาเหตุมาจากไวรัสชนิดนี้มีค่อนข้างน้อย (Ghram and Minocha, 1990; Ghirotti et al., 1991; van Donkersgoed et al., 1993) โคที่ติดไวรัสตามธรรมชาติมักไม่แสดงอาการ ยกเว้นการติดไวรัสในโคที่อยู่ในสภาวะเครียด (Frank and Marshall, 1973) ไวรัสอาจคงอยู่ในร่างกายได้หลายสัปดาห์ ส่วนใหญ่จะพบการเกิดโรคในลูกโคอายุระหว่าง 2-8 เดือน การติดไวรัสทางการหายใจและการสัมผัสโดยตรงเป็นช่องทางการติดต่อหลัก ซึ่งมักเกิดในกลุ่มลูกโคที่เลี้ยงอย่างแออัดในโรงเรือนที่มีการระบายอากาศไม่ดีพอ (Kapil and Basaraba, 1997)

#### 3.3 กระบวนการเกิดโรคพีไอ-3

การติดไวรัสพีไอ-3 มีความสำคัญต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากเชื้อแบคทีเรียหรือทำให้เกิดโรคระบบทางเดินหายใจแบบซับซ้อน เป็นผลมาจากภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ถูกทำลาย เนื่องจากเมื่อไวรัสเข้าไปอาศัยอยู่ในเซลล์เยื่อบุผิวระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง รวมไปถึงเยื่อบุถุงลมและเซลล์เม็ดโครฟาจ จะทำให้เซลล์เหล่านี้เกิดการเสียหาย ไม่สามารถ

ทำหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ (Li and Castleman, 1991) นอกจากนี้ยังพบว่า การแบ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ลดลงด้วย (Basaraba et al., 1994)

อาการของโรคอาจพบได้ในลูกโค โดยเริ่มจากอาการไข้สูง (104-105 °F) ตามด้วยอาการไอ หายใจถี่ น้ำมูกและน้ำลายไหล หลังจากนั้นภายใน 1-2 วันจะมีอาการดีขึ้น แต่ในกรณีที่มีการติดเชื้อแทรกซ้อนจากแบคทีเรียอาจมีอาการไข้ติดต่อกันประมาณ 5 วันและอาจพบการอักเสบของช่องทางการหายใจและปอดร่วมด้วย (Kapil and Basaraba, 1997)

#### 4. ไวรัสปีอาร์เอส

##### 4.1 ลักษณะและคุณสมบัติของไวรัสปีอาร์เอส

ไวรัสปีอาร์เอส จัดอยู่ในจีนัส *Pneumovirus* สับแฟมีลี *Pneumovirinae* แฟมีลี *Paramyxoviridae* เป็นไวรัสอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวที่เพิ่มจำนวนในไซโตพลาสซึมของเซลล์ที่เข้าไปอาศัย ผลของ cytopathic effect ทั้งใน *in vivo* และ *in vitro* จะทำให้เซลล์หลายเซลล์เชื่อมติดกัน เกิดเป็น multinucleated cell โดยเฉพาะเซลล์เยื่อเมือระบบทางเดินหายใจ (Larsen, 2000) ไวรัสชนิดนี้ไม่ทนต่อ pH ต่ำ ความร้อนที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที และในคลอโรฟอร์ม และตัวทำละลายไขมันต่าง ๆ (Paccaud and Jacquire, 1970)

##### 4.2 ระบาดวิทยา

การระบาดของโรคตามธรรมชาติ พบว่า ลูกโคที่มีอายุระหว่าง 1-5 เดือนจะแสดงอาการของโรคชัดเจน ส่วนในลูกโคอายุน้อยกว่า 2 สัปดาห์และอายุมากกว่า 9 เดือนมักไม่แสดงอาการ (Baker et al., 1987) อย่างไรก็ตาม บางครั้งอาจพบอาการรุนแรงได้ในแม่โค (Elevander, 1996) สำหรับรูปแบบการติดต่อไวรัสตามธรรมชาติยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าการสัมผัสโดยตรงและการหายใจเอาไวรัสที่ปนเปื้อนมากับอากาศจากสัตว์ป่วยในระยะประชิด น่าจะเป็นช่องทางหลักของการติดต่อไวรัส (Mars et al., 1999)

อัตราการเกิดโรคปีอาร์เอสค่อนข้างสูง (80-100 เปอร์เซ็นต์) แต่อัตราการตายจะต่ำ (5-10 เปอร์เซ็นต์) (Bryson et al., 1978) ส่วนมากโคจะตายเนื่องจากโรกระบบทางเดินหายใจ Lehmkuhl และ Gough (1977) ได้เก็บตัวอย่างซีรัมของลูกโคหลังหย่านมที่แสดงอาการของโรค

ระบบทางเดินหายใจชนิดรุนแรง โดยได้ทำ paired serum เพื่อตรวจหาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดไวรัสชนิดต่าง ๆ (seroconversion) ซึ่งพบว่า seroconversion ของไวรัสบีอาร์เอสมีค่าสูงกว่าไวรัสชนิดอื่น (45.4 เปอร์เซ็นต์ของลูกโคที่แสดงอาการป่วย) อย่างไรก็ตาม การประมาณค่าความเสียหายจากโรคนี้ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากพบว่า โคที่ติดไวรัสมักมีการติดไวรัสกลุ่มอื่นและติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยเสมอ (Larsen, 2000)

#### 4.3 กระบวนการเกิดโรคบีอาร์เอส

การศึกษากระบวนการเกิดโรคในห้องทดลองในอดีต มักไม่ประสบผลสำเร็จในการเหนี่ยวนำให้เกิดโรครุนแรงได้เหมือนดังการติดเชื้อตามธรรมชาติ (van der Poel et al., 1996) แต่อย่างไรก็ตาม มีเพียงบางงานทดลองได้ใช้ไวรัสเสตรนที่ทำให้เกิดโรคในธรรมชาติและได้ข้อสรุปว่า ไวรัสบีอาร์เอสเป็นสาเหตุเบื้องต้นของโรกระบบทางเดินหายใจ (Larsen et al., 1999) สำหรับกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน แต่พบว่า ไวรัสจะเหนี่ยวนำให้แบคทีเรียเข้ามาเกาะกลุ่มและไปรบกวนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ในระบบทางเดินหายใจ (Larsen, 2000) รอยโรคสำคัญที่พบคือ เกิดปอดอักเสบ โดยเริ่มจากปอดส่วนด้านหน้าและด้านล่าง (cranio-ventral part) (Viuff et al., 1996) อาจพบหนองและจุดเลือดออกในหลอดลมเล็กและหลอดลมฝอยและเกิดถุงลมโป่งพองร่วมด้วย (Johnson et al., 1982) โคที่เป็นโรคจะแสดงอาการเริ่มต้นด้วยอาการไอ มีน้ำมูกปนหนอง มีไข้สูง หายใจดัง ซึม โคม่าและตายในที่สุด (Bryson et al., 1978)

#### 5. การควบคุมและป้องกันโรคไวรัสที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจและระบบสืบพันธุ์

การควบคุมป้องกันโรคไวรัสในที่นี้หมายถึง การควบคุมป้องกันโรคบีอาร์เอสและบีวีดี ซึ่งทั้งสองโรคนี้มีหลายประเทศในยุโรป (เช่น เนเธอร์แลนด์ ออสเตรีย เดนมาร์กและสวีเดน) ได้สร้างโปรแกรมเพื่อควบคุมและป้องกันโรคไวรัสเหล่านี้ โดยกำหนดเป็น 4 ระยะดังนี้ (Ackermann et al., 1990; Pritchard, 1996; Vonk Noordegraaf et al., 1998)

ระยะที่ 1. ควบคุมปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดไวรัสภายในฝูงและระหว่างฝูง ดังนี้

- 1.1 การซื้อโคเข้าฝูงใหม่ ต้องได้รับการตรวจโรคทุกครั้งก่อนเข้าร่วมฝูง
- 1.2 มีมาตรการบังคับไม่ให้ใช้แปลงหญ้าร่วมกันระหว่างฝูง

ระยะที่ 2. ตรวจหาโคที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสและกำจัดออกจากฝูงในกลุ่มพ่อแม่พันธุ์

ระยะที่ 3. ตรวจหาโคที่เป็นตัวกักโรคและกำจัดออกจากฝูง (เช่น ในโคขุน)

ระยะที่ 4. ปฏิบัติตามโปรแกรมการควบคุมป้องกันโรคอย่างต่อเนื่อง



## 6. โปรแกรมการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ และระบบสืบพันธุ์

เนื่องจากวัคซีนป้องกันไวรัสระบบสืบพันธุ์และระบบทางเดินหายใจ มีความปลอดภัยและให้ประสิทธิภาพ (efficacy) แตกต่างกัน ตามรูปแบบการผลิตของผลิตภัณฑ์ จึงจำเป็นต้องพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมกับจุดประสงค์ ช่วงอายุและสถานภาพของสัตว์

### 6.1 วัคซีนป้องกันโรคไอบีอาร์

วัคซีนป้องกันโรคไอบีอาร์มีทั้งชนิดเชื้อเป็น เชื้อตายและ subunit vaccine ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อป้องกันโรคในโค (Hjerpe, 1990) ซึ่งมีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน

วัคซีนเชื้อเป็น (modified-live IBR vaccine) วัคซีนเชื้อเป็นชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีข้อดีคือสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มต่อไวรัสได้เร็วภายใน 2 วัน และได้ยาวนาน (van Donkersgoed and Babiuk, 1991; van Drunen Little – van den Hurk et al., 1993) ฉีดเพียงครั้งเดียวและกระตุ้นซ้ำปีละครั้ง ข้อด้อยคือ อาจเกิดผลข้างเคียงหลังการฉีด เช่น มีอาการไข้ น้ำมูกไหล มีรอยโรคที่เยื่อบุโพรงจมูกได้บ้างแต่ไม่รุนแรง (Kaashoek et al., 1994) อาจเป็นสาเหตุของการแท้งลูก กตภูมิคุ้มกันและขับไวรัสออกนอกร่างกายถ้าหากฉีดให้โคที่อยู่ในสภาวะเครียด (Harland et al., 1992; Bryan et al., 1994) นอกจากนี้ ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไอบีเค (IBK; Infectious bovine keratoconjunctivitis) หลังจากฉีดวัคซีนไปแล้ว (George et al., 1988)

วัคซีนเชื้อเป็นชนิดพ่นเข้าโพรงจมูก เป็น temperature – sensitive mutant virus vaccine ข้อดีคือ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันได้เร็วภายใน 3 วัน (Todd et al., 1972) และกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ได้ดีกว่าชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Gerber et al., 1978) ไม่เป็นสาเหตุของการแท้งลูกและปลอดภัยเมื่อใช้ในลูกโคระยะดุนนม (Todd, 1976) ข้อด้อยคือ ให้ภูมิคุ้มต่อไวรัสสั้นกว่าวัคซีนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ บางครั้งไม่สามารถป้องกันการแท้งลูกจากการติดไวรัสตามธรรมชาติได้ (Hjerpe, 1990)

Smith และคณะ (1990) ได้ศึกษาผลการฉีดวัคซีนเชื้อเป็น โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำในโคสาว (14 ตัว) ในขณะที่เป็นสัด หลังจากนั้น 9 วัน ทำการผ่าตัดเพื่อตรวจหาความผิดปกติของรังไข่ พบว่า รังไข่เกิดการอักเสบ (oophoritis) และพบเนื้อตายและการอักเสบของคอร์ปัส ลูเทียม

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ van der Maaten และคณะ (1985) ที่รายงานถึงผลการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นทำให้รังไข่อักเสบและความเข้มข้นของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในกระแสเลือดลดลง

วัคซีนเชื้อตาย (inactivated IBR vaccine) ข้อดีคือ ไม่เป็นสาเหตุของการแท้งลูก ปลอดภัยเมื่อใช้ในลูกโคระยะดุนมและไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อแฝง ข้อด้อยคือ ต้องกระตุ้นซ้ำ ให้ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสซ้ำ (7-10 วันหลังการฉีดกระตุ้นเข็มที่ 2) มีโอกาสที่จะเกิดการแพ้วัคซีนได้มากกว่าวัคซีนเชื้อเป็นและไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อแฝงจากการติดเชื้อตามธรรมชาติได้ (van Drunen Little – van den Hurk et al., 1993) วัคซีนเชื้อตายมักนิยมใช้ในประเทศที่ปลอดจากโรคไอบีอาร์และไม่ต้องการให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อจากวัคซีนเชื้อเป็น (Brand et al., 1997)

Posposil และคณะ (1996) ได้ศึกษาการฉีดวัคซีนเชื้อตายให้แก่แม่โค 30 ตัว ที่มีและไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสไอบีอาร์ จากนั้นเหนี่ยวนำให้ติดไวรัสทางลมหายใจและทางมดลูก พบว่าลูกโคทุกตัวคลอดตามกำหนดและมีสุขภาพปกติ สำหรับกลุ่มควบคุม (10 ตัว) ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีนและไม่มีความต้านทานต่อไวรัสก่อนเหนี่ยวนำให้ติดไวรัส พบว่าแม่โคแสดงอาการของโรคระบบทางเดินหายใจแบบอ่อน ๆ และ 4 ใน 10 ตัวแท้งลูก ต่อมาได้ใช้โปรแกรมวัคซีนเชื้อตายติดต่อกันเป็นเวลา 2 ปีในฝูงแม่พันธุ์ที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสไอบีอาร์ 40 เปอร์เซ็นต์ โดยที่แม่โคไม่แสดงอาการของโรค พบว่า ลูกโคคลอดใหม่ทั้งหมด (234 ตัว) ก่อนได้รับน้ำนมเหลืองตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อไวรัสไอบีอาร์ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Bosch และคณะ (1997) ที่รายงานว่าการฉีดวัคซีนเชื้อตายสามารถป้องกันการติดไวรัสของลูกในท้องและลดปัญหาการขับไวรัส เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉีดวัคซีนเชื้อเป็น

การใช้วัคซีนที่อยู่ในรูป subunit vaccine เพื่อลดข้อด้อยของวัคซีนเชื้อเป็น เนื่องจากไม่เป็นสาเหตุของการแท้งลูกและไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อแฝงและกดภูมิคุ้มกัน แต่ยังให้ประสิทธิผลได้เช่นเดียวกับวัคซีนเชื้อเป็น (Harland et al., 1992) มีรายงานการทดลองใช้วัคซีน subunit gD ซึ่งสามารถป้องกันโรคจากการทดลองฉีดไวรัสไอบีอาร์ (van Drunen Little-van den Hurk et al., 1993) และให้ภูมิคุ้มกันที่สูงเช่นเดียวกับวัคซีนเชื้อเป็นธรรมดา โดยไม่มีการแพร่ไวรัสออกมาสู่สิ่งแวดล้อมด้วย (van Drunen Little-van den Hurk et al., 1997) ปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนในรูป marker vaccine โดยการตัดยีนที่ควบคุมการสร้างไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ที่ไม่จำเป็นต่อการดำรงชีพของไวรัสออกไป เช่น gC gI และ gE พบว่า marker vaccine สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีและมีความรุนแรงน้อยกว่าไวรัสที่แยกได้จากธรรมชาติ (เสตรน LAM) (Kaashoek et al., 1998) ข้อดีอีกข้อหนึ่งคือ สามารถตรวจแยกภูมิคุ้มกันออกจากภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการติด

เชื้อตามธรรมชาติได้ (Vonk Noordegraaf et al., 1998) ตัวอย่างของ marker vaccine ที่มีใช้ใน ปัจจุบันเช่น glycoprotein E deleted marker vaccine ซึ่งมีทั้งชนิดเชื้อเป็นและเชื้อตาย สำหรับ ชนิดเชื้อเป็นที่ได้จาก attenuated glycoprotein E negative strain มีความปลอดภัยสูงกว่าวัคซีน เชื้อเป็นธรรมดา แต่สัตว์ที่ได้รับวัคซีนจะยังคงแพร่เชื้อไวรัสออกมาได้ (Kaashoek et al., 1994) ส่วนชนิดเชื้อตายที่ได้จาก inactivated glycoprotein E negative strain ถึงแม้จะมีความปลอดภัยสูงและไม่มีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน (Kaashoek et al., 1995) แต่ประสิทธิภาพการ กระตุ้นภูมิคุ้มกันก็ยิ่งต่ำกว่าการใช้วัคซีนเชื้อเป็นธรรมดา (Vonk Noordegraaf et al., 1998) ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นทั้งสองชนิดนี้สามารถแยกออกจากภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการติดเชื้อตามธรรมชาติ ได้โดยใช้ gE-ELISA ตรวจ (de Wit et al., 1998)

## 6.2 วัคซีนป้องกันโรคบีวีดี

รายงานการวิจัยด้านการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคบีวีดีเริ่มครั้งแรกในปี ค.ศ.1960 (Ellis, 2000) ซึ่งปัจจุบันมีใช้ทั้งวัคซีนเชื้อเป็นและวัคซีนเชื้อตาย

วัคซีนเชื้อเป็น (modified-live BVD vaccine) ส่วนมากผลิตจาก type 1 (ในสหรัฐอเมริกา) ข้อดีคือ สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มต่อไวรัสในระดับที่สูงได้เร็วภายใน 7 – 10 วัน และ ได้นานโดยไม่ต้องกระตุ้นซ้ำ จะให้ปฏิกิริยาต่อชนิดของ biotype และ genotype ต่าง ๆ ได้กว้าง และพบผลข้างเคียงจากการแพ้วัคซีนได้น้อย ข้อเสียคือ ถ้าฉีดในโคท้องระยะต้น โอกาสที่ไวรัส จะแพร่ผ่านรกและสร้างความเสียหายต่อลูกในท้องได้ มีข้อถกเถียงว่า การทำวัคซีนเชื้อเป็นใน บางครั้งอาจเป็นสาเหตุของโรคบีวีดีและการขับไวรัสออกสู่สิ่งแวดล้อมได้ (Heuschele, 1986; Campen et al., 2000)

Stormshak และคณะ (1997) ได้รายงานการศึกษาการใช้วัคซีนเชื้อเป็นที่ประกอบด้วย ไวรัสบีวีดี ไอบีอาร์ พีไอ-3 และแบคทีริน (bacterin) 5 ชนิด สำหรับโรคเลปโตสไปโรซิส (leptospirosis) และ bacterin สำหรับโรค vibriosis) ร่วมกับการถ่ายพยาธิ (fenbendazole หรือ Ivermectin) ในวันที่ 9 ก่อนการเป็นสัดในโคสาว (โคเนื้อ) จำนวน 147 ตัว ที่ ได้รับการเหนี่ยวนำให้เป็นสัดพร้อมกันด้วย norgestomet พบว่า พฤติกรรมการเป็นสัด เปอร์เซ็นต์ การเป็นสัดและเปอร์เซ็นต์การตั้งท้องไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (148 ตัว) ที่ได้รับการฉีดวัคซีน ก่อนการเป็นสัด 30 วัน แสดงให้เห็นว่าการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นก่อนการเป็นสัด 9 วันในโคสาวไม่มีผล

ไปรบกวนการปฏิสนธิและการตั้งท้อง แต่อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติควรฉีดวัคซีนเชื้อเป็นก่อนผสมพันธุ์อย่างน้อย 24 หรือ 30 วัน

Liess และคณะ (1984) ได้รายงานผลการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นในแม่โคที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสบีวีดี (10 ตัว) ในช่วงตั้งท้อง 51-84 วัน พบว่าลูกโคที่คลอด 4 ตัวมีสุขภาพปกติ 1 ตัวมีสุขภาพปกติแต่มีการติดไวรัสแบบคงทน 2 ตัวมีการติดไวรัสแบบคงทนและโตช้าและ 3 ตัวตายในวันคลอด มีการศึกษาในทำนองเดียวกันนี้ในแม่โคช่วงตั้งท้อง 90 - 118 วัน (8 ตัว) พบว่า ลูกที่คลอด 7 ใน 8 ตัวมีความพิการทางระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยังได้รายงานผลการศึกษาการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นในแม่โคในช่วงสามเดือนสุดท้ายของการตั้งท้อง พบว่า ลูกโคคลอดใหม่ทุกตัวมีสุขภาพปกติ และลูกโคที่เกิดจากแม่ที่ไม่มีแอนติบอดีต่อไวรัสบีวีดีในขณะทดลองฉีดวัคซีนพบว่า 86 เปอร์เซ็นต์มีแอนติบอดีต่อไวรัสบีวีดี ในขณะที่ลูกโคที่เกิดจากแม่ที่มีแอนติบอดีต่อไวรัสบีวีดีจะมีแอนติบอดีต่อไวรัสบีวีดีเพียง 52 เปอร์เซ็นต์

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาวัคซีนเชื้อเป็นให้มีความปลอดภัยสูงในรูป temperature - sensitive BVD vaccine วัคซีนรูปแบบนี้มีข้อดีคือ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดแอนติบอดีต่อไวรัสได้เร็วและนาน โดยไม่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก ภาวะเซลล์เม็ดเลือดขาวลดลง หรือการแพร่พันธุ์ภายในตัวสัตว์และการแพร่ผ่านรกไปยังลูกในท้อง Lobmann และคณะ (1986) ได้ศึกษาความปลอดภัยจากการใช้วัคซีนเชื้อเป็น ประกอบด้วย เซตรอน RIT 4350 ซึ่งเป็นไวรัสบีวีดี temperature-sensitive mutant strain ซึ่งจะหยุดการแพร่พันธุ์เมื่ออยู่ในอุณหภูมิ 39.5 องศาเซลเซียสในแม่โคที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส (42 ตัว) และในแม่โคที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับภูมิคุ้มกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าในช่วงต่าง ๆ ของการตั้งท้อง พบว่าแม่โคและลูกที่คลอดทุกตัวไม่แสดงอาการของโรคบีวีดี ไม่พบการแท้งลูก ลูกโคคลอดใหม่ก่อนได้รับน้ำนมเหลืองตรวจไม่พบแอนติบอดีและแอนติเจนของไวรัสบีวีดี และไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ เช่น ความพิการตั้งแต่กำเนิด การติดไวรัสในกระแสเลือดและการเกิดการติดเชื้อคงอยู่

วัคซีนเชื้อตาย (inactivated BVD vaccine) มีข้อดี คือ ปลอดภัยเมื่อใช้ในโคตั้งท้อง ไม่เกิดการแพร่กระจายไวรัสในตัวสัตว์ จึงไม่เสี่ยงต่อการเกิดโรคและภาวะภูมิคุ้มกันร่างกายถูกกดข้อเสีย คือ ต้องกระตุ้นซ้ำเพื่อให้ได้ระดับภูมิคุ้มกันที่สูงพอ และอาจมีขีดจำกัดในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดไวรัสบีวีดี โดยเฉพาะวัคซีนที่ผลิตจากไวรัสเซตรอนเดียว อาจทำให้เกิดความล้มเหลวในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ heterologous BVDV (Radostits and Littlejohns, 1988) และพบว่าการใช้วัคซีนเชื้อตายอาจมีผลข้างเคียงจากการแพ้วัคซีนได้มากกว่าวัคซีนเชื้อเป็นเนื่องจากน้ำยาละลายวัคซีน (adjuvant) ที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อตาย (Ellis, 2000)

### 6.3 วัคซีนป้องกันโรคพีไอ-3

วัคซีนป้องกันโรคพีไอ-3 ปกติจะรวมอยู่กับวัคซีนไวรัสชนิดอื่น เช่น วัคซีนไวรัสรวมไอบีอาร์-พีไอ-3 เป็นต้น เนื่องจากโคสวอนใหญ่มีแอนติบอดีต่อไวรัสพีไอ-3 ที่สามารถป้องกันความสูญเสียต่อระบบสืบพันธุ์ได้อยู่แล้วตามธรรมชาติ ทำให้ความสำคัญของวัคซีนชนิดนี้มีน้อยลง อย่างไรก็ตาม วัคซีนที่ผลิตต้องการเน้นให้เกิดภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ (specific local immunity) เพื่อป้องกันการติดไวรัสในระบบทางเดินหายใจและสร้างภูมิคุ้มกันในกระแสเลือด (humoral antibody) ซึ่งเป็น การป้องกันการติดไวรัสในระบบสืบพันธุ์ด้วย (Hjerpe, 1990)

### 6.4 วัคซีนป้องกันโรคบีอาร์เอส

วัคซีนป้องกันโรคบีอาร์เอสมีทั้งชนิดเชื้อเป็นและเชื้อตาย ทั้งสองชนิดอยู่ในรูปฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และต้องฉีดกระตุ้นซ้ำ มีความปลอดภัยเมื่อใช้ในโคห์ตอง เนื่องจากไวรัสบีอาร์เอสมีความสำคัญต่อระบบทางเดินหายใจ ผลของการฉีดวัคซีนจึงมุ่งเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ เพื่อป้องกันการเกิด fusion-BRSV-infected cells (Hjerpe, 1990)

Ferguson และคณะ (1997) ได้รายงานผลการศึกษาการฉีดวัคซีนป้องกันโรคบีอาร์เอสที่เป็นวัคซีนรวมชนิด four-way vaccine ประกอบด้วยไวรัสไอบีอาร์ บีวีดี พีไอ-3 และบีอาร์เอสในโคสวอนและแม่โค จำนวน 385 ตัว ก่อนคลอด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฉีดวัคซีนที่ไม่มีไวรัสบีอาร์เอสเป็นส่วนประกอบ (three-way vaccine) พบว่าสามารถเพิ่มผลผลิตน้ำนม 1.4 กิโลกรัมต่อวันใน 21 วันแรกของการให้นมในแม่โคหัตองแรก และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการผสมติดครั้งแรกกับกลุ่มควบคุม พบว่า สูงกว่าในแม่โคหัตองแรกเท่ากับ 54.6 เปอร์เซ็นต์และ 32.7 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ในแม่โคหัตองสองเท่ากับ 47.8 เปอร์เซ็นต์และ 28.9 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

ปัจจุบันมีการผลิตวัคซีนป้องกันโรคระบบทางเดินหายใจและระบบสืบพันธุ์ ที่มีสาเหตุมาจากการติดไวรัสซึ่งอยู่ในรูปวัคซีนรวม โดยมุ่งประสิทธิผลต่อการป้องกันโรคได้กว้าง เช่น ผลิตภัณฑ์ Cattle Master® 4 ที่ประกอบด้วยวัคซีนเชื้อเป็นของไวรัสไอบีอาร์และพีไอ-3 ที่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางเคมี (chemically altered live virus vaccine) เพื่อให้ได้ temperature – sensitive strains และผ่านเซลล์เพาะเลี้ยงหลายครั้ง โดยยังคงคุณสมบัติของการเป็นแอนติเจนอยู่ และจำกัดการแพร่พันธุ์ที่อุณหภูมิสูงกว่า 37 องศาเซลเซียส ส่วนวัคซีนป้องกันโรคบีวีดีจะเป็นวัคซีนเชื้อตาย ประกอบด้วย 2 เซตรอน คือ cytopathic และ noncytopathic BVDV

สำหรับวัคซีนป้องกันโรคบีอาร์เอสจะเป็นวัคซีนเชื้อเป็นที่ทำให้อ่อนแรงจากการผ่านเซลล์เพาะเลี้ยง ซึ่งมีความเปราะบางและไม่สามารถแพร่พันธุ์ในอุณหภูมิร่างกายปกติได้

Cattle Master<sup>®</sup> 4 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มต่อไวรัสได้ในระดับสูง และไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน เช่น อาการไข้ อาการของโรคระบบทางเดินหายใจ อาการแพ้วัคซีน การแท้งลูก การเกิดพยาธิสภาพของรังไข่เมื่อใช้ในโคช่วงผสมพันธุ์ หรือผลกระทบต่อการให้ผลผลิตน้ำนมขณะทำการฉีดวัคซีน (Chiang et al., 1990; Ellis et al., 1990) อาจกล่าวได้ว่าการฉีดวัคซีน Cattle Master<sup>®</sup> 4 ให้ประสิทธิผลต่อการป้องกันโรคไวรัสที่มีผลต่อระบบทางเดินหายใจและระบบสืบพันธุ์โดยไม่มีผลข้างเคียง การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการใช้วัคซีนชนิดนี้ต่อสมรรถภาพการสืบพันธุ์และสุขภาพของฝูงโคนมสาวทดแทนและแม่โคนมของประเทศไทย ซึ่งจะ เป็นข้อมูลเบื้องต้นด้านการควบคุมป้องกันโรคไวรัสในโคนม และจะเป็นต้นแบบในการปรับปรุงโปรแกรมการจัดการสุขภาพโคนมของประเทศต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย