1

ระบบทางเดินหายใจของสุกร (Porcine respiratory system)

โรคระบบทางเดินหายใจแบบซับซ้อนของสุกร หรือโรคพีอาร์ดีซี (Porcine respiratory disease complex or PRDC) (Thacker, 2001) เป็นปัญหาที่สำคัญและพบอยู่ได้ทุกแห่งที่มีการเลี้ยงสุกรแบบอุตสาหกรรม โดยเป็นต้นเหตุสำคัญที่ทำให้ผลผลิตสุกรลดลง สุกรทั่วไปอาจติดเชื้อจากจุลชีพชนิดหนึ่งๆ แล้วก่อโรคระบบทางเดินหายใจนั้นๆ เช่น โรคเอพีพี จากเชื้อ *Actinobacillus pleuro-pneumoniae* แต่ส่วนมากแล้วมักพบปฏิสัมพันธ์ระหว่างจุลชีพหลายชนิดที่ก่อโรคร่วมกันในระบบทางเดินหายใจของสุกร เรียกว่าโรคพีอาร์ดีซี เนื่องจากในฟาร์มสุกรมีจุลชีพมากกว่าหนึ่งชนิด แม้ว่าการปรากฏของจุลชีพ สภาพอากาศ และโรงเรือนจะมีความแตกต่างกันในแต่ละท้องที่อุตสาหกรรมการเลี้ยงสุกร ทั่วโลกต่างก็ต้องเผชิญหน้ากับปัญหาของโรคระบบทางเดินหายใจของสุกรไม่มากก็น้อย โดยเฉพาะการทำความเข้าใจถึงความซับซ้อนของปฏิกิริยาร่วมของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อโรคระบบทางเดินหายใจนั้น ซึ่งเป็นสิ่งที่ค่อนข้างยากและท้าทาย โดยเฉพาะปัญหาในระดับฟาร์ม ซึ่งสัตวแพทย์และผู้เกี่ยวข้องจะต้องเข้ามาแก้ไขปัญหา ควบคุม และป้องกันโรค เพื่อลดต้นทุนการผลิตให้แก่เกษตรกร ดังนั้นความเข้าใจพื้นฐานของกายวิภาคศาสตร์ สรีรวิทยา และกลไกการป้องกันตัวเองของร่างกายภายในระบบทางเดินหายใจ รวมทั้งปฏิสัมพันธ์ซึ่งกันและกันของจุลชีพ และปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลกระทบด้านลบต่อการเกิดโรคระบบทางเดินหายใจ ล้วนแต่มีความสำคัญต่อการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคต่างๆ ที่พบได้ในระบบทางเดินหายใจของสุกร ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า กลุ่มอาการโรคระบบทางเดินหายใจแบบซับซ้อนของสุกร ที่มีไวรัสพีอาร์อาร์เอส (Porcine reproductive and respiratory syndrome virus) เป็นหนึ่งในสาเหตุหลัก

กายวิภาคศาสตร์และสรีรวิทยาของระบบทางเดินหายใจสุกร (Respiratory anatomy and physiology)

ความเข้าใจด้านโครงสร้างและหน้าที่ของระบบทางเดินหายใจของสุกร มีความสำคัญในการศึกษาด้านพยาธิกำเนิดของโรคระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากการตอบสนองต่อการบาดเจ็บหรือสิ่งเร้าต่างๆ รวมทั้งจุลชีพแต่ละชนิด มีรูปแบบที่แตกต่างกันในแต่ละโรค โดยส่วนใหญ่โรคระบบทางเดินหายใจ มักเกิดจากการติดต่อผ่านทางการหายใจและทางระบบไหลเวียนเลือด ซึ่งทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของจุลชีพที่ก่อโรค

โครงสร้างของระบบทางเดินหายใจ (Respiratory structures)

ระบบทางเดินหายใจประกอบด้วย ช่องจมูก (Nasal cavity) คอหอย (Pharynx) กล่องเสียง (Larynx) ท่อลม (Trachea) หลอดลม (Bronchus) และปอด ซึ่งมีหลอดลม หลอดลมฝอย (Bronchiole) และถุงลม (Alveolus) เป็นส่วนประกอบ บางครั้งอาจแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนนำส่งอากาศ (Conductive system) ส่วนรอยต่อระหว่างนำส่งอากาศและแลกเปลี่ยนอากาศ (Transitional system) และส่วนแลกเปลี่ยนอากาศ (Gas exchange system) หน้าที่ของโพรงจมูกประกอบด้วย การนำอากาศ การปรับสภาพอากาศ ทั้งในด้านอุณหภูมิและความชื้น และการดมกลิ่น ส่วนร่วมระหว่างจมูกและคอหอย (Nasopharynx) นำอากาศส่งผ่านมายังกล่องเสียง ซึ่งในบริเวณนี้จะมีต่อมต่างๆ เป็นจำนวนมาก ที่ขับเมือกออกมาและกลุ่มเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (Lymphoid tissue) ที่มีเมือกปกคลุม สิ่งแปลกปลอมและจุลชีพที่ถูกหายใจเข้ามาจะถูกจับอยู่บริเวณเยื่อเมือกนี้ และนำไปสู่การติดเชื้อ หรือการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันต่อไป การจำแนกความแตกต่างระหว่างหลอดลมและหลอดลมฝอยในสัตว์ส่วนใหญ่รวมทั้งสุกร จะใช้กระดูกอ่อนเป็นเกณฑ์ กล่าวคือ หลอดลมฝอยจะไม่มีกระดูกอ่อนอยู่โดยรอบ แต่มีข้อยกเว้นในสัตว์ฟันแทะ ซึ่งส่วนของกระดูกอ่อนจะสิ้นสุดที่ขั้วปอด (Hilus) หรือในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่อาศัยอยู่ในน้ำ จะพบกระดูกอ่อนจนถึงหลอดลมฝอยส่วนปลาย (Terminal bronchiole) (Boyd, 1975)

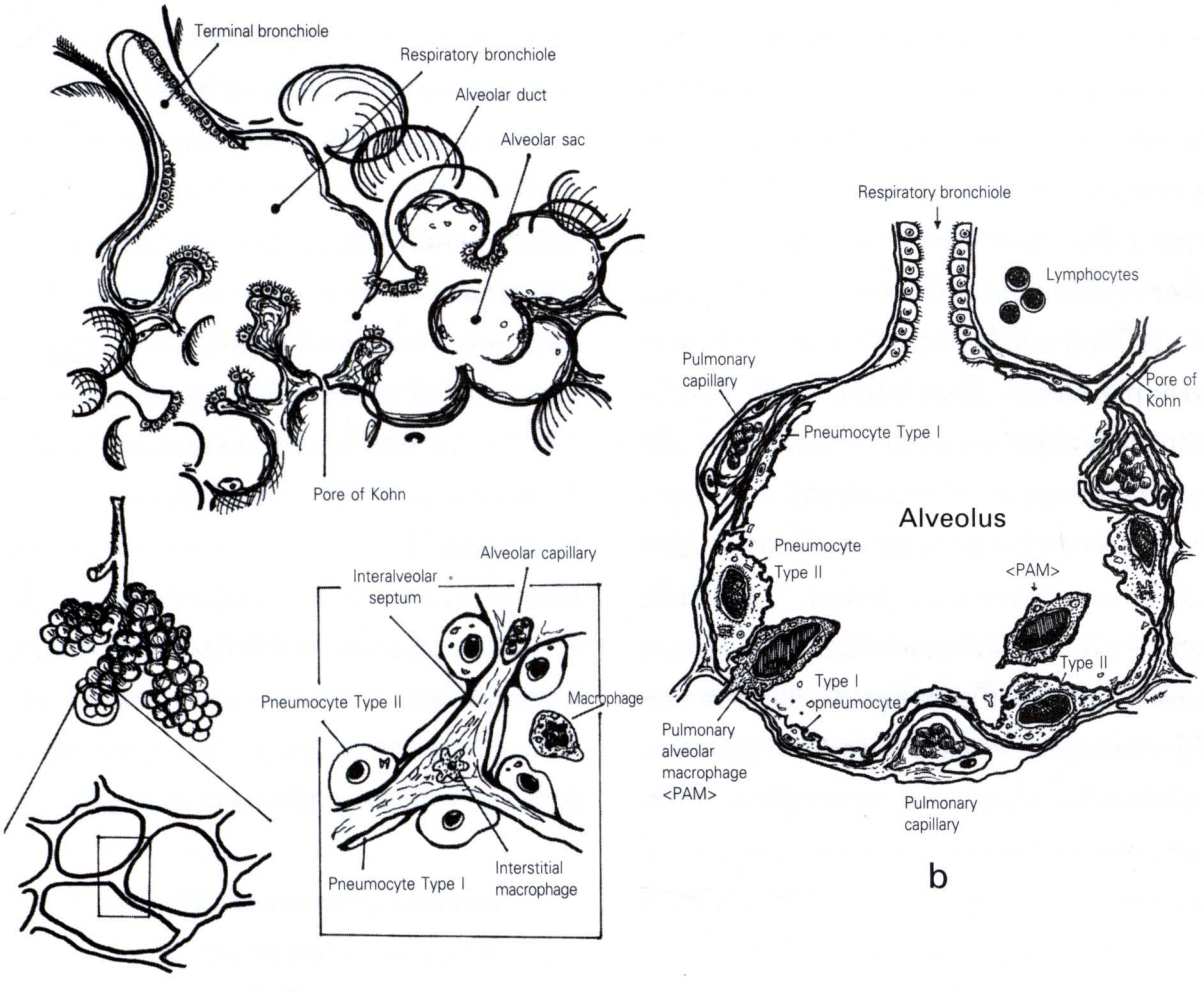
เนื้อแท้อวัยวะของปอดกินเนื้อที่ประมาณร้อยละ 80-90 ของปริมาตรปอด โดยร้อยละ 80 ของเนื้อแท้ของปอดประกอบด้วย อากาศในถุงลมและหลอดลม ร้อยละ 9 คือ หลอดเลือด และประมาณร้อยละ 8-12 เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ผนังถุงลม ปอดจะฝังอยู่ในช่องอกและมีเลือดมาหล่อเลี้ยง 2 ทาง คือ Arteria pulmonaris system ที่ก่อตัวเป็นร่างแหหลอดเลือดฝอยรอบ ๆ ถุงลมใกล้ชิดกับหลอดเลือดดำที่มาจากหัวใจห้องล่างขวา โครงสร้างและหน้าที่ที่ใกล้ชิดกันของหลอดเลือดและท่อทางเดินอากาศเป็นจุดสำคัญของช่องทางที่จุลชีพจะติดเชื้อเข้าสู่ปอด ส่วนโครงสร้างค้ำจุนรอบๆ ท่อลม หลอดลม และหลอดลมฝอย รวมทั้งผนังของ Arteria pulmonaris system ถูกหล่อเลี้ยงด้วยเลือดจาก Arteria bronchialis tree (Adebahr, 1988)

ปอดสุกรแบ่งออกเป็น 7 กลีบ (Lobe) ปอดด้านขวาประกอบด้วย 4 กลีบ คือ กลีบ Apical กลีบ Cardiac กลีบ Diaphragmatic และ กลีบ Intermediate ปอดด้านซ้ายประกอบด้วย กลีบ Apical กลีบ Cardiac และกลีบ Diaphragmatic กลีบ Apical และกลีบ Cardiac ด้านซ้ายไม่แยกจากกันโดยเด็ดขาด แต่แบ่งด้วยร่อง Cardiac notch กลีบปอดแต่ละกลีบจะประกอบด้วยกลีบย่อยๆ (Lobule) หลายกลีบที่แยกจากกันด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Interlobular septa)

ถุงลมเป็นหน่วยย่อยที่เล็กที่สุดของปอด ซึ่งจำแนกตามโครงสร้างและหน้าที่เรียกว่า Acinus ประกอบด้วย ส่วนปลายของหลอดลมฝอย (Terminal bronchiole) ท่อถุงลม (Alveolar duct) ถุงลม และแขนงหลอดเลือดฝอยที่แยกมาจากส่วนปลายของหลอดลมฝอย การอักเสบที่ผนังถุงลมไม่ว่าจะเกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือชีวพิษ (Toxin) ที่มาทางเลือด จะทำให้ผนังถุงลมหนาขึ้น และมีผลต่อการแลกเปลี่ยนอากาศ เซลล์เยื่อบุหลอดลมฝอย แบ่งเป็น 4 ชนิดคือ Basal cells, Intermediate cells, Ciliated cells และ Non-ciliated cells (Clara cells) ในขณะที่ส่วนปลายของหลอดลมฝอยมีเซลล์เยื่อบุเพียง 2 ชนิดคือ Ciliated cells และ Non-ciliated cells (Davis et al., 1984) โดย Non-ciliated cells จะทำหน้าที่เหมือนเซลล์เยื่อเมือก แต่สิ่งคัดหลั่งจะมีลักษณะเป็นของเหลวจำพวก

โปรตีน ในสัตว์กินเนื้อ (Carnivores) และสัตว์ตระกูลลิง (Primates) จะมีโครงสร้างที่เรียกว่า Pore of Kohn ซึ่งเป็นท่อเชื่อมที่พบระหว่างถุงลมฝอยข้างเคียง หรือเชื่อมต่อระหว่างส่วนปลายของหลอดลมฝอยในบริเวณเดียวกัน (Desplechain et al., 1983) ซึ่งการไม่พบ Pore of Kohn ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง (Ruminants) และสุกร ทำให้พบว่า การติดเชื้อจุลชีพชนิดแบคทีเรียที่ผ่านมาทางอากาศของสัตว์ที่มี Pore of Kohn น้อย จะพบรอยโรคที่ปอดแบบมีขอบเขตชัดเจนในกลีบย่อยของปอดที่เสียหายแยกจากปอดส่วนปกติ เนื่องจากการขังอยู่ของสิ่งซึมเยิ้มข้น (Exudate) และเซลล์อักเสบในถุงลมฝอย ทำให้สีของปอดที่ติดเชื้อเปลี่ยนไปเป็นสีแดงคล้ำและมีความแข็งตัวเพิ่มขึ้น

สิ่งที่กั้นระหว่างอากาศและเลือด (Blood-air barrier) ในถุงลม (รูปที่ 1.1) ประกอบด้วย เซลล์ Pneumocyte Type I, Basement membrane เนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลวม (Loose connective tissue) Basement membrane และ Endothelial cell ของหลอดเลือดฝอย (Winkler and Cheville, 1985)



รูปที่ 1.1 ภาพลายเส้นแสดงโครงสร้างของแขนงย่อยหลอดลมฝอยส่วนปลาย (Terminal bronchiole) และถุงลม (Alveoli) ในกลีบปอดย่อย (Lobuli) 1.1a: ภาพขยายผนังของถุงลมส่วนที่กั้นระหว่างอากาศและเลือด (Blood-air barrier) ประกอบด้วยเซลล์ Pneumocyte Type I เนื้อเยื่อเกี่ยวพันหลวม (Loose connective tissue) และหลอดเลือดฝอย 1.1b: ส่วนประกอบถุงลม คือ เซลล์ Pneumocyte Type I เซลล์ Pneumocyte Type II เซลล์มาโครฟาจ และส่วนเชื่อมต่อระหว่างถุงลม (Interalveolar pore or Pore of Kohn)

เซลล์ที่สำคัญในถุงลมปอด คือ เซลล์ Pneumocyte Type I เซลล์ Pneumocyte Type II เซลล์มาโครฟาจ (Macrophages) และเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดฝอย (Endothelium) โดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดฝอยในถุงลมจะเป็นตัวกั้นระหว่างหลอดเลือดกับเนื้อเยื่อปอด สารสื่ออักเสบ (Mediators) ต่างๆ ทั้งจากภายนอกและภายในร่างกายเช่น Prostaglandin, Serotonin, Norepinephrine, Histamine และ Bradykinin เป็นต้น สามารถผ่านกระบวนการ Metabolism โดยเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้ เซลล์ Pneumocyte Type I มีลักษณะเป็นเซลล์แบน (Squamous cell) มีจำนวนร้อยละ 8 ของเซลล์ทั้งหมดในปอด แต่ครอบคลุมเนื้อที่ประมาณร้อยละ 93 ของพื้นผิวถุงลมด้านในที่สัมผัสกับอากาศ คุณสมบัติที่สำคัญของเซลล์ Pneumocyte Type I คือ เป็นเซลล์ที่มีความไวต่อการบาดเจ็บเนื่องจากมีพื้นผิวของผนังเซลล์มาก แต่มีปริมาณเอ็นไซม์น้อย และไม่ค่อยจะมีขบวนการสร้างและสลายภายในเซลล์ เนื่องจากมีหน้าที่หลัก คือ เป็นตัวกลางของสิ่งที่กั้นระหว่างอากาศและเลือด เพื่อการแลกเปลี่ยนอากาศ ในขณะที่เซลล์ Pneumocyte Type II มีจำนวนร้อยละ 15 ของเซลล์ทั้งหมดในปอด แต่ครอบคลุมเนื้อที่ประมาณร้อยละ 7 ของพื้นผิวถุงลมด้านในที่สัมผัสกับอากาศ เซลล์ Pneumocyte Type II มีลักษณะเป็นเซลล์ลูกเต๋า (Cuboidal cell) ที่มี Osmiophilic lamella inclusions อยู่ในส่วนไซโทพลาซึม (Cytoplasm) เกาะอยู่ที่ผนังถุงลมและแทรกอยู่กับเซลล์ Pneumocyte Type I หน้าที่หลักของ Pneumocyte Type II คือ เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (Progenitor cell) ของเซลล์ Pneumocyte Type I และแบ่งตัวเมื่อมีการบาดเจ็บของเซลล์ Pneumocyte Type I รวมทั้งทำหน้าที่ในการสร้างสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) ซึ่งเป็นสารเชิงซ้อนที่ประกอบด้วย Phospholipids และมีโปรตีนเป็นส่วนน้อย สารลดแรงตึงผิวช่วยให้ถุงลมไม่แฟบเมื่อหายใจออก และยังช่วยการทำงานของระบบ Mucociliary clearance ในการขับสิ่งแปลกปลอมออกจากถุงลม (van Kaam et al., 2004) โดยมีเซลล์สร้างเส้นใย (Fibroblasts) ในถุงลมปอด ที่มีความสามารถในการสร้างสารโปรตีนโมเลกุลต่ำ ช่วยในการกระตุ้นการสร้างสารลดแรงตึงผิวจากเซลล์ Pneumocyte Type II และยังพบว่าเซลล์สร้างเส้นใยมีความสามารถในการหดตัวคล้ายเซลล์ Myofibroblast เพื่อช่วยควบคุมการไหลเวียนของเลือดรอบๆ ถุงลม นอกจากนี้เซลล์ Pneumocyte Type II ยังมีความสามารถในการสังเคราะห์สารหลายกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม Matrix components เช่น Fibronectin Type IV collagen และ Proteoglycan สารกลุ่ม Eicosanoids เช่น Prostaglandin E2 จาก Arachidonic acids ซึ่งเป็นสารสื่ออักเสบของการเกิดการอักเสบในปอด รวมทั้งมีหลักฐานชี้ให้เห็นว่า เซลล์ Pneumocyte Type II สามารถแสดงโมเลกุล Major histocompatability complex (MHC) class II ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการเป็นตัวนำเสนอแอนติเจน (Antigen presenting cell) ได้ นอกจากนี้เซลล์ Pneumocyte Type II ยังมีความทนทานต่อการบาดเจ็บมากกว่า เซลล์ Pneumocyte Type I และมีความสามารถในการเพิ่มจำนวนเมื่อได้รับการกระตุ้นจากสิ่งเร้า ซึ่งจำนวนและขนาดเซลล์ที่เพิ่มขึ้นคล้ายต่อมอาจก่อให้เกิดภาวะ Pulmonary adenomatosis หรือ Pulmonary fetalization ของปอดได้ ก่อให้เกิดความยากลำบากในการแลกเปลี่ยนอากาศ (Dungwort, 1993)

หน้าที่ของระบบทางเดินหายใจ (Respiratory functions)

ระบบทางเดินหายใจมีหน้าที่หลัก 2 อย่าง คือ การแลกเปลี่ยนอากาศและการขับออกสิ่งแปลกปลอมที่ปนเปื้อนผ่านมากับการหายใจเข้า การแลกเปลี่ยนอากาศระหว่างลมหายใจเข้าและเลือดในหลอดเลือดดำเกิดขึ้นที่ผนังถุงลม ค่า Partial

pressure ของทั้งออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้นอยู่กับการนำเข้าอากาศในถุงลม (Ventilation) และการกำซาบ (Perfusion) ของเลือดในหลอดเลือดฝอยที่ผนังถุงลม ค่าอัตราส่วน V_A/Q (Ventilation/perfusion ratio) คือ ค่าที่คำนวณได้จากอัตราส่วนดังกล่าว ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถการแลกเปลี่ยนอากาศที่แตกต่างกันในแต่ละส่วนของปอด ในกรณีของสัตว์สี่เท้า เช่น สุกร ในสภาวะปกติที่สัตว์ยืน ปอดส่วนบน (Dorsal part) มีค่าอัตราส่วน V_A/Q มากกว่า ปอดส่วนล่าง (Ventral part) ชี้ให้เห็นถึงการปรับสมดุลระหว่างการนำเข้าอากาศในถุงลมและการกำซาบของเลือดในหลอดเลือดฝอยที่บริเวณต่างๆ กัน การสูญเสียการปรับสมดุลดังกล่าว มักพบเนื่องมาจากพยาธิสภาพของปอดจากสาเหตุต่างๆ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียของปอด (Bacterial bronchopneumonia) จะพบว่ามีปริมาณสิ่งซึมเยิ้มข้นและเซลล์อักเสบจำนวนมากในถุงลมจนถึงหลอดลมฝอย ทำให้อุดตันท่อทางเดินหายใจ รบกวนการนำอากาศเข้าสู่ถุงลม และโน้มนำไปสู่ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย (Hypoxia) (Gerbino et al., 2000) ในทางกลับกันการติดเชื้อไวรัสในปอด (Viral interstitial pneumonia) จะมีผลให้เกิดรอยโรคการหนาตัวขึ้นของผนังถุงลมจากการแทรกตัวเข้ามาของเซลล์อักเสบและการขยายขนาด และเพิ่มจำนวนขึ้นของเซลล์ Pneumocyte Type II ทำให้เกิดการขัดขวางการแลกเปลี่ยนอากาศระหว่างถุงลมและหลอดเลือดฝอย (Thanawongnuwech et al., 2000) ในสุกรปกติร้อยละ 10-15 ของอากาศในถุงลมจะถูกแลกเปลี่ยนเมื่อมีการหายใจเข้าหนึ่งครั้ง อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที) ของสุกรขึ้นอยู่กับอายุ โดยในลูกสุกรจะมีอัตราการหายใจประมาณ 25-40 ครั้ง/นาที สุกรขุนประมาณ 25-35 ครั้ง/นาที ส่วนอัตราการหายใจในแม่สุกรอุ้มท้อง คือ ประมาณ 15-20 ครั้ง/นาที (Christensen and Mousing, 1992)

กลไกการป้องกันตัวเองของระบบทางเดินหายใจของสุกร (Porcine pulmonary defense mechanisms)

กลไกการป้องกันตัวเองของปอดมีทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ สุกรที่ปกติเมื่อหายใจเข้า อนุภาคขนาดใหญ่กว่า 10 ไมครอนจะไม่ผ่านลงมาถึงกล่องเสียง เพราะจะเกิดความเฉื่อย และถูกจับโดยขนจมูก หรือจะตกลงบนเยื่อเมือกด้วยแรงโน้มถ่วงของโลก ส่วนอนุภาคขนาดเล็กประมาณ 1-2 ไมครอน จะถูกจับก่อนถึงรอยต่อระหว่างหลอดลมฝอยและถุงลม (Dungwort, 1993) ส่วนมากโรคติดเชื้อจากจุลชีพ เช่น ไวรัส หรือแบคทีเรีย เป็นต้น จุลชีพจะเพิ่มจำนวนที่เซลล์เยื่อบุ หรือเนื้อเยื่อน้ำเหลืองข้างเคียงที่ระบบทางเดินหายใจตอนบน ก่อนที่จะกระจายไปตามระบบต่างๆ หรือถูกสูดเข้าไปยังปอดตามลมหายใจเข้า อย่างไรก็ตามการพบแบคทีเรียที่ไม่ก่อโรค (Normal bacterial flora) เกาะอยู่ที่เซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจตอนบนเป็นสิ่งที่ดี เนื่องจากจะช่วยลดการยึดเกาะของแบคทีเรีย ที่ก่อให้เกิดโรค (Pathogenic bacteria) ได้ การป้องกันตัวเองจากสิ่งแปลกปลอมและจุลชีพประกอบด้วยกลไก 3 ชนิด คือ

1) การขับสิ่งแปลกปลอมที่ผ่านเข้ามาทางกายภาพโดยการจาม หรือไอ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับบริเวณที่สิ่งแปลกปลอมสัมผัสกับเยื่อเมือกภายในระบบทางเดินหายใจ โดยการจามจะเกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งเร้าในโพรงจมูก ส่วนการไอเกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งเร้า หรือสิ่งแปลกปลอมอยู่ต่ำกว่ากล่องเสียงลงไป ร่วมกับการขับสิ่งแปลกปลอมที่ผ่านเข้ามาทางกายภาพโดยระบบการโบกพัดของขนเซลล์ (Cilia) และการขับของเหลวจากเซลล์เยื่อเมือก (Mucociliary clearance) ภายในระบบทางเดินหายใจ (Pabst, 1996) ซึ่งการโบกพัดของขนเซลล์ จะโบกไปทางเดียว คือ ย้อนกลับมาทางคอหอย ร่วมกับการเคลื่อน

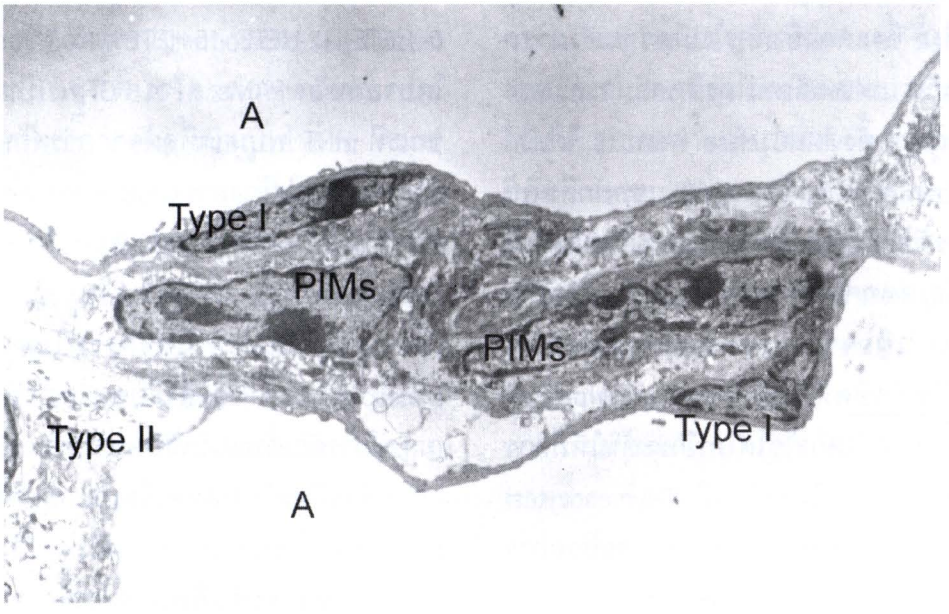
ของของเหลวหนืดแบบเจล (Viscoelastic gel) จะเคลื่อนที่กลับขึ้นมาทางคอหอยอย่างสม่ำเสมอ ประมาน 4-15 มิลลิเมตรต่อนาที โดยการโบกพัดของขนเซลล์ และกลายเป็นเสมหะที่ถูกขับออกจากร่างกาย โดยการไอ หรือบางครั้งอาจถูกกลืนกลับเข้าสู่ทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นเส้นทางที่มักพบในพยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อพยาธิ ที่มีการเคลื่อนย้ายของตัวอ่อน (Larva migration) ผ่านปอดก่อนที่จะไปเจริญเป็นตัวเต็มวัยในระบบทางเดินอาหาร เช่น พยาธิไส้เดือน *(Ascaris suum)*

2) การเก็บกินสิ่งแปลกปลอม และจุลชีพโดยเซลล์กลืนกิน (Phagocytic cells) เซลล์กลืนกินที่พบมากภายในระบบทางเดินหายใจตอนล่าง คือ เซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจ โดยเฉพาะ Pulmonary alveolar macrophages (PAMs) อาจเรียกเซลล์ชนิดนี้ว่า เซลล์แนวหน้าที่ทำหน้าที่เก็บกินสิ่งแปลกปลอมทุกชนิด ที่ตกค้างอยู่ในระบบทางเดินหายใจตอนล่าง ก่อนที่จะหลั่งสารสื่ออักเสบหรือไซโตไคน์ (Cytokines) ดึงดูดให้เซลล์กลืนกินชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophils) หรือเซลล์อักเสบชนิดอื่นๆ เช่น เซลล์อีโอซิโนฟิล (Eosinophils) เข้ามายังบริเวณที่บาดเจ็บ ในสุกรปกติจะพบ PAMs ประมาณร้อยละ 70-80 เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) ประมาณร้อยละ 11-18 เซลล์กลืนกินชนิดนิวโทรฟิล ประมาณร้อยละ 8-12 และประมาณไม่เกินร้อยละ 5 เป็นเซลล์อีโอซิโนฟิลที่พบอยู่ในท่อทางเดินหายใจ ในขณะที่สุกรปลอดเชื้อจะพบ PAMs มากกว่าร้อยละ 98 (van Leengoed and Kamp, 1989) ในสุกรที่ติดเชื้อไวรัสพีอาร์อาร์เอส จะพบปริมาณของเซลล์ลิมโฟไซต์มากขึ้น (เพิ่มศักดิ์ และคณะ 2547) ในขณะที่ปริมาณเซลล์อีโอซิโนฟิลที่เพิ่มสูงขึ้น มักพบในกรณีของโรคภูมิแพ้หรือโรคติดเชื้อพยาธิในปอด การพบเซลล์อักเสบในเนื้อเยื่อ ขึ้นอยู่กับชนิดของไซโตไคน์ที่หลั่งออกมาในแต่ละกรณีตามชนิดของสิ่งเร้า โดยเซลล์กลืนกินที่ตายแล้ว และสิ่งแปลกปลอมในปอดจะถูกขับออก โดยการโบกพัดของขนเซลล์ และการขับของเหลวแบบเมือกจากเซลล์เยื่อเมือกต่อไป

3) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะที่และทั้งระบบ (Local and systemic immune response) เป็นภาวะต่อเนื่องจากการกลืนกินจุลชีพของเซลล์มาโครฟาจที่ทำหน้าที่หลั่งสารสื่ออักเสบและไซโตไคน์ ร่วมกับการนำเสนอแอนติเจน (Antigen presentation) ต่อเซลล์ชนิดลิมโฟไซต์ที่จะทำหน้าที่สร้างแอนติบอดี (Antibody) โดยเฉพาะอิมมูโนกลอบูลิน (Immunoglobulin) ชนิด เอ (IgA) จากเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในทางเดินหายใจ (Bronchus associated lymphoid tissues หรือ BALT) ซึ่งทำหน้าที่เช่นเดียวกับเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในทางเดินอาหาร (Gut associated lymphoid tissues หรือ GALT) ซึ่งทั้งเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในทางเดินหายใจ และในทางเดินอาหารเป็นเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในเยื่อเมือก ที่สร้างแอนติบอดีที่เยื่อเมือก (Mucosal Immunity) ที่มีอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ เป็นส่วนประกอบหลักในสุกรและคนปกติ เนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในทางเดินหายใจ และในทางเดินอาหาร จะเจริญไม่เต็มที่ แต่ถ้าถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนทั้งจากแบคทีเรีย หรือไวรัส จะพบการเพิ่มจำนวนของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในเยื่อเมือกของหลอดลม (Pabst and Binns, 1994) ส่วนการตอบสนองของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองทั้งระบบ มักพบการสร้างอิมมูโนกลอบูลินชนิด จี เป็นหลัก ในขณะที่การตอบสนองเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเฉพาะที่ในเยื่อเมือก จะมีการสร้างอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ เป็นหลัก (VanCott et al., 1994) ร่วมกับ Antimicrobial peptides ที่เรียกว่า Defensins (Cole and Waring, 2002) ที่สร้างจากเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ ส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ชนิดพึ่งเซลล์ (Cell mediated immune response) มีเซลล์ชนิดลิมโฟไซต์ทำหน้าที่หลักโดยเฉพาะเซลล์ซีทีแอล (Cytotoxic T lymphocytes, CTL) ที่จะทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส หรือการติดเชื้อจุลชีพอื่นๆ ภายในเซลล์

การเกิดโรคของระบบทางเดินหายใจของสุกรจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อจุลชีพก่อโรค สามารถฝ่าด่านกลไกการป้องกันตัวเองของสุกรมาได้ และเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว กลไกทางกายภาพจะขับจุลชีพที่หายใจเข้าสู่ปอดภายใน 30 นาที ในสุกรปกติ เมื่อลมหายใจผ่านเข้าสู่ทางเดินหายใจที่แตกกิ่งก้านซับซ้อน และเล็กลงเรื่อยๆ ผนวกกับความเร็วของลมหายใจที่ช้าลง จะทำให้จุลชีพตกลงบนชั้นของเมือกที่ถูกโบกพัดโดยขนเซลล์ (Cilia) บนผิวเยื่อเมือก (Mucosal layer) ไปทางตรงกันข้ามกับลมหายใจเข้า เพื่อขับออกทางคอหอยเป็นเสมหะ โดยวิธีที่เรียกว่า Mucociliary clearance ซึ่งการทำงานร่วมกันของขนเซลล์และเมือกจากการขับออกของเซลล์เยื่อเมือกนั้น มีความสำคัญต่อกลไกการป้องกันตัวเองของระบบทางเดินหายใจ การขัดขวางการทำงานของ Mucociliary clearance เช่น ในโรคติดเชื้อมัยโคพลาสมา *(Mycoplasma hyopneumoniae)* ทำให้เกิดภาวะการหยุดนิ่งของขนเซลล์ (Ciliostasis) ซึ่งจะทำให้ระบบ Mucociliary clearance ทำงานอย่างไม่มีประสิทธิภาพ มีผลให้สุกรมีแนวโน้มที่จะเป็นโรคระบบทางเดินหายใจได้ง่าย เนื่องจากการคั่งค้างของจุลชีพและสิ่งแปลกปลอมในเสมหะในปอด (Young et al., 2000) ซึ่งโดยปกติแล้วสิ่งแปลกปลอมที่ผ่านเข้ามาในปอด จะถูกเก็บกินโดยเซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจโดยเฉพาะ PAMs ซึ่ง PAMs นี้ มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (Monocytes) ภายในกระแสเลือด ก่อนที่จะพัฒนาปรับเปลี่ยนและเจริญเต็มที่ (Maturation and differentiation) มาอยู่ในทางเดินหายใจ ทำหน้าที่ในการเก็บกินสิ่งแปลกปลอม รวมทั้งจุลชีพที่ผ่านเข้ามาภายในปอด นอกจากนี้ยังทำหน้าที่หลักในการนำเสนอแอนติเจน (Antigen) ต่อเซลล์ลิมโฟไซต์ เพื่อนำไปพัฒนาการสร้างภูมิคุ้มกันเฉพาะโรคต่อไป การขัดขวางการทำหน้าที่ของ PAMs จะทำให้สัตว์ไวต่อการติดเชื้อ



รูปที่ 1.2 เซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจ ที่พบได้ที่ผนังของหลอดเลือดในปอด คือ Pulmonary intravascular macrophages หรือ PIMs A = Alveolar space, Type I = Pneumocyte Type I, Type II = Pneumocyte Type II

แทรกซ้อนมากขึ้นเช่นกัน และอาจทำให้การตอบสนองของภูมิคุ้มกันลดลง

นอกจาก PAMs แล้ว ประชากรเซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจที่พบได้ในปอด ยังมีเซลล์ Pulmonary interstitial macrophages เซลล์เดนไดรติค (Dendritic cell) และ Pulmonary intravascular macrophages หรือ PIMs (Winkler and Cheville, 1987) (รูปที่ 1.2) ซึ่งเซลล์ดังกล่าวต่างมีต้นกำเนิดเดียวกับ PAMs คือมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ จากการวิเคราะห์ทาง Flow cytometry พบว่า Pulmonary interstitial macrophages มีคุณสมบัติก้ำกึ่งอยู่ระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิดโมโนไซต์ และ PAMs เป็นการสนับสนุนถึงการพัฒนาปรับเปลี่ยนและเจริญเต็มที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ที่ผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดก่อนที่จะพัฒนาไปเป็น PAMs ส่วนเซลล์เดนไดรติคมีคุณสมบัติในการนำเสนอแอนติเจนได้ดี โดยพบอยู่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของถุงลม และใน Lamina propria ของท่อทางเดินหายใจ เซลล์เดนไดรติคนี้จะมีส่วนยื่นของไซโทพลาซึมยื่นยาวกระจายอยู่ทั่วไป และไม่พบ Phagolysosomes ภายในส่วนไซโทพลาซึม ซึ่งแสดงถึงการไม่มีความสามารถในการกลืนกิน แต่เซลล์เดนไดรติคสามารถแสดงส่วนของโมเลกุล ทั้ง MHC class I และ II ได้เป็นอย่างดี (Soerensen et al., 2005) เซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจ และเซลล์ชนิดเดนไดรติค มีความสำคัญต่อการสร้างแอนติบอดี โดยจะนำเสนอแอนติเจนต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ชนิดทีที่เป็นผู้ช่วย (Helper T lymphocytes) หลั่งสารไซโตไคน์กระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด ที (T lymphocytes) ที่เหมือนแม่แบบ (Clonal proliferation) กระบวนการเหล่านี้ สำคัญต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปฐมภูมิในระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากเมื่อมีการตอบสนองแบบทุติยภูมิ เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด ที ที่มีความจดจำ (Memory T lymphocytes) จะต้องพร้อมที่จะรับการนำเสนอแอนติเจนจากเซลล์ลิมโฟไซต์ ชนิด บี (B lymphocytes)

เช่นเดียวกับเซลล์กลืนกินชนิด Kupffer ในตับ เซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจที่เกาะอยู่บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (Endothelium) ในหลอดเลือดฝอยในปอด หรือ PIMs ทำหน้าที่ในการดักจับและกลืนกินสิ่งแปลกปลอมที่ผ่านเข้ามาในระบบการไหลเวียนเลือดของปอด (Pulmonary clearance) (Thanawongnuwech et al., 2001) PIMs พบเฉพาะในสัตว์เคี้ยวเอื้อง สุกร ม้า แมว และ ลามา (Lama) หรืออาจพบได้ในสัตว์ที่ตับถูกทำลาย ซึ่งทำให้มีเซลล์กลืนกินชนิด Kupffer น้อยลง (Chitko-Mckown et al., 1992) PIMs มีบทบาทในกระบวนการ Metabolism มากกว่า PAMs กล่าวคือ PAMs สร้างสารประเภท Arachidonic acid metabolites อย่างน้อย 5 ชนิดได้แก่ $PGF_2\alpha$, Hydroxyheptadecatrienoic acid (HHT), 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE), 12-HETE และ 15-HETE ในขณะที่ PIMs สร้างได้อย่างน้อย 8 ชนิดได้แก่ PGD_2, PGE_2, $PGF_2\alpha$, HHT, 5- HETE, 12-HETE, 15-HETE และ Thromboxane B_2 โดยจะพบว่า PAMs สร้าง $PGF_2\alpha$ เป็นตัวหลัก ในขณะที่ HHT พบมากที่สุดจากการสร้างของ PIMs จากขบวนการสร้างสาร Cyclooxygenase metabolites นอกจากนี้ทั้ง PAMs และ PIMs ยังสามารถสร้าง Leukotriene (LT) C_4 และ LTB_4 จาก LTA_4 และเนื่องจาก PIMs มีกิจกรรมในกระบวนการ Metabolism มาก PIMs จึงมีบทบาทสำคัญในปรากฏการณ์การอักเสบแบบเฉียบพลันของปอด รวมทั้งความดันเลือดในหลอดเลือดฝอย ที่อาจนำไปสู่ภาวะล้มเหลวของระบบทางเดินหายใจได้ ในกรณีที่ถูกกระตุ้นโดยชีวพิษภายในตัว (Endotoxin) ของแบคทีเรียแกรมลบที่มีสารแอลพีเอส (Lipopolysaccharide, LPS) เหนี่ยวนำให้เกิดการ

หลั่งสารสื่ออักเสบทั้งไซโตไคน์ และ Arachidonic acid metabolites อย่างควบคุมไม่ได้ ซึ่งไปมีผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Vasodilation) และก่อให้เกิดการอักเสบตามมา ซึ่งใช้เป็นเหตุผลที่ใช้อธิบายรอยโรคในปอดของสุกร รวมทั้งในสัตว์ที่พบ PIMs ในปอดว่า มีความไวต่อการตอบสนองต่อชีวพิษภายในตัวแบคทีเรียแกรมลบมากกว่าสัตว์ชนิดอื่น ดังตัวอย่างรอยโรคที่พบในสุกรที่ติดเชื้อเอพีพี ชนิดรุนแรง พบว่า PIMs สามารถแบ่งตัวและพัฒนาปรับเปลี่ยนตัวเองไปเป็นเซลล์ที่โตเต็มที่ภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อทำหน้าที่กลืนกินเซลล์ที่ตายแล้วและเศษเซลล์ รวมทั้งสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่หลงเหลืออยู่ที่รอยโรค ในกรณีที่สัตว์รอดชีวิต และผ่านการซ่อมแซมเนื้อเยื่อเข้าสู่สภาพปกติแล้ว PIMs จะสามารถเปลี่ยนตัวเองไปเป็นเซลล์อ่อนได้ (Immature form) (Narita et al., 1995)

เซลล์กลืนกินชนิดนิวโทรฟิลอาจพบได้บ้างภายในทางเดินหายใจ ในกรณีที่มีการบาดเจ็บหรือติดเชื้อแบคทีเรียของเนื้อเยื่อปอด เซลล์กลืนกินชนิดนิวโทรฟิลจะเข้ามามากกว่าปกติ โดยแรงดึงดูดของสารสื่ออักเสบ (Chemotactic substances) ที่เซลล์กลืนกินชนิดมาโครฟาจหลั่งออกมา หรือจากเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บ หรือถูกทำลาย ความสัมฤทธิ์ผลของการทำลายเชื้อจุลชีพ ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยจากตัวสัตว์เอง ปัจจัยจากจุลชีพซึ่งประกอบด้วยความรุนแรงของชนิดจุลชีพ และปริมาณของจุลชีพที่ผ่านเข้าสู่ปอด จากการทดลองใส่เชื้อ *Staphylococcus aureus* ในหนูทดลองพบว่า ปริมาณจุลชีพที่เพิ่มขึ้นมีผลให้ความรุนแรงของปอดอักเสบเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด แม้ว่าชนิดของเชื้อที่ใช้จะมีความรุนแรงต่ำ แต่ถ้าปริมาณเชื้อมากเกินกว่าที่เซลล์กลืนกินจะทำหน้าที่เก็บกินได้ ภาวะปอดอักเสบก็จะเกิดขึ้น (Wallgren et al., 1999; Leemans et al., 2002) ในกรณีของจุลชีพที่มีความรุนแรง (Virulence) สูงเช่น เชื้อเอพีพี ปริมาณของจุลชีพเพียงไม่กี่อนุภาคก็สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคได้ โดยชีวพิษของเชื้อเอพีพี จะมีผลต่อ PAMs ตามปริมาณของชีวพิษที่แบคทีเรียสร้างขึ้น (Dose dependent) กล่าวคือ ชีวพิษที่ปริมาณต่ำๆ PAMs จะสูญเสียหน้าที่ในการกลืนกิน แต่ชีวพิษในปริมาณที่สูง PAMs จะตายได้ ซึ่งบางครั้งการตอบสนองต่อการอักเสบของตัวสัตว์ที่มากเกินไปก็มีผลเสียต่อตัวสัตว์เอง ดังในรายของสุกรที่ติดเชื้อเอพีพี สารสื่ออักเสบที่สร้างและขับออกมาอย่างมากมายจากทั้ง PAMs และ PIMs และเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บ ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) มีผลทำให้สัตว์ช็อกตายได้ จากภาวะเลือดเป็นพิษและภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลว (Wallgren et al., 1999)

กลไกการป้องกันตัวเองของปอดยังประกอบด้วย ภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำ (Humoral immunity) และภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์การสร้างภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำ เช่น อิมมูโนกลอบูลินชนิด จี และอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ็ม และภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะที่ (Local immunity) ในที่นี้จะพบอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ ซึ่งพบมากในเยื่อเมือก ซึ่งภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำจะพบอยู่มากในส่วนระบบทางเดินหายใจตอนล่าง โดยจะซึมผ่านระบบหลอดเลือดฝอยในปอดมาอยู่ในถุงลมปอด ส่วนภูมิคุ้มกันเฉพาะที่จะมีบทบาทสำคัญในระบบทางเดินหายใจตอนบน สารภูมิ-คุ้มกันชนิดของเหลวจะเคลือบหุ้ม (Opsonize) จุลชีพ ก่อนขบวนการกลืนกิน (Phago-cytosis) ทำให้การกลืนกินจุลชีพเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งจะช่วยลดปริมาณและการเกาะติดของจุลชีพบนเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ นอกจากนี้อิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ ยังช่วยทำลายไวรัส การเกาะกลุ่มของแบคทีเรีย และลดความรุนแรงของชีวพิษภายในตัวแบคทีเรีย แต่จะไม่กระตุ้นระบบ

คอมพลีเมนต์ ซึ่งช่วยทำให้ลดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อระบบทางเดินหายใจได้ เพราะหากเกิดปฏิกิริยาเชิงซ้อนของแอนติเจนและแอนติบอดี (Immune complex) ที่เกิดจากอิมมูโนกลอบูลินชนิด จี จะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ให้ทำงานกับปฏิกิริยาเชิงซ้อนนั้น และปลดปล่อยสารสื่ออักเสบออกมา ซึ่งจะดึงดูดให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบด้วย ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อมากขึ้น สำหรับการสร้างอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ จากภูมิคุ้มกันเฉพาะที่แบบเยื่อเมือก (Mucosal immunity) โดยส่วนใหญ่มักเนื่องจากการถูกกระตุ้นโดยจุลชีพในระบบทางเดินหายใจ ส่วนอิมมูโนกลอบูลินชนิด จี นั้น มักซึมผ่านหลอดเลือดฝอยที่ผนังถุงลมเข้ามาภายในถุงลม ในกรณีที่มีการอักเสบของปอดมักพบ อิมมูโนกลอบูลินชนิด จี มากกว่าปกติ ซึ่งอิมมูโนกลอบูลินชนิด จี นี้จะจำเพาะต่อชนิดของจุลชีพและจะช่วยในกระบวนการกลืนกินคล้ายกับอิมมูโนกลอบูลินชนิด เอ แต่อิมมูโนกลอบูลินชนิด จี จะกระตุ้นกระบวนการคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อตามมา

ระบบภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ จะทำหน้าที่โดยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด ที ที่ถูกกระตุ้นแล้ว (Sensitized T lymphocytes) จะหลั่งสารสื่ออักเสบออกมาดึงดูดให้เซลล์ลิมโฟไซต์มายังบริเวณอักเสบ รวมทั้งยังกระตุ้นให้เซลล์มาโครฟาจ เซลล์ซีทีแอล และเซลล์เอ็นเค (Natural killer cells, NK cells) ทำลายจุลชีพได้ดีขึ้นโดยการหลั่งไซโตไคน์โดยเฉพาะ อินเตอร์เฟียรอน แกมม่า (Interferon γ) ในปอดจากเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดทีเป็นหลัก ซึ่งจุลชีพที่ยังมีชีวิตอยู่ เช่น ไวรัส หรือจุลชีพที่อยู่ในเซลล์ (Intracellular organisms) จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ได้ดี ในกรณีของการติดเชื้อไวรัสพีอาร์อาร์เอส จะพบการสร้าง อินเตอร์เฟียรอน แกมม่า (Thanawongnuwech et al., 2003) ทั้งในเซลล์ลิมโฟไซต์ และเซลล์มาโครฟาจ ในปอด (อธิบายในบทที่ 5)

บรรณานุกรม

ราชบัณฑิตยสถาน 2548 ศัพท์บัญญัติ อังกฤษ-ไทย และไทย-อังกฤษ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน รุ่น 1.1 ในรูปแบบซีดีรอม http://www.royin.go.th

เพิ่มศักดิ์ ธนะวัง ชนิดา แย้มกลีบบัว กฤษณ์ก้อง ศรียันต์ รุ่งโรจน์ ธนาวงษ์นุเวช สว่าง เกษแดงสกลวุฒิ สุประดิษฐ์ หวังในธรรม และ สันนิภา สุรทัตต์ 2547 การศึกษาปริมาณการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 10 จากเซลล์น้ำล้างปอดของสุกรที่ได้รับเชื้อพีอาร์อาร์เอส. เวชชสารสัตวแพทย์ 34(1): 29-38.

Adebahr, G. 1988. Significance of functional and nutritive pulmonary circulation for vital reactions in the form of embolisms. Z Rechtsmed. 100(1): 55-64.

Boyd, R.B. 1975. A gross and microscopic study of the respiratory anatomy of the Antarctic Weddell seal, Leptonychotes weddelli. J. Morphol. 147(3): 309-336.

Chitko-Mckown, C.G., Reddy, D.N., Chapes, S.K., Mckown, R.D. and Blecha, F. 1992. Immunological characterization of pulmonary intravascular macrophages. Regional Immunol. 4(4): 236-244.

Christensen, G. and Mousing, J. 1992. Respiratory system, In: Diseases of swine , ed. Leman, A.D., Straw, B.E., Mengeling, W.L., et al., 7th ed., pp. 138-162. Iowa State University Press, Ames, Iowa.

Cole, A.M. and Waring, A.J. 2002. The role of defensins in lung biology and therapy. Am. J. Respir. Med. 1(4): 249-259.

Davis, M.L., Lewandowski, J. and Dodson, R.F. 1984. Morphology and ultrastructure of the distal airway epithelium in the guinea pig. Anat. Rec. 209(4): 509-522.

Desplechain, C., Foliguet, B., Barrat, E., Grignon, G. and Touati, F. 1983. The pores of Kohn in pulmonary alveoli. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 19(1): 59-68.

Dungwort, D.L. 1993. The respiratory system, In: Pathology of domestic animals, ed. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N., 4th ed., vol. 2, pp. 539-699. Academic press, San Diego, California

Gerbino, A.J., McKinney, S. and Glenny, R.W. 2000. Correlation between ventilation and perfusion determines V_A/Q heterogeneity in endotoxemia. J. Appl. Physiol. 88(6): 1933-1942.

Leemans, J.C., Vervoordeldonk, M.J., Florquin, S., van Kessel, K.P. and van der Poll, T. 2002. Differential role of interleukin-6 in lung inflammation induced by lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 165(10): 1445-1450.

Narita, M., Kawashima, K., Morozumi, T. and Takashima, H. 1995. Effect of physical defenses of the respiratory tract on the development of pneumonia in pigs inoculated endobronchially with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. J. Vet. Med. Sci. 57(5): 839-844.

Pabst, R. 1996. The respiratory immune system of pigs. Vet. Immunol. Immunopath. 54(1-4): 191-195.

Pabst, R. and Binns, R.M. 1994. The immune system of the respiratory tract in pigs. Vet. Immunol. Immunopath. 43(1-3): 151-156.

Soerensen, C.M., Holmskov, U., Aalbaek, B., Boye, M., Heegaard, P.M. and Nielsen, O.L. 2005. Pulmonary infections in swine induce altered porcine surfactant protein D expression and localization to dendritic cells in bronchial-associated lymphoid tissue. Immunology. 115(4): 526-35.

Thacker, E.L. 2001. Immunology of the porcine respiratory disease complex. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 17(3): 551-565.

Thanawongnuwech, R., Brown, G.B., Halbur, P.G., Roth, J.A., Royer, R.L. and Thacker, B.J. 2000. Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced increase in susceptibility to *Streptococcus suis* infection. Vet. Pathol. 37: 143-152.

Thanawongnuwech, R., Halbur, P.G. and Thacker, E.L. 2001. The role of pulmonary intravascular macrophages (PIMs) in porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection. Anim. Health Res. Rev. 1(2): 95-102.

Thanawongnuwech, R., Rungsipipat, A., Disatian, S., Saiyasombat, R., Napakanaporn, S. and Halbur, P.G. 2003. Immunohistochemical staining of IFN-gamma positive cells in porcine reproductive and respiratory syndrome virus-infected lungs. Vet. Immunol. Immunopath. 91(1): 73-7.

Van Kaam, A.H., Lachmann, R.A., Herting, E., De Jaegere, A., Van Iwaarden, F., Noorduyn, L.A., Kok, J.H., Haitsma, J.J. and Lachmann, B. 2004. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 169(9): 1046-1053.

Van Leengoed, L.A. and Kamp, E.M. 1989. A method for bronchoalveolar lavage in live pigs. Vet. Q. 11(2): 65-72.

VanCott, J.L., Brim, T.A., Lunney, J.K. and Saif, L.J. 1994. Contribution of antibody-secreting cells induced in mucosal lymphoid tissues of pigs inoculated with respiratory or enteric strains of coronavirus to immunity against enteric coronavirus challenge. J. Immunol. 152(8): 3980-3090.

Wallgren, P., Segall, T., Pedersen Morner, A. and Gunnarsson, A. 1999. Experimental infections with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs–II. mparison of antibiotics for oral strategic treatment. J. Vet. Med. 46(4): 261-269.

Winkler, G.C. and Cheville, N.F. 1985. Morphometry of postnatal development in the porcine lung. Anat. Rec. 211(4): 427-433.

Winkler, G.C. and Cheville, N.F. 1987. Postnatal colonization of porcine lung capillaries by intravascular macrophages: an ultrastructural, morphometric analysis. Microvasc. Res. 33(2): 224-232.

Young, T.F., Thacker, E.L., Erickson, B.Z. and Ross, R.F. 2000. A tissue culture system to study respiratory ciliary epithelial adherence of selected swine mycoplasmas. Vet. Microbiol. 71: 269-279.