

บทที่ 2

ผลงานวิจัยและงานเขียนอื่น ๆที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทองแดง

ทองแดงเป็นธาตุใน subgroup B ของ group I ในตารางธาตุ (periodic system) มีวาเลนซ์ที่เปลี่ยนแปลง คือ Cu^{2+} (cuprous) และ Cu^{3+} (cupric) ในธรรมชาติทองแดงมี 2 isotopes คือ ^{63}Cu และ ^{65}Cu ทองแดงสามารถจับกับแร่ธาตุอื่น ๆ เป็น complex ได้กว่า 200 ชนิด แต่ที่พบมากที่สุดจะจับกับพวกซัลไฟด์ (Haque *et al.*, 1993)

ในทางโภชนศาสตร์จัดทองแดงเป็นแร่ธาตุปลีกย่อย (trace minerals) ซึ่งหมายถึง แร่ธาตุที่ร่างกายต้องการเป็นปริมาณน้อยแต่มีความจำเป็นต่อร่างกาย โดยเฉพาะการเป็นส่วนประกอบของโปรตีนและเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญกับแทบทุกระบบในร่างกาย มีผลต่อการให้ผลผลิตของสัตว์รวมทั้งในระบบภูมิคุ้มกัน ในปัจจุบันมีหลายรายงานที่แสดงให้เห็นว่าทองแดงมีบทบาทต่อความต้านทานเชื้อโรคในร่างกายของสัตว์รวมทั้งในคน

2.2 บทบาทของทองแดงในสัตว์

2.2.1. ปริมาณทองแดงในร่างกายสัตว์เลี้ยง

ในสัตว์โตเต็มที่จะมีทองแดงในร่างกายประมาณ 2-25 ม.ก./ก.ค. น้ำหนักมีชีวิต ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยกว่าเหล็กถึง 30 เท่า ปริมาณทองแดงในร่างกายจะแปรผันตามชนิดของสัตว์ แต่จะแปรผกผันตามอายุ สัตว์อายุมากขึ้นจะมีปริมาณทองแดงลดลง Georgievskii (1982) ได้แบ่งอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายตามปริมาณการกักเก็บทองแดงเป็น 3 ส่วน คือ

- อวัยวะที่มีทองแดงในปริมาณสูง ได้แก่ ตับ, สมอง, กระจก, ม้าม, ขน และหนัง
- อวัยวะที่มีทองแดงในปริมาณปานกลาง ได้แก่ กล้ามเนื้อ, ไต, ตับอ่อนและหัวใจ
- อวัยวะที่มีทองแดงในปริมาณต่ำ ได้แก่ ต่อมสร้างสารคัดหลั่ง (internal secretion gland) และอวัยวะเพศ (sexual organs)

ในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าตับเป็นอวัยวะหลักที่มีการสะสมทองแดง และทำหน้าที่กระจายทองแดงไปให้อวัยวะอื่น ๆ ดังนั้นความเข้มข้นของทองแดงในตับจึงเป็นตัวบอกระดับของทองแดงในร่างกายที่ดีที่สุด (Georgievskii ,1982, Camakaris, 1987 และ Haque *et al.*, 1993) ปริมาณทองแดงที่สะสมในตับจะขึ้นกับปริมาณที่ได้รับจากอาหาร (Keen and Graham, 1989) สัตว์เลี้ยงเองจะมีทองแดงสะสมในตับสูงกว่าสัตว์กระเพาะเดี่ยว เพราะสัตว์เลี้ยงเองมีประสิทธิภาพในการขับทองแดงออกจากร่างกายไม่ดีเท่าสัตว์กระเพาะเดี่ยว ส่วนของทองแดงที่ขับออกไม่ทันจะถูกสะสมในตับ ม้ามเป็นอีกอวัยวะหนึ่งที่มีการสะสมทองแดงระดับสูงเช่นเดียวกับตับ ขณะที่ไตเป็นอวัยวะที่มีการสะสมทองแดงระดับปานกลาง และความเข้มข้นของทองแดงในไตสัมพันธ์กับปริมาณทองแดงที่สัตว์ได้รับค่อนข้างสูง (Georgievskii ,1982) ปริมาณการสะสมทองแดงที่ม้ามและไต จากรายงานผลการศึกษายังมีความแตกต่างกันอยู่ Todd (1969) รายงานว่าทองแดงจะไม่ถูกสะสมในม้ามและไต หากสัตว์ยังไม่เกิดภาวะ hemolysis และการทดลองของ Fehrs *et al.* (1981) รายงานว่าแม้จะเสริมทองแดงในอาหารลูกวัวสูงถึง 115 ppm แต่ความเข้มข้นของทองแดงในตับอ่อน ม้าม ไต กล้ามเนื้อ และ spinal cord ไม่มีการเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามก็มีรายงานที่เสนอว่าม้ามเป็นอวัยวะหนึ่งที่มีการสะสมทองแดงมากขึ้นเมื่อทำการเสริมทองแดงลงในอาหาร (Du *et al.*, 1996b) และไตก็เป็นอวัยวะที่มีการสะสมทองแดงมากขึ้นเมื่อสัตว์ได้รับทองแดงระดับสูง แม้จะไม่มีภาวะ hemolysis (Gooneratne and Howell, 1985)

ตารางที่ 1 ปริมาณทองแดงที่พบในเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ (Georgievskii ,1982)

เนื้อเยื่อ	ปริมาณ ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ น้ำหนักสด)
เลือด	80-120
ตับ	800-10,000
ม้าม	120-1200
ไต	200-400
หัวใจ	300-400
กล้ามเนื้อ	200-300
สมอง	50-530
กระดูก	370-4,000

ทองแดงในสัตว์เป็นองค์ประกอบของโปรตีนและเอนไซม์ต่าง ๆ (Georgievskii, 1982) ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3 ทองแดงที่สัตว์สะสมไว้ในตับ จะถูกส่งไปให้แก่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายที่ต้องการทองแดง โดยการขนส่งของโปรตีนชื่อ ceruloplasmin ซึ่งสามารถใช้แสดงสถานภาพของทองแดงในร่างกายได้ดีพอสมควร รองจากความเข้มข้นของทองแดงในตับ นอกจากนี้ ceruloplasmin ยังทำหน้าที่เสมือนเอนไซม์ ferroxidase ในการเร่งปฏิกิริยาการนำเหล็กเข้าสู่การสังเคราะห์ heme ด้วย

เอนไซม์ต่าง ๆ ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในเมตาโบลิซึม ซึ่งทองแดงทำหน้าที่เป็นตัวรับส่งอิเล็กตรอนในโมเลกุลของเอนไซม์เหล่านั้น (Frieden, 1974) ดังนั้นการขาดทองแดงจะส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์เหล่านี้มีประสิทธิภาพลดลง เช่น การขาดเอนไซม์ tyrosinase ทำให้การสร้างเม็ดสีของร่างกายบกพร่องไป การขาดเอนไซม์ superoxide dismutase ทำให้การทำลายอนุมูลอิสระ (free radicals) ที่เกิดในร่างกายไม่สมบูรณ์ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มากขึ้น เอนไซม์ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบบางชนิด และหน้าที่ของมันแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 โปรตีนที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบ (copper-containing proteins) บางชนิดที่พบในสัตว์ (Georgievskii, 1982)

โปรตีน	แหล่งที่พบ	ปริมาณทองแดง (%)
Ceruloplasmin	พลาสมา	0.032
Hemocuprin	เม็ดเลือดแดงของโค	0.34
Erythrocuprin	เม็ดเลือดแดงของคน	0.32-0.36
Hepatocupin	ตับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม	0.34
Cerebrocuprin	สมองของโค	0.29
Mitochondrocuprin	ตับของลูกโค	3-5

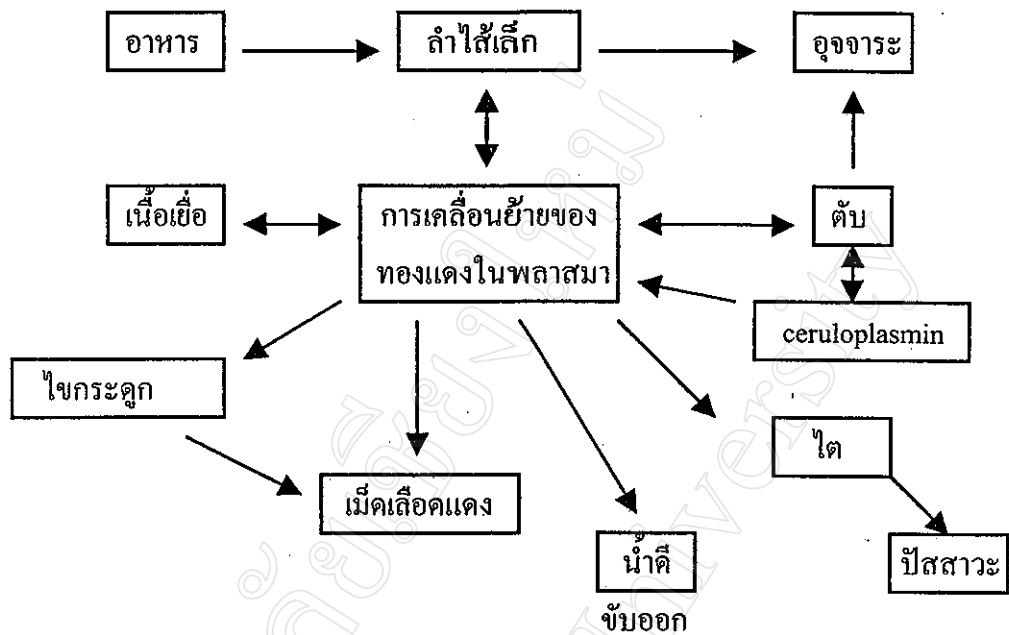
ตารางที่ 3 เอนไซม์ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบ (copper-containing enzymes) บางชนิดที่พบในสัตว์ (Frieden, 1974)

เอนไซม์	หน้าที่
Tyrosinase	การสร้างเม็ดสี
Superoxide dismutase	กำจัด superoxide radicals
Lysine oxidase	การเชื่อมพันธะของ collagen และ elastin
Galactose oxidase	เมตาโบลิซึมของน้ำตาล galactose
Cytochrome oxidase	ทำปฏิกิริยา oxidase ในเซลล์
Dopamine- β -hydroxylase	การสังเคราะห์ epinephrine

2.2.2 เมตาโบลิซึมของทองแดง

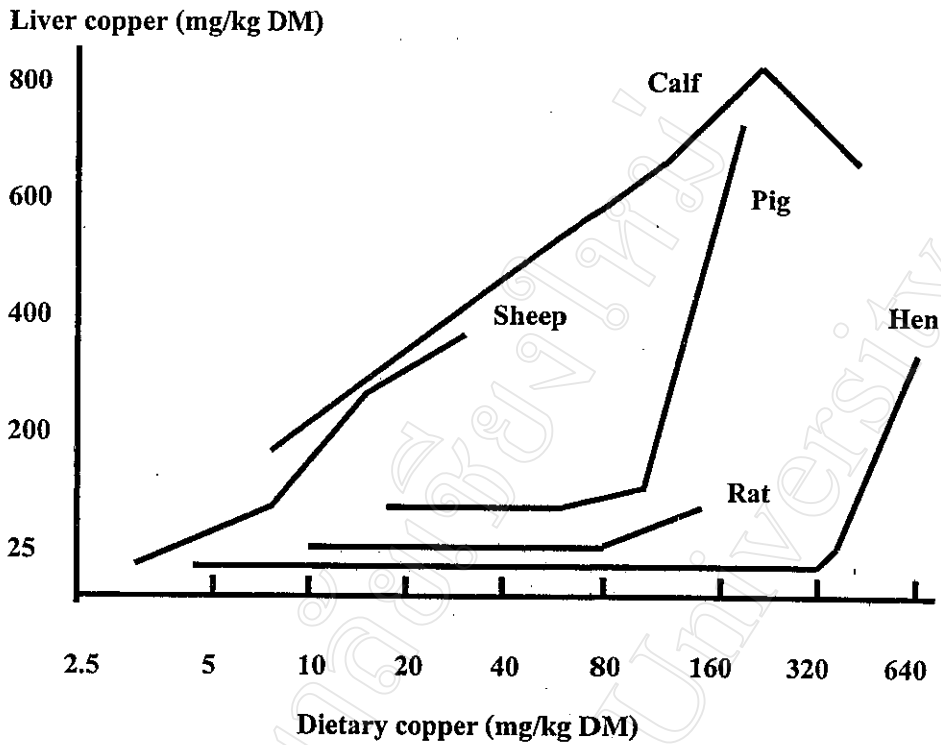
ทองแดงในอาหารจะถูกดูดซึมเข้าสู่พลาสมาที่ลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ แต่มีบางส่วนดูดซึมได้ที่กระเพาะ จากนั้นจะถูกส่งเข้าสู่ตับ โดยการขนส่งของโปรตีนหลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ ceruloplasmin, albumin, transcuprein และ histidine-rich glycoprotein (Harris, 1993) การดูดซึมทองแดงในสัตว์แปรผันตามอายุ ในสัตว์ซึ่งโตเต็มที่ที่สามารถดูดซึมทองแดงในอาหารได้ไม่เกิน 5-10 % ขณะที่ลูกสัตว์และสัตว์รุ่นสามารถดูดซึมได้ถึง 15-30 % สัตว์เคี้ยวเอื้องสามารถดูดซึมทองแดงได้ดีกว่าสัตว์กระเพาะเดี่ยว เนื่องจากความต้องการใช้มีมากกว่า โดยเฉพาะในระหว่างการให้นม นอกจากนี้ทองแดงยังจำเป็นสำหรับจุลินทรีย์ในกระเพาะรูเมนด้วย ความเข้มข้นของทองแดงในของเหลวในรูเมน (rumen fluids) ที่พอเหมาะสำหรับจุลินทรีย์มีค่าระหว่าง 0.1-1.0 ม.ก./ล. และระดับที่เป็นพิษเท่ากับ 1.5 ม.ก./ล. (Georgievskaa, 1982)

ทองแดงจากพืชที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมักพบในรูปของสารประกอบ (complex) ร่วมกับกรดอะมิโน ส่วนทองแดงที่อยู่ในรูปไอออนไม่สามารถถูกดูดซึมได้ ทองแดงจะถูกขับออกผ่านทางน้ำดีเป็นหลัก มีเพียงส่วนน้อยที่ขับออกทางปัสสาวะ ในสัตว์กระเพาะเดี่ยว การขับทองแดงออกทางน้ำดีจะมีมากกว่าสัตว์เคี้ยวเอื้อง เมตาโบลิซึมโดยรวมของทองแดงในร่างกายแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 เมตา โบลิซึมของทองแดงในร่างกาย (Georgieveskii, 1982)

ปริมาณทองแดงที่สะสมในตับแปรผันตามชนิดของสัตว์ ในรูปที่ 2 แสดงให้เห็นว่าปริมาณของทองแดงในอาหารมีผลต่อการสะสมในตับของสัตว์เลี้ยงแต่ละชนิดต่างกัน ซึ่งจะเห็นได้ว่าในสัตว์กระเพาะเดี่ยว การสะสมทองแดงในตับจะคงที่จนถึงระดับหนึ่ง เมื่อทองแดงในอาหารสูงขึ้นอีกการสะสมจึงจะสูงขึ้น ซึ่งเป็นเพราะสัตว์กระเพาะเดี่ยวมีการขับทองแดงที่เกินความต้องการออกมาได้มากกว่าสัตว์เคี้ยวเอื้อง ดังนั้นโอกาสที่จะเกิดความเป็นพิษของทองแดงจึงน้อยกว่า เช่น ในสุกร จะต้องมทองแดงในอาหารถึงประมาณ 150 ppm ขึ้นไป จึงจะเกิดการสะสมสูงผิดปกติในตับ สัตว์ปีกและหนูก็สะสมทองแดงในตับในลักษณะเดียวกัน ในทางตรงกันข้ามการสะสมของทองแดงในตับของสัตว์เคี้ยวเอื้องจะแปรผันตามปริมาณของทองแดงที่ได้รับจากอาหาร โดยเฉพาะในแกะ พบว่า การสะสมทองแดงเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (Suttle, 1987)



รูปที่ 2 ความแตกต่างในการกักเก็บทองแดงในตับของสัตว์แต่ละชนิด (Suttle, 1987)

2.2.3 ความต้องการทองแดงของสัตว์

ความต้องการทองแดงของสัตว์แต่ละชนิดมีปริมาณแตกต่างกัน เนื่องจากลักษณะทางสรีระหรือกายภาพของตัวสัตว์และความจำเป็นในการนำทองแดงไปใช้ประโยชน์ต่างกัน เช่น โคที่กำลังให้นมต้องการทองแดงมากขึ้น เนื่องจากมีการสูญเสียทองแดงเพิ่มขึ้นทางน้ำนม นอกจากนี้ยังพบว่าในสัตว์ชนิดเดียวกัน อายุใกล้เคียงกัน เลี้ยงในสภาพแวดล้อมเดียวกัน อาจจะมีความต้องการทองแดงในปริมาณที่ต่างกันได้ (Haque *et al.*, 1993) ตารางที่ 4 แสดงระดับของทองแดงที่แนะนำให้ใช้ในอาหารและระดับที่ทำให้เกิดพิษของสัตว์ชนิดต่าง ๆ

ตารางที่ 4 ระดับของทองแดงที่แนะนำให้ใช้ในอาหารและระดับที่ทำให้เกิดพิษของสัตว์ชนิดต่าง ๆ

ชนิดสัตว์	ประเภท	ระดับที่แนะนำ ¹	ระดับเกิดพิษ ²
		(ม.ก./ก.ก. อาหาร)	(ม.ก./ก.ก. อาหาร)
ไก่	ทุกขนาด	6-8	1,270
โคเนื้อ	ทุกขนาด	8	100
โคนม	ทุกขนาด	10	100
แพะ-แกะ	ทุกขนาด	7-11	8-25
ม้า	ทุกขนาด	10	-
สุกร	ขุน	3-6	300-500
	พ่อ-แม่พันธุ์ ; ให้นม	5	300-500
กระต่าย	ทุกขนาด	3	-
สุนัข	ทุกขนาด	2	-
แมว	วัยรุ่น	5	-
หนู	ทุกขนาด	4.5-5	-
คน	ผู้ใหญ่	1.5-3 ม.ก./วัน	-

¹ McDowell (1992) , ² Suttle (1987)

2.2.4 ปฏิสัมพันธ์กับแร่ธาตุอื่น ๆ การขาด และการเกิดพิษของทองแดง

ปฏิสัมพันธ์ระหว่างทองแดงกับแร่ธาตุอื่น ๆ ในเมตาโบลิซึมของร่างกายแบ่งได้เป็น 2 แบบ (Georgievskii, 1982) คือ

1. แร่ธาตุที่ส่งเสริม (synergism) การดูดซึมของทองแดง ได้แก่ ฟอสฟอรัส เหล็ก และโคบอลต์ ทองแดงและแร่ธาตุเหล่านี้จะส่งเสริมการดูดซึมซึ่งกันและกันในลำไส้เล็ก

2. แร่ธาตุที่ขัดขวาง (antagonism) การดูดซึมของทองแดง ได้แก่ โมลิบดีนัม ซัลเฟอร์ เหล็ก แคลเซียม และสังกะสี ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง โมลิบดีนัมและซัลเฟอร์ขัดขวางการดูดซึมของทองแดงโดยการที่ sulfate เปลี่ยนไปเป็น sulfide ในกระเพาะรูเมน และทำปฏิกิริยากับ molybdate กลายเป็นสารใหม่ เรียกว่า thiomolybdate ซึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยากับทองแดงในรูป insoluble-Cu-Mo-S หรืออาจเกิด chelation ขึ้นระหว่างธาตุทั้ง 3 ตัวก็ได้ โดยเฉพาะปริมาณของโมลิบดีนัมในอาหารทุ่งหญ้าที่มีโมลิบดีนัมไม่เกิน 1.5 ppm ระดับทองแดงเพียง 6 และ 8 ppm ก็เพียงพอต่อความต้องการทองแดง

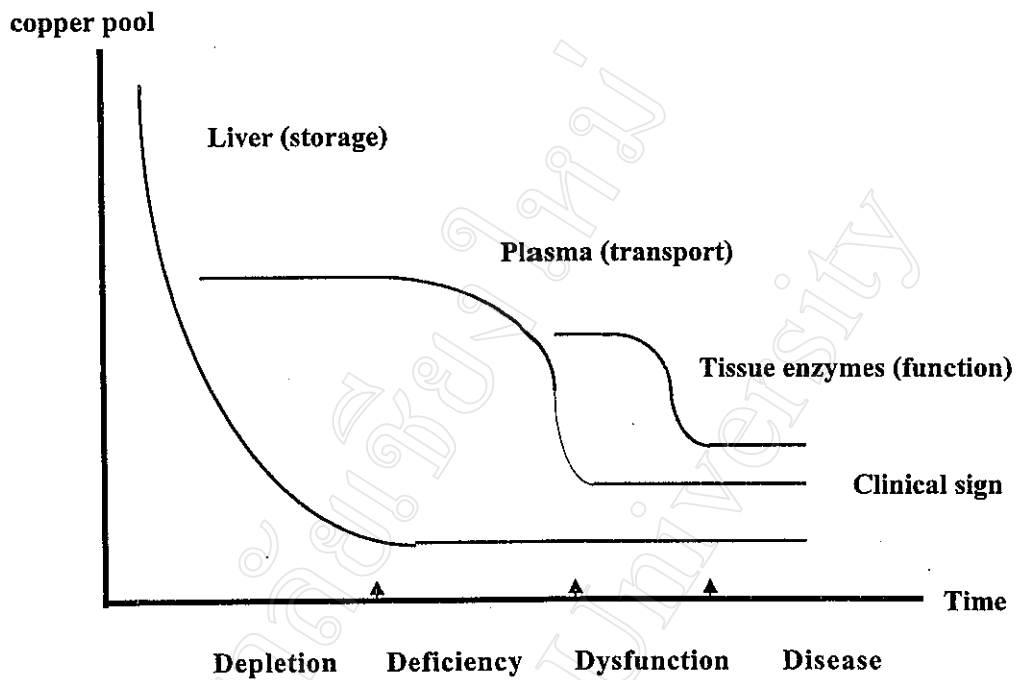
ของแคะและโค ตามลำดับ (McDowell *et al.*, 1983) ในหญ้าทั่ว ๆ ไปจะมีทองแดงประมาณ 4-8 ppm ถ้าปริมาณโมลิบดีนัมในหญ้าสูงกว่าปกติ เช่น มีมากกว่า 3 ppm ปริมาณทองแดงในอาหารควรเพิ่มสูงถึง 24.4 ppm (Suttle, 1987) นอกจากนี้พบว่ากรณีที่โมลิบดีนัมปริมาณต่ำมากจะลดการดูดซึมของทองแดง กรณีของเหล็กกับทองแดงการมีปริมาณธาตุทั้งสองที่สมดุลในอาหารสามารถส่งเสริมกันและกัน แต่ถ้ามีตัวใดตัวหนึ่งมากเกินไปจะขัดขวางการใช้ประโยชน์ของอีกตัวหนึ่ง Schonewille *et al.* (1995) ศึกษาผลของการให้เหล็กระดับสูงในแพะ พบว่าทำให้ปริมาณทองแดงในพลาสมา ceruloplasmin activity และปริมาณทองแดงในตับลดลง และการมีทองแดงระดับสูงในอาหารขัดขวางการดูดซึมเหล็กเช่นกัน (Suttle, 1987)

สาเหตุของการขาดทองแดง

การขาดทองแดงของสัตว์เคี้ยวเอื้อง นอกจากจะมีสาเหตุจากระดับของทองแดงในดินต่ำแล้ว อาจจะมีสาเหตุจากทองแดงในพืชอยู่ในรูปที่สัตว์นำไปใช้ประโยชน์ได้ยาก (Suttle, 1987) ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด คือ phytate ในพืช สามารถจับกับทองแดงอย่างแน่นหนาทำให้สัตว์ไม่สามารถนำทองแดงไปใช้ได้ อย่างไรก็ตาม สัตว์เคี้ยวเอื้องที่ได้รับอาหารชั้นเพียงพอมักจะไม่ขาดทองแดง เนื่องจากในวัตถุดิบอาหารสัตว์มีทองแดงค่อนข้างสูง เช่น ในปลาป่นมี 15 ppm ข้าวโพด 4 ppm กากถั่วเหลือง 25 ppm เศษเนื้อและกระดูกป่น 26 ppm เป็นต้น (Suttle, 1987) แต่พืชอาหารสัตว์ส่วนใหญ่มีทองแดงค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะในเศษเหลือจากการเพาะปลูก เช่น ฟางข้าวมีทองแดงเพียงประมาณ 1 ppm (Ketama *et al.*, 1998, Delhaize *et al.*, 1987)

ผลของการขาดทองแดง

Suttle (1987) ได้อธิบายลำดับของการขาดทองแดงที่นำไปสู่ภาวะการเกิดโรคต่าง ๆ ไว้ว่า เริ่มจากเมื่อสัตว์ได้รับทองแดงจากอาหารไม่เพียงพอ ทองแดงที่สะสมอยู่ในตับจะถูกดึงออกมาใช้ ต่อมาหากยังไม่ได้รับทองแดงเพิ่ม เมื่อปริมาณทองแดงในตับลดลงถึงระดับหนึ่ง ความเข้มข้นของทองแดงในพลาสมาก็จะลดลง ขึ้นต่อมาเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ต้องมีทองแดงเป็นองค์ประกอบก็จะมีการทำงานลดลง และทำให้เกิดอาการของโรคในเวลาต่อมา (รูปที่ 3) การขาดทองแดงของสัตว์ส่งผลต่อหลายระบบของร่างกาย



รูปที่ 3 ลำดับของการขาดทองแดงจนแสดงอาการป่วยของสัตว์ (Suttle, 1987)

ทองแดงมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดโรคโลหิตจาง ในสัตว์ที่แสดงการขาดทองแดงนั้นจะมีเหล็กสะสมอยู่ในตับเป็นจำนวนมาก เนื่องจากเมื่อสัตว์ขาดทองแดงจะทำให้ ceruloplasmin ซึ่งทำหน้าที่เสมือนเอนไซม์ ferroxidase ในการเปลี่ยน ferric ให้เป็น ferrous ขาดไป ส่งผลให้การขนส่งและการนำเหล็กไปสร้างเป็นฮีโมโกลบินหยุดชะงักลง และพบว่าเหล็กจะไปสะสมอยู่ในตับแทนที่จะอยู่ในพลาสมา (Williams *et al.*, 1981)

ทองแดงมีบทบาทในการสร้างและการพัฒนาของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน สัตว์ที่ขาดทองแดงจะขาดเอนไซม์ lysyl oxidase ซึ่งมีทองแดงเป็นส่วนประกอบ ทำหน้าที่เป็นตัวเร่งการสร้าง cross linkage ภายในโมเลกุลของอีลาสตินและคอลลาเจน เช่นในลูกสุกรที่ขาดทองแดง พบว่ามีการสังเคราะห์เส้นใยอีลาสติน (elastinogenesis) และการสังเคราะห์เส้นใยคอลลาเจน (collagenogenesis) ที่ aorta เลวลงอย่างเห็นได้ชัด (Underwood, 1977) นอกจากนี้ยังมีผลกระทบต่อระบบ cardiovascular และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใน alveoli ด้วยซึ่งพบได้ในไก่และหนู (Suttle, 1987)

ในลูกแกะที่ขาดทองแดงพบโรคที่เรียกว่า swayback หรือ enzootic ataxia ซึ่งมีสาเหตุมาจากการขาดเอนไซม์ cytochrome oxidase ส่งผลให้การสังเคราะห์ phospholipid ในตับลดลง ซึ่ง phospholipid นี้เป็นส่วนประกอบหลักของ myelin ทำให้เกิดการสร้าง myelin ที่ไม่สมบูรณ์ จึงมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ลูกแกะที่เป็นโรคนี้นับว่าไม่สามารถบังคับร่าง

ภายหลังได้ นอกจากนั้นเอนไซม์ cytochrome oxidase ยังเป็นตัว oxidise ที่สำคัญในระบบลูกโซ่หายใจในเซลล์ต่าง ๆ หน้าที่ของเอนไซม์นี้ คือ เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนออกซิเจน ให้กลายเป็นน้ำ โดยตัวที่ทำหน้าที่รับส่งอิเล็กตรอนในเอนไซม์นี้ คือ Cu^{2+} และ Cu^{3+} การขาดเอนไซม์นี้ส่งผลให้เซลล์ขาดความต่อเนื่องในระบบหายใจของเซลล์ (McDowell, 1992)

การสร้างเม็ดสีของสัตว์ เช่น กระต่าย และหนู จำเป็นต้องใช้ทองแดง เมื่อสัตว์แสดงอาการขาดทองแดง การสร้างเม็ดสีจะผิดปกติ สาเหตุเกิดจากการเปลี่ยน tyrosine ให้เป็น melanin ต้องใช้เอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ขาดหรือน้อยลงเมื่อสัตว์ขาดทองแดง ทำให้เกิดปรากฏการณ์สีขนซีด (depigmentation) ขึ้น (Suttle, 1987)

การขาดทองแดงมีผลต่อความเหนียวของเส้นผมและขน (keratinization of hair and wool) เส้นขนประกอบด้วย keratin protein ซึ่งมีกรดอะมิโนต่อกันเป็นเส้นยาว โมเลกุลของ keratin เชื่อมต่อกันด้วย disulfide linkage ทองแดงเป็นตัวหนึ่งในโครงสร้างของเอนไซม์ที่จะทำการเชื่อม disulfide bond เมื่อสัตว์ขาดทองแดงทำให้การเชื่อมนี้ไม่สามารถเป็นไปได้ตามปกติ ผลคือ ขนของสัตว์จะหักงอและขาดง่าย (McDowell, 1992)

การที่แม่พันธุ์สัตว์ขาดทองแดงมีผลกระทบต่อการสืบพันธุ์อย่างเด่นชัด ความล้มเหลวในการสืบพันธุ์พบได้เสมอในสัตว์ที่ได้รับอาหารที่ขาดทองแดง (Underwood, 1977) ในหนูและสุกรที่ขาดทองแดง พบว่า ลูกในท้อง (fetus) มักจะตายและถูกดูดซึมกลับ ขณะที่คัพภะ (embryo) ของไก่ที่ขาดทองแดงแสดงอาการโลหิตจาง ตกเลือด และตายเนื่องจากพบว่าเม็ดเลือดแดงและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ของคัพภะระยะต้นไม่เกิดการพัฒนา (McDowell, 1992)

ระบบภูมิคุ้มกันเป็นอีกระบบหนึ่งที่มีผลกระทบจากการขาดทองแดง โดยได้มีการทดลองหลายครั้งกับสัตว์หลาย ๆ ประเภทเพื่อทดสอบสมมุติฐานนี้ เช่น ในหนูที่ขาดทองแดง พบว่ามีความอ่อนแอกว่าปกติ เมื่อฉีดเชื้อโรคเข้าไปอย่างเห็นได้ชัดเจน ในลูกแกะที่แม่แสดงอาการขาดทองแดง จะมีความต้านทานต่อเชื้อน้อยกว่าลูกแกะที่เกิดจากแม่ปกติถึง 2 เท่า และการเสริมทองแดงลงไป ยังสามารถช่วยให้เปอร์เซ็นต์การรอดชีวิตสูงขึ้น (Lukasewycz and Prohaska, 1992) แสดงให้เห็นว่าทองแดงมีส่วนสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกัน

การเกิดพิษจากทองแดง

พิษจากทองแดงที่เกิดกับสัตว์เลี้ยงเกิดจากหลายสาเหตุ ดังนี้

1. สัตว์ได้รับทองแดงมากเกินไป เนื่องจากในอาหารมีทองแดงปริมาณสูง โดยเฉพาะในอาหารข้น อาจเกิดจากการใช้วัตถุดิบที่มีทองแดงปริมาณสูงโดยขาดการระวังหรือการเติมพรีมิกซ์มากเกินไป
2. การใช้ CuSO_4 ระดับสูงในการถ่ายพยาธิ
3. การใช้มูลไก่หรือสุกรที่ได้รับทองแดงในอาหารระดับสูงมาเป็นอาหารสัตว์เคี้ยวเอื้อง

สารประกอบที่มีทองแดงเป็นองค์ประกอบที่นำมาใช้ทางการเกษตรมีหลายรูปแบบ เช่น Bordeaux mixture ใช้สำหรับกำจัดเชื้อรา การใช้ยูนีลีทาลายหอยคัน (*Lymna* sp.) ซึ่งเป็นตัวกลางของพยาธิใบไม้ในตับ หรือใช้ในการรักษาโรคบิดในเท้า (foot rot) และเป็นยาถ่ายพยาธิในกระเพาะอาหาร (parasitic gastritis) ทองแดงในรูปอื่น ๆ เช่น copper naphthenate ในการป้องกันเนื้อไม้ เป็นต้น (พิพัฒน์ และคณะ, 2536) สารประกอบเหล่านี้มีส่วนทำให้สัตว์ได้รับทองแดงสูงจนเป็นพิษ

Clarke และ Clarke (1975) ได้แบ่งลักษณะการเกิดพิษของทองแดงเป็น 3 แบบ ได้แก่

1. การเกิดพิษของทองแดงแบบเฉียบพลัน (acute copper poisoning)

เกิดจากการที่สัตว์ได้รับทองแดงเป็นปริมาณมากติดต่อกันระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งเกิดได้น้อยมาก อาการที่พบ คือ อาเจียน น้ำลายหลังมากผิดปกติ ท้องเสีย หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ อัมพาต และล้มนอน สุดท้ายสัตว์จะตายอย่างรวดเร็ว

2. การเกิดพิษของทองแดงแบบกึ่งเฉียบพลัน (sub-acute copper poisoning)

การเกิดพิษของทองแดงในลักษณะนี้มักเกิดจากการฉีดสารประกอบทองแดงเข้าไปในสัตว์ เช่น การป้องกันการเกิด swayback ในลูกแกะ วิจารณ์ที่พบ คือ เนื้อเยื่อตับถูกทำลาย มีน้ำในปอดและช่องท้อง พบจุดเลือดออกในทางเดินอาหาร แต่ไม่พบภาวะดีซ่าน หรือการแตกของเม็ดเลือดแดง พบปริมาณทองแดงในตับและไต 107-691 และ 17-108 ppm น้ำหนักสด ตามลำดับแปรผันตามชนิดของสัตว์

3. การเกิดพิษของทองแดงแบบเรื้อรัง (chronic copper poisoning)

การเกิดพิษของทองแดงมีแนวโน้มเป็นแบบเรื้อรัง แม้ว่าจะระยะแสดงอาการจะเป็นแบบเฉียบพลัน การได้รับทองแดงในปริมาณมากกว่าความต้องการ และสัตว์ไม่สามารถขับทองแดงส่วนเกินออกจากร่างกายได้ทัน ทองแดงจะถูกส่งเข้าไปสะสมในตับ เมื่อได้รับทองแดงส่วนเกินนี้เป็นระยะเวลานานจนตับไม่สามารถกักเก็บไว้ได้ ทองแดงจะถูกปล่อยออกสู่กระแสเลือด

ปริมาณของทองแดงที่ก่อให้เกิดพิษในสัตว์แต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น ทองแดงที่ระดับ 27 ppm ในอาหารสามารถก่อให้เกิดพิษกับแกะ ในระยะเวลา 16 สัปดาห์ ส่วนโค ขนาดน้ำหนัก 225 ก.ก. ที่ได้รับทองแดง 5000 ม.ก./วัน พบว่าตายเพราะทองแดงเป็นพิษภายใน 122 วัน (Mertz, 1987)

อาการและวิการของการเกิดพิษของทองแดงแบบเรื้อรังในสัตว์เคี้ยวเอื้องแบ่งเป็น 3 ระยะเวลาในแต่ละระยะขึ้นกับปริมาณของทองแดงที่ได้รับ (Clarke and Clarke, 1975)

1. *ระยะที่ 1* สัตว์ไม่แสดงอาการผิดปกติ แต่มีรายงานว่าการหมักในกระเพาะรูเมน (ruminal fermentation) ลดลง
2. *ระยะที่ 2* ปริมาณทองแดงในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย อาจพบการทำงานของตับเสื่อมลง สัตว์อาจแสดงอาการเบื่ออาหาร หรือท้องเสียบ่อย ๆ
3. *ระยะที่ 3* เกิดวิกฤตเนื่องจากการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolytic crisis) และมีฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (hemoglobinuria) ปริมาณทองแดงในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว สัตว์แสดงอาการดีซ่าน ระยะนี้มักใช้ระยะเวลาสั้นประมาณ 2-5 วัน วิการที่เห็นได้ชัดเจน ได้แก่ ตับใหญ่ขึ้น มีลักษณะนิ่ม เปลี่ยนเป็นสีเหลืองปนแดง (bronze) น้ำคีมสีเขียวอมน้ำตาล (greenish-brown) ม้ามโต ไตบวมและนิ่ม มีสีน้ำตาลเข้ม ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการเกิดพิษของทองแดงแบบเรื้อรัง เลือดสีเข้ม เนื่องจากมี methemoglobin สูง อาจถึง 35 % ในแกะปริมาณทองแดงในตับอาจสูงกว่า 1000 ppm

Georgievskii (1982) รายงานว่า พิษเรื้อรังของทองแดงทำให้เกิดเนื้อตายในตับ (necrosis of liver) เกิดภาวะที่โลหิตมี methemoglobin สูง (methemoglobinaemia) ทองแดงในเลือดสูงขึ้น พบ bilirubin ในเลือดและเกิดการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolysis of erythrocytes) อาการที่สัตว์แสดงออกให้เห็น คือ เกิดดีซ่าน (jaundice) เบื่ออาหาร กระจายน้ำ สัตว์อยู่เฉย หายใจหอบ และหัวใจเต้นเร็ว สัตว์มักจะนอนหมอบลงกับพื้น และตายเนื่องจากตับวาย (hepatic coma) ก่อนตายจะหายใจลำบากและชักกระตุก นอกจากนั้นในสัตว์เคี้ยวเอื้องยังมีผลกระทบต่อจุลินทรีย์ในกระเพาะรูเมนด้วย เนื่องจากพบว่าโปรตีนที่สังเคราะห์โดยแบคทีเรียในรูเมน (microbial protein) มีปริมาณลดลง (เทอดชัย, 2532)

2.3 ทองแดงกับการให้ผลผลิตของสัตว์

ผลการวิจัยจากหลายแหล่งแสดงให้เห็นว่าทองแดงมีบทบาทต่อการให้ผลผลิตของสัตว์ ในกรณีของสุกร การเสริมทองแดงในอาหารระดับสูงที่ 125-250 ppm มีผลทำให้อัตราการเพิ่มน้ำหนัก

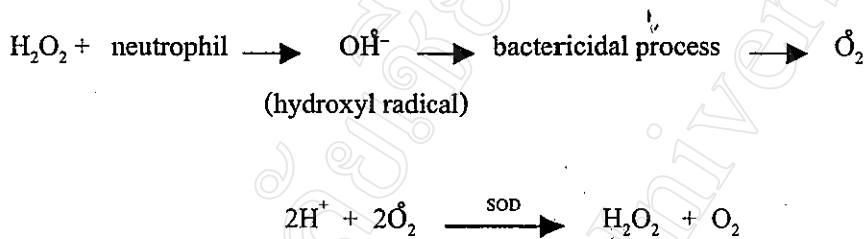
สูงขึ้น และประสิทธิภาพการเปลี่ยนอาหารดีขึ้น ในอาหารลูกสุกร Luo and Dove (1996) พบว่า การเสริมทองแดง 250 ppm ทำให้ลูกสุกรมีประสิทธิภาพการย่อยไขมันและมีอัตราการกักเก็บไนโตรเจนสูงขึ้น Smith *et al.* (1997) รายงานผลการทดลองทำนองเดียวกันนี้ ว่าการเสริมทองแดง 250 ppm ในอาหารลูกสุกร ทำให้ประสิทธิภาพการย่อยไขมันสูงขึ้น นอกจากนี้มีรายงานว่า การเสริมทองแดงให้แม่สุกรจะทำให้ลูกสุกรที่เกิดมามีน้ำหนักตัวสูงขึ้น (NRC, 1988) แต่การให้ทองแดงในอาหารที่ระดับสูงกว่า 250 ppm กลับมีผลให้อัตราการเพิ่มน้ำหนักและประสิทธิภาพการเปลี่ยนอาหารเลวลง (Kornegay *et al.*, 1989)

ในสัตว์เคี้ยวเอื้อง Gengelbach *et al.* (1994) รายงานว่า ลูกโคที่ได้รับทองแดงไม่เพียงพอ เนื่องจากมีโมลิบดีนัมในอาหารระดับสูงมีอัตราการเพิ่มน้ำหนักตัว อัตราการกินอาหาร และประสิทธิภาพการเปลี่ยนอาหารต่ำกว่าลูกโคกลุ่มที่ได้รับทองแดงเพียงพอ และ Ward *et al.* (1993) ได้ทดลองเสริมทองแดงในอาหารโค พบว่า อัตราการเพิ่มน้ำหนักตัวในระยะต้นของการทดลองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการเสริมทองแดง แต่เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาในไก่ โดยการทดลองเสริมทองแดงในระดับ pharmacological dose (250 ppm) ลงในอาหาร Aoyaki and Baker (1995) พบว่าไก่ที่ได้รับทองแดงในอาหารที่ระดับ 250 ppm นี้มีค่าการย่อยได้ของวัตถุแห้งที่แท้จริง (true dry matter digestibility) ค่าการย่อยได้ของเฮมิเซลลูโลส (hemicellulose digestibility) และค่าพลังงานเมตาโบไลซ์ที่แท้จริง (true metabolizable energy) สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่เสริมทองแดงเลยเป็นอย่างมาก การศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมดนั้นแสดงให้เห็นถึงบทบาทของทองแดงในการเป็นตัวกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth promotor) ของสัตว์

2.4 ทองแดงกับระบบภูมิคุ้มกัน

ทองแดงมีบทบาทต่อการทำงานของ phagocytic cells โดย Lukasewycz and Prohaska (1992) รายงานว่าทองแดงจำเป็นสำหรับเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำลายแบคทีเรีย (bactericidal process) เอนไซม์ SOD เป็น cupro-zinc dependent enzyme ที่พบได้ในเนื้อเยื่อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด โดยเฉพาะที่ตับ, เม็ดเลือดแดง และใน neutrophils เอนไซม์นี้มีมวลโมเลกุล 3,200 กิโลดาลตัน ประกอบด้วยทองแดงและสังกะสีอย่างละ 2 อะตอมใน 1 โมเลกุล ทองแดงในเอนไซม์นี้ทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์ SOD ในเม็ดเลือดแดงสังเคราะห์ขึ้นพร้อม ๆ กันกับการสร้างเม็ดเลือดแดง หน้าที่หลักของเอนไซม์นี้คือกำจัด superoxide (O_2^-) ซึ่งเป็น โมเลกุลของออกซิเจนที่ถูกรีดิวซ์ไม่สมบูรณ์ เกิดจากปฏิกิริยาที่ใช้ออกซิเจนทั่ว ๆ ไปในร่างกาย superoxide เป็นอนุมูลอิสระที่ขาดอิเล็กตรอน ดังนั้นเมื่อมันสัมผัสกับเซลล์ใด ๆ มันก็จะ

เข้าไปแทรกในโมเลกุลของ phospholipids ซึ่งเป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์นั้นทำให้เสียสภาพแล้วเซลล์ก็จะแตกในที่สุด โดยเฉพาะเมื่อมีการติดเชื้อ ร่างกายจะใช้ hydroxyl radicals (OH^\cdot) ที่สร้างจาก hydrogen peroxide ภายใน neutrophils ในการทำลายเชื้อโรค ผลที่เกิดตามมา คือ เกิดการผลิต superoxide ออกมา และ SOD ก็จะเป็นตัวที่จะเปลี่ยน superoxide ให้กลับเป็น hydrogen peroxide อีกครั้ง ดังนั้นเมื่อร่างกายสัตว์ขาดทองแดงก็จะขาดเอนไซม์ SOD ด้วย เมื่อเกิดการทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม เกิด superoxide radicals ในปริมาณมาก โดยไม่มีการกำจัด จะทำให้ตัวของเซลล์เองถูกทำลายมากขึ้นอีก (Gregory and Fridovich, 1974) รูปแบบของปฏิกิริยามีดังนี้



Garrett and Whitehouse (1987) รายงานว่าทองแดงมีส่วนเกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammation) ในร่างกายด้วย การอักเสบเป็นการเตรียมตัวของร่างกายที่จะเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อไป ดังนั้นหากร่างกายมีการตอบสนองต่อการอักเสบช้าลงหรือรุนแรงเกินไป ก็จะมีผลกระทบเกิดขึ้น นอกจากนี้ ความเครียด ซึ่งอาจเกิดจากการอึดอัด โรคติดเชื้อ การบาดเจ็บ และการเกิดพิษในร่างกาย พบว่าจะเพิ่มการจับทองแดงออกจากตับหรือแหล่งเก็บอื่น ๆ ออกมาใช้ งาน เนื่องจากพบว่าปริมาณของ ceruloplasmin ในกระแสเลือดมากขึ้น และทองแดงที่จับกับ serum albumin และกรดอะมิโนต่าง ๆ ก็มากขึ้น

ในธรรมชาติมีเอนไซม์ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบหลายชนิดทำหน้าที่ต่อต้านการอักเสบ เช่น ascorbate oxidase, laccase, diamine oxidase, SOD และ ceruloplasmin การขาดเอนไซม์เหล่านี้ ทำให้การอักเสบเกิดมากขึ้น Garrett and Whitehouse (1987) ได้อธิบายบทบาทในการต่อต้านการอักเสบโดยโปรตีนและเอนไซม์ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบ (copper complexes) ต่าง ๆ ดังนี้

1. เป็นตัวเชื่อม hydroxy-bridged ของ histamine ทำให้ histamine เกิด reactive form ทำให้เกิดการลดการทำงานของ histamine
2. ลดการสังเคราะห์ Prostaglandin E_2 และเพิ่มการสังเคราะห์ Prostaglandin F_2
3. รักษาเสถียรภาพของ lysosomal enzymes
4. เพิ่มการทำงานของ lysyl oxidase

5. รักษาเสถียรภาพของ gamma globulin โดยใน IgG พบว่าโปรตีนที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบจะเข้าไปแทนที่ตำแหน่งของ histidine-cysteine-complex ใน IgG ให้กลายเป็น histidine-cysteine-copper complex ทำให้ IgG มีเสถียรภาพเพิ่มขึ้น

6. ทำหน้าที่ต่อต้านมายโคพลาสมา (antimycoplasma) โดยพบว่ามายโคพลาสมาหลายชนิด ถูกทำลายโดยเอนไซม์ที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบหลายชนิด เช่น superoxide dismutase

7. Copper sulphate ไปยับยั้งหมู่ penicillamine และ หมู่ thiols อื่น ๆ ในโมเลกุลของ lymphocytes ทำให้สลายตัวช้าลง

8. ทำหน้าที่เป็น antioxidant เช่น การทำลาย superoxide radicals โดย ceruloplasmin และ superoxide dismutase

เนื่องจากคุณสมบัติต่าง ๆ ของทองแดงที่มีผลต่อกับกระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ในตัวอย่างต่าง ๆ มักมีส่วนประกอบของ copper-complex อยู่ด้วยเสมอ เช่น D-penicillamine, orgotein[®] รวมทั้งเป็นองค์ประกอบในยาในกลุ่ม imidazole

ความสัมพันธ์ของทองแดงกับตัวกลางของกระบวนการอักเสบมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เช่น ใน T lymphocyte เมื่อเกิดภาวะขาดทองแดงจะทำให้มี gamma interferon ลดลง ทำให้การทำงานของ macrophages ลดลงด้วย เพราะ gamma interferon เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ macrophages ผลสืบเนื่องต่อมา คือ interleukin 1 ซึ่งเป็นตัวกลางที่ผลิตจาก macrophages ก็จะลดลงด้วย ส่งผลกระทบให้จำนวนของ lymphocytes เพิ่มจำนวนช้าลงด้วยในที่สุด

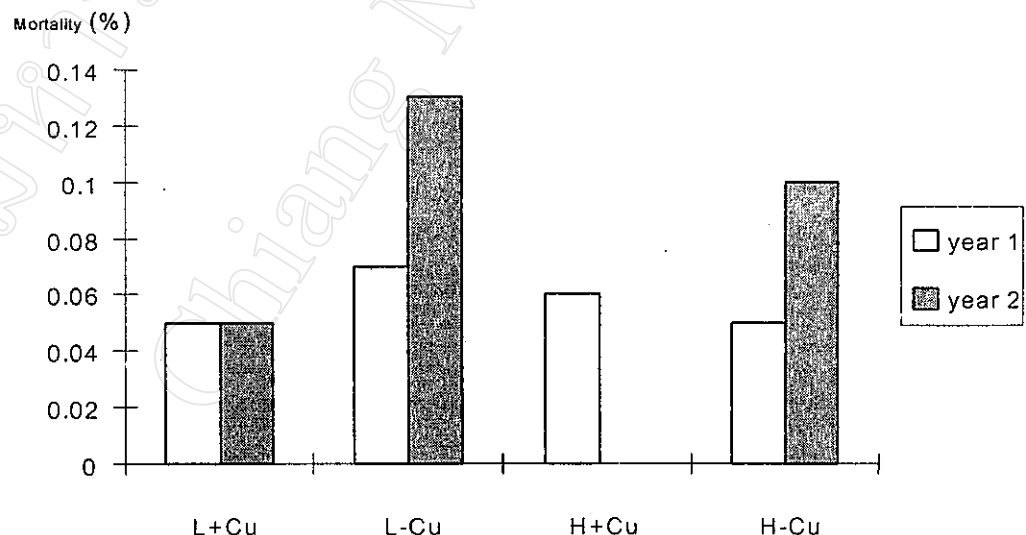
Suttle and Jones (1986) ได้สรุปไว้ว่าทองแดงมีบทบาทสำคัญต่อเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด คือ SOD และ ceruloplasmin ซึ่งแสดงบทบาทในการป้องกันการเกิด oxidative tissue damage ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ และหน้าที่ในการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory activity) เช่นกัน และ Koller *et al.* (1986) รายงานว่า ceruloplasmin มีการทำงานมากขึ้นในระหว่างการติดเชื้อของสัตว์ ซึ่งสนับสนุนแนวความคิดของ Suttle and Jones (1986) ได้เป็นอย่างดี

หลายการทดลองที่แสดงให้เห็นว่าทองแดงเป็นแร่ธาตุตัวหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Newberne *et al.* (1968) ได้ทดลองฉีดเชื้อ *Salmonella typhimorium* และ *Pasteurella haemolytica* ในหนู rat และหนู mouse ที่แสดงอาการขาดทองแดง ตามลำดับ ผลพบว่าหนูทั้งสองชนิดมีการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันลดลงอย่างเห็นได้ชัด Prohaska *et al.* (1983) ได้ทดสอบผลจากการขาดทองแดงในหนูต่อระบบภูมิคุ้มกันเช่นกัน และพบว่าการขาดทองแดงมีผลต่อทั้ง T และ B lymphocytes, neutrophils, macrophages และ antibody-producing cells ซึ่งเซลล์เหล่านี้มีปริมาณและการทำงานลดลง ต่อมาได้มีการศึกษาถึงผลของระดับทองแดงในร่างกายที่มีต่อระบบภูมิคุ้มกันในสัตว์เลี้ยง Woolliams *et al.* (1986) ศึกษาการเสริมและไม่เสริม

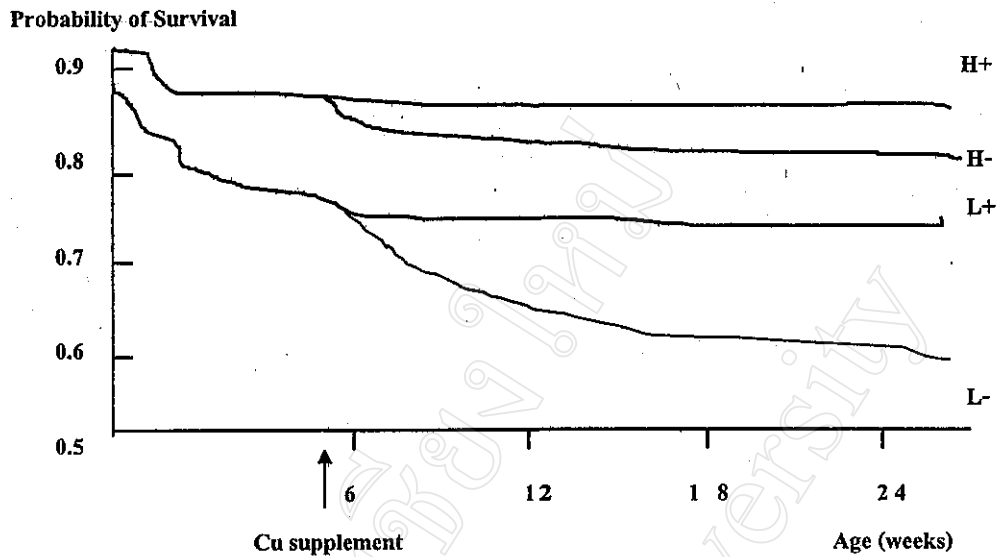
ทองแดงให้ลูกแกะที่เกิดจากแม่ที่ขาดและไม่ขาดทองแดง พบว่า การเสริมทองแดงให้ลูกแกะกลุ่มที่ขาดทองแดง สามารถรักษาระดับอัตราการตาย เมื่อเวลาผ่านไปได้ จากรูปที่ 4 จะเห็นว่า ในลูกแกะที่ขาดทองแดงตั้งแต่เกิด (L) เมื่อได้รับการเสริมทองแดง (L+Cu) มีอัตราการตายปีแรกเท่ากับในปีที่ 2 ขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับการเสริมทองแดง (L-Cu) มีอัตราการตายสูงมากขึ้น และในกลุ่มที่ไม่ขาดทองแดงเมื่อแรกเกิด (H) พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการเสริมทองแดง (H-Cu) มีอัตราการตายสูงขึ้นอย่างมากในปีที่ 2 ของการทดลองเช่นกัน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการเสริมทองแดง (H+Cu) ไม่พบการตายในปีที่ 2 เลย

จากรูปที่ 5 การทดลองในลูกแกะที่มีลักษณะพันธุกรรมของระดับของทองแดงในพลาสมาสูง (H) และต่ำ (L) เมื่อแรกเกิด ลูกแกะกลุ่มที่มีระดับของทองแดงในพลาสมาสูงและได้รับการเสริมทองแดง (H+) มีความน่าจะเป็นที่จะรอดชีวิตสูงกว่าทุกกลุ่ม โดยเฉพาะในกลุ่มที่ระดับของทองแดงในพลาสมาต่ำและไม่ได้รับการเสริมทองแดงด้วย (L-) จะมีโอกาสรอดชีวิตเมื่ออายุมากขึ้นน้อยลงอย่างมาก

นอกจากนั้น Woolliams *et al.* (1986) ยังพบอีกว่าลูกแกะในกลุ่มที่ขาดทองแดงที่ตาย นอกจากการตายเนื่องจากอาการ Sway back แล้วส่วนใหญ่จะตายเนื่องจากการติดเชื้อ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระบบภูมิคุ้มกันของสัตว์เลวลงเมื่อขาดทองแดง และจากรูปที่ 4 และ 5 ซึ่งแสดงถึงการเสริม



รูปที่ 4 ผลการเสริม (+Cu) และไม่เสริม (-Cu) ทองแดงต่ออัตราการตายของลูกแกะที่เกิดจากแม่ที่ขาด (L) และไม่ขาด (H) ทองแดง (คัดแปลงจาก Woolliams *et al.* (1986))



รูปที่ 5 โอกาสในการรอดชีวิตของลูกแกะพันธุ์กรมที่มีทองแดงในพลาสมาสูง (H) และต่ำ (L) เมื่อได้รับการเสริม (+) และไม่เสริมทองแดง (-) (Woolliams *et al.*, 1986)

ทองแดงทำให้ออกาสในการรอดชีวิตของลูกแกะสูงขึ้น เช่นเดียวกันกับการทดลองของ Xin *et al.* (1991) ได้ทดลองเสริมทองแดงลงในอาหารของโคกลุ่มหนึ่งและเติม โมลิบดีนัมในอาหารเพื่อให้โคขาดทองแดงอีกกลุ่มหนึ่งเพื่อดูผลการตอบสนองของ neutrophil phagocytosis และทดสอบอัตราการทำงานของเอนไซม์ SOD พบว่าแม้ว่าเปอร์เซ็นต์ phagocytosis เชื้อ *Staphylococcus aureus* โดย neutrophils ในการทดลอง *in vitro* แม้จะไม่ต่างกันก็ตาม แต่เปอร์เซ็นต์การตายของเชื้อ *S. aureus* ที่ถูกกินมีความแตกต่างกันในโคทั้งสองกลุ่ม และอัตราการทำงานของเอนไซม์ SOD ทั้งในเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และในเลือดทั้งหมดของโคกลุ่มที่ได้รับการเสริมทองแดงในอาหารสูงกว่ากลุ่มที่ขาดทองแดง (ตารางที่ 5)

Stabel *et al.* (1993) ได้ทดลองฉีดเชื้อ 2 ชนิด คือ Infectious Bovine Rhinotrachitis Virus (IBRV) และ *Pasteurella hemolytica* ให้แก่ลูกโคที่ขาดทองแดงและได้รับทองแดงเพียงพอ เพื่อวัดผลของการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับทองแดงเพียงพอมี serum IgM สูงขึ้นกว่ากลุ่มที่ขาดทองแดง และกลุ่มที่ขาดทองแดงมี serum IBRV antibody titers ต่ำลง และมี specific antibodies ต่อเชื้อ *P. haemolytica* ต่ำกว่าลูกโคกลุ่มที่ได้รับทองแดงเพียงพอ รวมทั้งน้ำหนักของอวัยวะภายในที่สำคัญต่าง ๆ ในกลุ่มที่ได้รับทองแดงเพียงพอ ก็สูงกว่าเช่นกัน แสดงให้เห็นว่าการขาดทองแดงมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อโรคในร่างกายลดลง รวมทั้งมีผลต่อขนาดของอวัยวะภายในด้วย

ตารางที่ 5 ผลการเปรียบเทียบ neutrophil phagocytosis และอัตราการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase ในโคที่ได้รับการเสริมทองแดงและขาดทองแดงในอาหาร (Xin *et al.*, 1991)

ทรีทเมนต์	SA:P ¹	PP ² (%)	PK ³ (%)	SOD-RBC ⁴ (U/mg Hb)	SOD-WBC ⁵ (U)	SOD-WB ⁶ (U/ml)
+Cu	4.7 ^a	57.8 ^a	27.7 ^a	0.60 ^a	0.65 ^a	20.4 ^a
-Cu	5.0 ^a	58.8 ^a	17.3 ^b	0.36 ^b	0.31 ^b	15.4 ^b

¹ จำนวนของ *S. aureus* (SA) ที่ถูก phagocytosis ใน PMN (P) 1 เซลล์

² % PMN Phagocytosing

³ % *S. aureus* ที่ตายเนื่องจาก PMN Killing function

⁴ SOD activities ในเม็ดเลือดแดง หน่วยเป็น units (U) ต่อมิลลิกรัมของฮีโมโกลบิน

⁵ SOD activities ใน neutrophil หน่วยเป็น units (U) ต่อ 10,000,000 เซลล์

⁶ SOD activities ใน whole blood lysate หน่วยเป็น units (U) activity ต่อมิลลิลิตร

ในคน ทองแดงเป็นตัวสำคัญในเอนไซม์ต่าง ๆ รวมทั้งเอนไซม์ที่มีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับในสัตว์ แม้ว่าข้อมูลการศึกษาในคนจะน้อย เนื่องจากทำการทดลองได้ยากลำบากกว่า เพราะเหตุว่าไม่สามารถลดหรือเพิ่มระดับของทองแดงให้ถึงจุดที่จะเห็นผลเพราะจะเกิดอันตรายได้ จึงมีผลการทดลองที่ค่อนข้างจะไม่สมบูรณ์นัก (Darshan, 1995) แต่อย่างไรก็ตามการที่เด็กเกิดใหม่มีอาการขาดทองแดงที่เรียกว่า Menkes' Syndrome ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมจากการดูดซึมทองแดงที่ผิดปกติ พบว่าเด็กมักตายเนื่องจากการติดเชื้อ แสดงให้เห็นว่าการขาดทองแดงมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในคนเช่นกัน อีกทั้งการเสริมทองแดงก็มีความจำเป็นในการป้องกันการติดเชื้อระหว่างการเติบโตในครรภ์ของทารก รวมไปถึงการพบว่าการทำลายเชื้อโรคของ neutrophil (neutrophil phagocytosis) มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเป็น 2 เท่า เมื่อมีการเสริมทองแดงให้ทารกที่แสดงอาการทองแดงในเลือดต่ำ (hypocupremic) (Castelillo-Duran *et al.*, 1983)

จากข้อมูลต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า ระดับของแดงในร่างกายมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกัน ทั้งในภูมิคุ้มกันด้านสารน้ำ (humoral immunity) และด้านเซลล์ (cellular immunity) ซึ่งได้แก่ B- lymphocytes ตามลำดับ และระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (non-specific immunity) ได้แก่ใน phagocytic cell ต่าง ๆ คือ neutrophils และ macrophages

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Chiang Mai University