

บทที่ 2

การประคับประคองการดูแลผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ในยุคก่อนที่จะมีการทำ dialysis ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะเสียชีวิตจากภาวะปริมาตรน้ำเกิน (volume overload), ภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) และภาวะโปตัสเซียมสูงในเลือด (hyperkalemia) ถือว่าภาวะเหล่านี้เป็นข้อแทรกซ้อนชนิดไม่ติดเชื้อ (non infectious complication) ที่สำคัญของภาวะไตวายเรื้อรัง ในปัจจุบันมีการทำ dialysis เป็นที่แพร่หลาย ทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวขึ้น เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยการทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวขึ้น เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยการทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวขึ้น เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยการทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวขึ้น

อันที่จริงแล้วถือว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) กลุ่มหนึ่ง มีหลักฐานหลายอย่างทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกถึงความบกพร่องเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน [1] เช่น

1. อุบัติการณ์ของการติดเชื้อสูงขึ้นกว่าคนปกติ การติดเชื้อที่พบเป็นได้ทั้งเชื้อแบคทีเรีย (Staphylococcus aureus, Escherichia coli) เชื้อไวรัส (hepatitis B virus, hepatitis C virus) และเชื้อวัณโรค (Mycobacterium tuberculosis) นอกจากนี้ภายหลังการติดเชื้อ hepatitis B virus แล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงทางคลินิกน้อยกว่าคนปกติ ไม่ค่อยมีตาเหลือง ตัวเหลือง แต่จะมีระดับเอนไซม์ transaminase สูงอยู่นานกว่าปกติ และเนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคได้ดี ทำให้เกิดพาหะ (chronic carrier state) ได้ร้อยละ 30 เทียบกับคนปกติซึ่งพบเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น ส่วนการติดเชื้อวัณโรคนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาด้วยตัวโต ท้องมาน และมีการติดเชื้อวัณโรคนอกปอดได้บ่อยกว่าปกติ
2. พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้น [2] กว่าประชากรทั่วไปในกลุ่มอายุเดียวกันถึง 7 เท่า มักเป็นมะเร็งที่ไต มดลูก ต่อมลูกหมาก และ myeloma
3. การสร้างภูมิคุ้มกันจาก active vaccination เช่น Influenza vaccine, Hepatitis B vaccine ได้ผลสำเร็จที่ต่ำและอยู่ได้ในระยะสั้น [3]
4. ลดความรุนแรงของ autoimmune disease [4] เช่น ผู้ป่วย SLE (systemic lupus erythematosus) เมื่อเกิดมีไตวายเรื้อรังร่วมด้วย ความรุนแรงของโรคจะลดลงหรือโรคเข้าสู่ระยะ

สงบ ระดับ antinuclear antibody titer จะลดลง ระดับ complement จะเพิ่มขึ้นสู่ระดับปกติ และอาการทางคลินิกจะดีขึ้น

5. เกิด skin allergy [5] ลดปฏิกิริยาที่เกิดจาก hypersensitivity type IV

สิ่งที่น่าสนใจคือ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องดังกล่าวนี้ เกิดขึ้นพร้อมกับมีการกระตุ้นของ เซลล์ต่างๆ ในระบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) ของร่างกาย เริ่มเกิดความผิดปกติตั้งแต่ในภาวะไตวายเรื้อรังระยะเริ่มต้น และมีความรุนแรงมากขึ้นตามความรุนแรงที่เพิ่มมากขึ้นของภาวะไตวายเรื้อรังนั้น สิ่งที่น่าสนใจคือ การรักษาด้วยวิธี chronic dialysis นั้นไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติดังกล่าวได้ ในทางตรงกันข้าม กลับทำให้ความรุนแรงของความผิดปกติดังกล่าวเป็นมากขึ้น

ความผิดปกตินี้เกิดจากความบกพร่องของ phagocytosis, cell mediated immune response (CMIR), humoral immune response (HIR), ระบบคอมพลีเมนต์ (complement system) โดยที่ความผิดปกตินี้อาจเกิดจากภาวะไตวายเองหรือเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การทำ dialysis, ภาวะทุโภชนาการ (malnutrition) และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ซึ่งมีผลต่อทั้งอัตราความพิการและการเสียชีวิต (morbidity และ mortality) ของผู้ป่วย

ก่อนที่จะกล่าวถึงความผิดปกติของ immune system ที่เกิดในผู้ป่วย renal failure ขอทบทวนเกี่ยวกับ immune response ในคนปกติ โดยสรุปดังนี้

เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนเข้าสู่ร่างกาย จะมีการตอบสนองหลายอย่างเกิดขึ้นในร่างกาย เพื่อป้องกันตัวเองและเพื่อกำจัดหรือทำลายสิ่งแปลกปลอมนั้น เช่น การไอ การจาม ปฏิกิริยาการอักเสบ (Inflammatory response) ซึ่งเป็นส่วนของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด อย่างไรก็ตาม ยังมีจุลชีพหลายชนิดที่สามารถรอดพ้นจากภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด มีผลทำให้เกิดการติดเชื้อในร่างกายจนเกิดพยาธิสภาพได้ ร่างกายจึงต้องมีกลไกของภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ เรียกว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมีลักษณะจำเพาะ 4 ประการดังนี้

1. สามารถจำแนกได้ว่าสิ่งใดเป็นสิ่งแปลกปลอมและสิ่งใดเป็นของตัวเอง (differentiation of self from non-self) โดยที่ จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อสิ่งแปลกปลอม (non-self) เท่านั้น แต่ถ้าภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายเกิดผิดปกติขึ้นมา ก็อาจมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองขึ้นได้ เกิดเป็นโรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อของตนเอง (autoimmune disease)

2. มีความจำเพาะ (specificity) กล่าวคือ การตอบสนองที่เกิดขึ้นจะจำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอม หรือแอนติเจนที่เข้ามาเท่านั้น

3. มีความจำ (memory) กล่าวคือ เมื่อได้รับแอนติเจนชนิดเดียวกันเป็นครั้งที่ 2 หรือครั้งที่ 3 จะมีการตอบสนองที่รวดเร็วและด้วยปริมาณที่มากกว่าการตอบสนองที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับแอนติเจนเป็นครั้งแรกแสดงว่ามีความจำ

4. มี dose response curve เฉพาะตัว คือจะมีการตอบสนองเมื่อได้รับแอนติเจนขนาดพอเหมาะและจะกดไม่ให้มีการตอบสนองหากได้รับแอนติเจนขนาดมากหรือน้อยเกินไป

Immune response ในภาวะปกติ

แบ่ง IMMUNE RESPONSE ที่มีอยู่ออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (non-specific immune response)

เป็นการกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายโดยวิธีการง่าย ๆ ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอมนั้นเป็นครั้งแรกหรือแม้ได้รับอีกในคราวต่อมา ร่างกายก็อาจจะใช้วิธีการนี้ร่วมกันกับการตอบสนองจำเพาะ (specific immune response) วิธีการดังกล่าวได้แก่

1.1 Barrier หรือเครื่องกีดขวางตามธรรมชาติเพื่อไม่ให้จุลชีพเข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง, เยื่อเมือกซึ่งบุตามอวัยวะต่างๆ, ขน cilia ฯลฯ เมื่อจุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมนั้นสามารถผ่านเครื่องกีดขวางเหล่านี้เข้าไปได้จะถูกร่างกายกำจัดโดยใช้กลไกของการอักเสบ, phagocytosis และการทำงานของคอมพลีเมนต์

1.2 Inflammatory response คือ กลไกของการอักเสบ เป็นการเคลื่อนย้ายฟาโกไซต์มายังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม บริเวณนั้นจะมีลักษณะจำเพาะคือ บวม แดง ร้อน และจะพบว่าประมาณ 30-60 นาทีหลังจากที่มีสิ่งแปลกปลอมเข้าไป เม็ดเลือดขาวจำพวกนิวโทรฟิล จะเป็นพวกแรกที่มาถึงบริเวณนี้ โดยการลอดตัวผ่านออกทางรอยต่อของเซลล์เอนโดทีเลียของเส้นเลือดออกมาในเนื้อเยื่อเพื่อจะมากินและทำลายสิ่งแปลกปลอมนั้น ประมาณ 4-5 ชั่วโมงหลังจากนั้น เซลล์อีกพวกหนึ่งคือ mononuclear cell ซึ่งได้แก่ ลิมโฟไซต์และโมโนไซต์ จะผ่านเซลล์เอนโดทีเลียออกมา แล้วโมโนไซต์จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นมาโครฟาจเพื่อกินและทำลายสิ่งแปลกปลอม ตลอดจนเตรียมแอนติเจนไว้ให้ลิมโฟไซต์ ส่วนลิมโฟไซต์จะมาทำหน้าที่ตอบสนองต่อแอนติเจนแบบจำเพาะ ดังจะได้กล่าวต่อไป

1.3 Phagocytosis คือ ขบวนการกินและทำลายสิ่งแปลกปลอม เมื่อนิวโทรฟิลและมาโครฟาจมาถึง จะเคลื่อนตัวไปหาสิ่งแปลกปลอมนั้น (chemotaxis) แล้วประกบติด (attachment) ต่อมาจะกลืน (ingestion) แล้วจึงมีการย่อย (intracellular digestion) ด้วยกลไกหลายอย่างในเซลล์ แล้วจึงปล่อยสิ่งแปลกปลอมที่ถูกทำลายแล้วออกไปจากเซลล์ (elimination)

Phagocytic cell มี 2 ชนิดคือ PMN (polymorphonuclear cell) และ macrophage มีหน้าที่กำจัด organism หรือ particle โดยขบวนการ phagocytosis ซึ่งประกอบด้วย การเคลื่อนตัวไปหา (chemotaxis), การเข้ามาประชิดกัน (adherence) ระหว่างฟาโกไซต์และสิ่งแปลกปลอม, การกลืนสิ่งแปลกปลอมเข้าไปในเซลล์ (ingestion), การฆ่าและการย่อยสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular killing and digestion)

ก. Adherence (attachment) คือการที่จุลชีพและฟาโกไซต์เข้ามาประชิดกัน เป็นขั้นตอนแรกก่อนที่จุลชีพจะถูกกลืนเข้าสู่ไซโตพลาสซึมของเซลล์ฟาโกไซต์และถูกทำลายต่อไป ขั้นตอนดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นเอง แต่ส่วนใหญ่มักจะต้องอาศัยความช่วยเหลือของ opsonin สารที่ได้รับการจัดให้เป็น opsonin ได้แก่ C3b, แอนติบอดีที่จำเพาะต่อจุลชีพชนิด IgG และแอนติบอดีชนิด natural IgG เรียกการที่มี opsonin อยู่บนผิวของจุลชีพแล้วช่วยส่งเสริมให้เกิด phagocytosis ว่า opsonization พบว่า opsonin มีบทบาทต่อ phagocytosis โดยทำหน้าที่เชื่อมจุลชีพกับฟาโกไซต์ซึ่งมีที่รับสำหรับ opsonin อยู่บนผิว ทำให้เกิด adherence และ ingestion ต่อไป จะเกิด phagocytosis ได้ดีที่สุดเมื่อมีการใช้ตัวรับ (receptor) สำหรับ C3b และตัวรับสำหรับส่วน Fc ของ IgG บนเซลล์ฟาโกไซต์พร้อมกัน

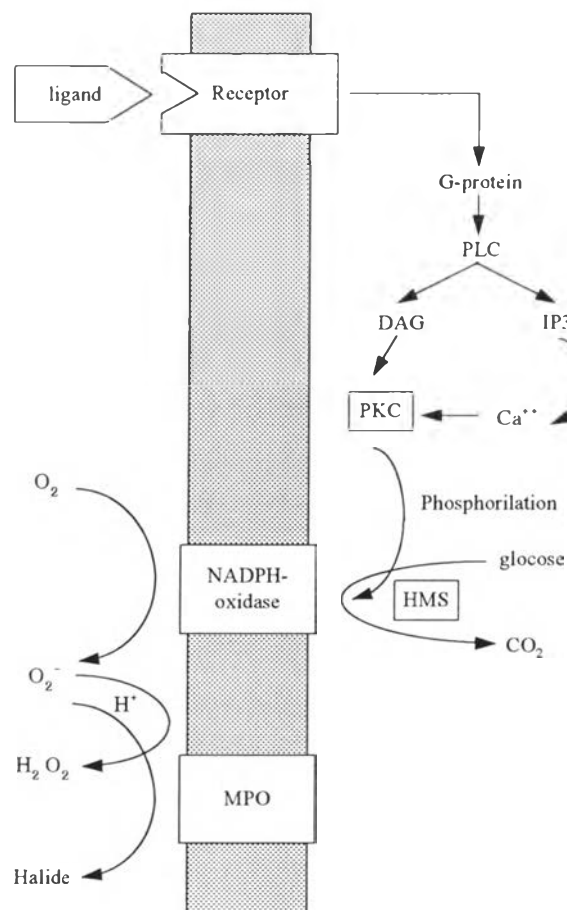
ข. Ingestion เมื่อนิวโทรฟิลได้สัมผัสกับจุลชีพ จะเกิด pseudopod ยื่นออกไปเพื่อโอบล้อมจุลชีพ แล้วปลาย pseudopod ทั้งสองข้างที่ยื่นออกไปจะประสานกัน เกิดเป็นถุงที่ภายในมีจุลชีพอยู่ เรียกถุงนี้ว่า phagosome

ค. Degranulation เมื่อมี phagosome เกิดขึ้นในไซโตพลาสซึมแล้ว lysosome หรือแกรนูล (granule) ของฟาโกไซต์จะเคลื่อนมาอยู่รอบ ๆ phagosome แล้วมีการเชื่อมต่อกันระหว่าง phagosome และ lysosome เหล่านั้นกลายเป็น phagolysosome ในระยะนี้ถ้าส่องดูนิวโทรฟิลด้วยกล้องจุลทรรศน์จะเห็นว่าจำนวนแกรนูลภายในนิวโทรฟิลน้อยลง

นิวโทรฟิลของมนุษย์มีแกรนูลอยู่ 2 ชนิดคือ primary (azurophilic) granule ซึ่งเกิดขึ้นก่อน พบตั้งแต่เซลล์ยังอยู่ในระยะ promyelocyte ในไขกระดูก ภายในมีเอนไซม์หลายชนิด ส่วนใหญ่เป็น hydrolase และ myeloperoxidase (MPO) (อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 0.025 ของคนทั่วไปนั้น ไม่มี myeloperoxidase ใน primary granule) นอกจากนั้นยังพบ lysozyme, elastase และ cationic protein แกรนูลอีกชนิดมีชื่อเรียกว่า secondary (specific) granule พบเมื่อเซลล์เป็น myelocyte แล้ว แกรนูลชนิดนี้จะเพิ่มจำนวนขึ้นเรื่อยๆ จนในที่สุดเมื่อเซลล์พัฒนาเป็น mature neutrophil จะมี secondary granule อยู่มากกว่า primary granule ภายใน secondary granule มี lactoferrin และ lysozyme

ง. Intracellular killing จุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมภายใน phagosome และ phagolysosome ถูกทำลายโดยกลไก 2 จำพวกคือ oxidative mechanism ซึ่งใช้ออกซิเจน และ non-oxidative mechanism ซึ่งไม่ใช้ออกซิเจน

ในการทำลายเชื้อโรคที่ถูกกินเข้าไปใน phagocytic leukocyte จะต้องอาศัย NADPH-oxidase เพื่อเปลี่ยน oxygen ไปเป็น superoxide free radicals แล้วจะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น hydrogen peroxide และ hypochlorite พลังงานที่ใช้ในขบวนการเหล่านี้ก็ได้จากการเผาผลาญน้ำตาลใน hexose monophosphate shunt (HMS) นอกจากนี้จะได้ CO_2 ออกมาด้วย มีรายงานในผู้ป่วย uremia พบว่าการเผาผลาญน้ำตาลใน HMS นั้นผิดปกติ ทำให้ NADPH-oxidase ทำงานน้อยกว่าปกติ ผลที่ได้คือ intracellular killing ของ phagocytic leukocyte ลดต่ำลง นอกจากนี้ยังพบว่า myeloperoxidase (enzyme ที่มีหน้าที่เปลี่ยน superoxide ไปเป็น hydrogen peroxide และ hypochlorite) ก็ทำงานลดลงเช่นเดียวกับ NADPH-oxidase (รูปที่ 2.1)



รูปที่ 2.1 กลไกการทำลายเชื้อแบคทีเรียภายใน phagocytic leukocytes [1]

PLC = phospholipase C: DAG = diacylglycerol: IP_3 = inositol-triphosphate:

O_2^- = superoxide free radical: HMS = hexose monophosphate shunt:

MPO = myeloperoxidase.

สามารถทำการทดสอบการทำงานของ PMN คือ screening test (ได้แก่ white cell count, differential cell count และ morphology) และ advanced test (ได้แก่ chemotactic test ของ PMN และ monocyte, bacterial phagocytosis, Nitroblue tetrazolium dye test, bacterial killing test และ chemiluminescence test)

1.4 Complement คอมพลีเมนต์เป็นสารโปรตีนมีอยู่ทั่วไปในร่างกาย สร้างจาก reticulo-endothelial cell ทำงานร่วมกับ lymphocyte และ phagocytic cell ในการเกิด inflammation เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมได้อย่างไม่จำเพาะ การทำงานของคอมพลีเมนต์มี 2 แบบคือ classical pathway (ซึ่งถูกกระตุ้นโดย Ag-Ab complex) และ alternative pathway (ซึ่งถูกกระตุ้นโดย bacteria, yeast, virus, tumor cell และ dialysis membrane) complement ที่ถูกกระตุ้นแล้วจะเปลี่ยนสภาพเป็นเอ็นไซม์ ไปกระตุ้น complement component ตัวต่อไป และมีการทวีจำนวนของ complement ที่ถูกกระตุ้นเช่นเดียวกับ coagulation cascade ใน classical pathway จะมีการกระตุ้น C1q, C2, C4, C3 และ C5 ส่วนใน alternative pathway จะมีการกระตุ้น C3, factor B, factor D และ properdin จากการกระตุ้น C3b ของทั้ง 2 วงจร ส่งผลให้มีการกระตุ้น terminal pathway ในที่สุดจะได้ C5b-9 หรือ membrane attack complex (MAC) ซึ่งมีคุณสมบัติ cytotoxicity

สามารถตรวจการทำงานของ complement โดย

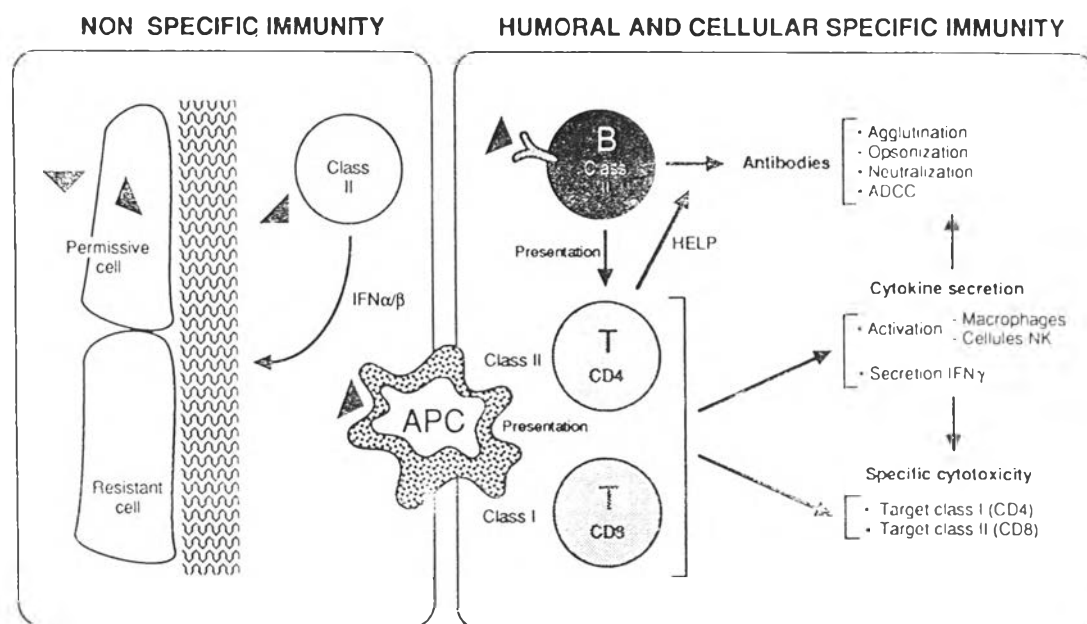
1. Functional assay โดยการตรวจ CH50 (50% hemolytic complement activity) หลักการคือ ดูความสามารถของ complement ในซีรัมที่ทำให้เม็ดเลือดแดงที่มีแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงอยู่บนผิวแตกไปร้อยละ 50

2. Antigenic assay โดยการวัดปริมาณของ C3, C4, C1q และ factor B

2. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immune response)

เป็นการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่ต้องอาศัยกลไกที่ยุ่งยากกว่าวิธีแรก เกิดขึ้นเมื่อร่างกายไม่สามารถกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นออกไปได้โดยวิธีการที่ไม่จำเพาะ เซลล์ที่มีหน้าที่รับผิดชอบในด้านนี้คือ ลิมโฟไซต์ สิ่งแปลกปลอมในกรณีนี้จะต้องมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจน (antigen) หรืออิมมูโนเจน (immunogen) ร่างกายมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะโดยผ่านเซลล์ 2 ประเภท คือ B lymphocyte response [เป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยการใช้แอนติบอดี (antibody) เป็นผู้กำจัดสิ่งแปลกปลอม เซลล์ที่รับผิดชอบในเรื่องนี้คือ B lymphocyte และเซลล์พลาสมา] และ T lymphocyte response [คือ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยการทำหน้าที่ของ T lymphocyte เซลล์ที่ร่างกายใช้กำจัดสิ่งแปลกปลอมคือ cytotoxic T lymphocyte, NK (natural killer) cell และฟาโกไซต์]

ได้แสดงกลไกโดยย่อของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายไว้ในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) ต่อแอนติเจน [6]

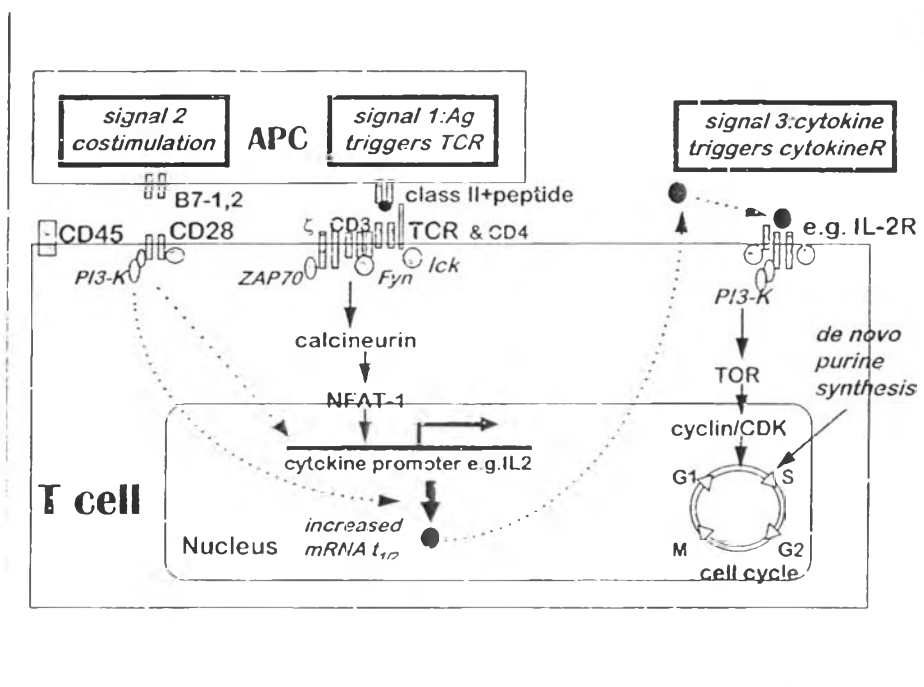
แบ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันออกเป็น 2 ประเภทคือ CMIR (Cell Mediated Immune Response) และ HMIR (Humoral Mediated Immune Response)

2.1 CMIR ประกอบด้วย T cell และ macrophage ซึ่งทำงานร่วมกัน macrophage ทำหน้าที่เกี่ยวกับ phagocytosis ต่อ antigen (Ag) หรือ organism จากนั้นจะมีกระบวนการเปลี่ยนแปลงชิ้นส่วนของ Ag เพื่อนำไปเสนอให้แก่ T cell ดังนี้

ก. Antigen processing คือ ขบวนการเตรียม Ag โดยการย่อย foreign protein ให้กลายเป็น peptide ขนาดพอเหมาะที่จะจับกับ peptide binding cleft ของ HLA (human leukocyte antigen) แต่ละ class การย่อย peptide สำหรับ HLA class I ต้องใช้ intracellular protein ที่เรียกว่า proteosome หลังจากนั้น processed peptide จะถูกส่งต่อ (โดย peptide transporter) ไปที่ผนังเซลล์เพื่อจับกับ HLA class I ที่เพิ่งสร้างขึ้นใหม่ สิ่งที่น่าสนใจคือ gene ซึ่งควบคุมการสร้าง proteosome และ transporters นี้ถูกควบคุมโดย HLA class II

กลไกการ process Ag สำหรับ HLA class II นี้ เกิดโดยผ่านขบวนการ pinocytosis และ endocytosis พบว่า peptide ที่ถูก process แล้ว จะจับกับ HLA class II ที่ผนังของผิวเซลล์ ดังนั้น HLA class I จะทำหน้าที่ส่งต่อข้อมูลสำหรับ nonself peptide ที่เป็น intracellular component (ตัวอย่างเช่น viral infected cell) ส่วน HLA class II จะทำหน้าที่ส่งต่อข้อมูลสำหรับ exogenous foreign protein

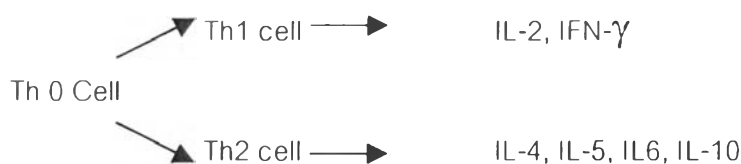
ข. Antigen presentation และ recognition [7] (รูปที่ 2.3) กลไกนี้อาศัย Trimolecular complex of antigen presentation (ซึ่งเป็น signal 1) ประกอบไปด้วย HLA bounded peptide และ T cell receptor โครงสร้างของ T cell receptor ประกอบไปด้วย polypeptide 2 chain ได้แก่ Alpha และ Beta chain แต่ละ chain มีโครงสร้างคล้ายกับ immuno globulin คือ ประกอบด้วย constant domain และ variable domain ในส่วนประกอบของ Variable domain จะมี 3 hypervariable region ซึ่งจะจับกับส่วนของ MHC-peptide complex ตามลำดับ การที่ T cell จะรับ signal transduction ผ่าน TCR ให้เกิด secondary messenger ที่สมบูรณ์ได้จะต้องมีการกระตุ้น cell surface molecule อีกชนิดหนึ่งคือ CD3 ร่วมด้วย จึงมักจะเรียก TCR และ CD3 ร่วมกันว่า TCR-CD3 complex จัดเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของขบวนการ antigen presentation และ recognition



รูปที่ 2.3 “Three signals model” ของกระบวนการ T cell activation [8]

นอกเหนือจาก Trimolecular complex (MHC, peptide, TCR-CD3) แล้ว ขบวนการกระตุ้น T cell อย่างสมบูรณ์ จะต้องมีการ costimulatory pathway (signal 2) ซึ่งประกอบไปด้วยการจับและส่งต่อสัญญาณระหว่างคู่ (ligand) ของ cell surface molecule ที่สำคัญหลายคู่ เช่น ligand ระหว่าง CD28 กับ B7 (CD80/86), LFA-1 กับ ICAM-1, CD-4 กับ Beta 2 domain ของ HLA class 2, CD-8 กับ Alpha 2 domain ของ HLA class 1. CD2 กับ LFA34 ปฏิกริยาระหว่าง ligand ของ adhesion molecule เหล่านี้มีความสำคัญต่อขบวนการ signal transduction

เมื่อมี antigen presentation แล้ว ผลของ signal 1 และ 2 ทำให้มีการสร้าง autocrine IL-2 ไปจับกับ IL-2 receptor เกิด activation ของ T helper cell (ถือเป็น signal 3) ผลที่เกิดขึ้นก็คือ activated T helper cell (Th0) จะเกิดการแบ่งตัวเป็น Th1 และ Th2 แล้วหลั่ง cytokines ออกมาหลายประเภท (รูปที่ 2.4) สามารถแบ่ง cytokine ออกเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้



รูปที่ 2.4 ชนิดย่อยของ helper T lymphocytes และ cytokines

A) Interleukin (IL) 2 และ 4 ออกฤทธิ์กระตุ้น premature cytotoxic T cell ให้กลายเป็น mature cytotoxic T cell นอกจากนี้ IL2 และ IL4 ยังทำหน้าที่เป็น autocrine กระตุ้นให้มี activation และเหนี่ยวนำ (induce) ให้ T helper cell มี mitosis มากขึ้นได้

B) B cell activating factors ได้แก่ IL2, IL4, IL5, IL6 ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ memory B cell ที่เคยเผชิญ (expose) antigen แบ่งตัวและสร้าง antibody ต่อ antigen นั้น

C) Gamma interferon ซึ่งจะมีผลกระตุ้น macrophage ให้แบ่งตัวมากขึ้นเพื่อทำหน้าที่ antigen presentation และสร้าง IL1 เพื่อส่งเสริมให้ T cell มีการแสดงออกของ (express) IL2 receptor ทั้งนี้เพื่อเตรียม T helper cell ให้พร้อมรับการกระตุ้นจาก IL2 (ซึ่งเป็น T cell growth factor) มากขึ้น นอกจากนี้ IL1 ยังมีส่วนร่วมในการกระตุ้น B cell ให้มีการแบ่งตัวและสร้าง immunoglobulin

แบ่งการตรวจการทำงานของ CMIR เป็น

ก. In vivo test

ก.1 Delayed typed hypersensitivity skin test (DTH)

ก.2 Dinitrochlorobenzene sensitization (DNCB)

ข. In vitro test

ข.1 หาปริมาณ lymphocyte โดยวิธี total lymphocyte count from CBC

ข.2 หาปริมาณ T lymphocyte โดยวิธี E-Rosette forming cell, T lymphocyte specific marker (CD), Flow cytometry

ข.3 ดู function ของ lymphocyte โดยวิธี lymphocyte activation method, mixed lymphocyte culture, การสร้าง cytokine (MIF, IFNs, IL, TNF)

2.2 HIR ประกอบด้วย B cell เป็นตัวหลัก B lymphocyte ที่ได้รับการกระตุ้นจะมีการแบ่งตัวกลายเป็น memory B cell และ plasma cell โดย plasma cell จะทำหน้าที่สร้าง antibody หรือ immunoglobulin (Ig) เพื่อตอบสนองต่อแอนติเจนต่างๆได้อย่างจำเพาะ พบแอนติบอดีเหล่านี้ได้ในสารน้ำต่างๆทั่วร่างกายโดยเฉพาะในน้ำเหลืองและสิ่งคัดหลั่งต่างๆ

อิมมูโนโกลบูลินเป็น glycoprotein ประกอบด้วย 5 class คือ IgG, IgA, IgM, IgD และ IgE จากการศึกษาโครงสร้างพบว่า อิมมูโนโกลบูลินทุกกลุ่มมีโครงสร้างพื้นฐานที่คล้ายคลึงกันคือ ประกอบด้วย polypeptide สายยาวที่เหมือนกัน 2 สาย เรียก heavy chain และสายสั้นที่เหมือนกัน 2 สาย เรียก light chain สามารถแบ่ง Ig ได้เป็น 2 ส่วนคือ Fab portion (ทำหน้าที่จับกับ Ag) และ Fc portion (ทำหน้าที่เกาะติดและกระตุ้นคอมพลีเมนต์และจับกับ PMN, monocyte, T cell และ mast cell) Ig มีหน้าที่ที่สำคัญ 2 ประการคือ

1. Immune recognition เป็นส่วนที่เกี่ยวกับความจำเพาะของแอนติบอดี (antibody specificity) นั้นๆ โดยแต่ละแอนติบอดีจะมีความสามารถในการรับรู้ แยกแยะ และทำปฏิกิริยาได้อย่างจำเพาะกับแอนติเจนแต่ละชนิด จากการที่แอนติเจนมีมากมาย ทำให้มีการสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่มีความจำเพาะแตกต่างกันมากมาย พบว่าระบบของภูมิคุ้มกันโดยแอนติบอดีนี้มีความหลากหลาย (diversity) สูงมาก

2. Effector function ปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี สามารถก่อให้เกิดผลต่างๆทางชีวภาพตามมา (secondary biological activity) ซึ่งมีความสำคัญในการต่อต้านโรคต่างๆ เช่น

- จับกินสิ่งแปลกปลอมต่างๆ โดยตรง (direct neutralization Ag)
- นำเสนอ antigen (antigen presenting cell) ให้แก่ CD4 T lymphocyte, monocyte, neutrophil
- IgM, IgG, IgA จะตรึงคอมพลีเมนต์เพื่อให้ macrophage, neutrophil จับกินได้ดีขึ้น (opsonization) ทำให้เกิดการแตกสลายของเซลล์
- IgE กระตุ้นให้ mast cell หลั่งสารต่างๆ ที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินแบบฉับพลัน (immediate type hypersensitivity)

สามารถทำการตรวจสอบการทำงานของ HIR โดยการวัดระดับของ Ig ในน้ำเหลืองหรือ
สารคัดหลั่ง, isohemagglutinin titer (IgM), Ab response to injected Ag และ quantitative B
cell test

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันส่วนต่างๆในภาวะไตวาย

1. Phagocytosis

phagocytosis เป็นกระบวนการสำคัญในการทำลายเชื้อโรคของระบบภูมิคุ้มกันโดยการกิน (ingestion) ต่อมามีการฆ่า (killing) เชื้อโรคภายในเซลล์ของ phagocytic leukocyte ได้แก่ PMN ขบวนการ phagocytosis ประกอบด้วย

- ก. การจู่โจมหรือการเคลื่อนของ PMN ไปยังจุดที่มีการติดเชื้อ เรียกขั้นตอนนี้ว่า chemotaxis
- ข. การเขมือบกินเชื้อโรคเข้าสู่ phagocyte เรียกขั้นตอนนี้ว่า phagocytosis
- ค. การย่อยสลายเชื้อโรคที่ถูกโอบล้อมจนรอบเกิดเป็น phagosome ภายในเซลล์ PMN เรียกขั้นตอนนี้ว่าการย่อย (digestion) โดยอาศัยเอนไซม์ (lysosome และ elastase) และอนุพันธ์อิสระของออกซิเจน (oxygen free radical เช่น hydrogen peroxide, superoxide, hypochlorite)

การศึกษาในปัจจุบันพบว่า ประสิทธิภาพของ phagocytosis จะลดลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะเมื่อ creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล./นาที ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ hemodialysis ด้วย complement activating membrane จะทำให้ประสิทธิภาพใน phagocytosis ของ phagocytic leukocyte ยิ่งลดลงกว่าเมื่อเทียบกับก่อนทำ hemodialysis ทั้งที่ leukocyte อยู่ใน activation state นอกจากนี้จะมีผลมากขึ้นจาก leukopenia ที่เกิดจาก leukoagglutination ระหว่างทำ hemodialysis ส่วนการทำ hemodialysis ด้วย non-complement activation membrane จะไม่ทำให้ประสิทธิภาพของ phagocytosis ลดลง เชื่อว่า phagocytosis activity ที่ลดลงในภาวะ uremia เป็นผลสืบเนื่องจากความผิดปกติในกลไก และขั้นตอนต่างๆของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น cytokine production, growth factors และ leukotrienes ที่ผิดปกติไป

ในผู้ป่วย acute หรือ chronic non dialyzed uremia อาจพบว่ามีภาวะ granulocytosis ทั้งชนิดสมบูรณ์หรือสัมพัทธ์ (absolute หรือ relative) ทั้งนี้อาจเป็นจากระดับพลาสมา cortisol หรือ colony stimulating factor เพิ่มขึ้น ความผิดปกติของรูปร่างของ PMN ที่ตรวจพบได้คือ hypersegmentation นอกจากนี้ยังพบว่า PMN สามารถยึดตัวบนแผ่นแก้วได้มากขึ้น, มีการเพิ่มของ cytoplasmic process, intracellular granule, vacuole, lysosomal enzyme และ cytokine เช่น cathepsin D เป็นต้น

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความผิดปกติของหน้าที่ของ PMN หลายขั้นตอนตั้งแต่ adherence, chemotaxis, phagocytosis และ bacterial killing โดยพบว่าการตอบสนองในการเกิดการอักเสบ (inflammatory response) ลดลง เมื่อทดสอบด้วยการฉีดแอนติเจนเข้าใต้ผิวหนัง (intradermal Ag injection) เช่น crystalline monosodium glutamate ความผิดปกติที่พบส่วนใหญ่จะอยู่ในชั้น

ตอนของการเคลื่อนที่แบบไร้ทิศทาง (random motility) และ chemotaxis เช่น มีการลดลงของ opsonin (ทั้งปริมาณและคุณภาพ), ตัวรับต่างๆรวมทั้ง Fc receptor เชื่อว่าความผิดปกติเหล่านี้ อาจจะเป็นผลจากปัจจัยภายในเซลล์ (intrinsic cellular factor) และปัจจัยในซีรัม [serum factor เช่น C_{5f} (C₅ chemotactic fragment), C_{3f} และ BF (bacterial factor) ซึ่งเป็น chemotactic factor ที่ตรวจพบในผู้ป่วย uremia] ในขณะที่ตรวจพบความผิดปกติในขั้นตอนของ phagocytosis ได้น้อยกว่า ผลการศึกษาส่วนใหญ่จะไม่พบความผิดปกติของ phagocytosis เช่น การตอบสนองต่อ NBTD (nitroblue tetrazolium dye) test และ opsonization ของ Staphylococcus aureus และ Candida albican แต่จะมีความผิดปกติของ bactericidal activity [9]

2. Humoral-mediated immune response (HMIR)

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและขับพลาสมาที่มีระดับของ B lymphocyte ต่ำ แม้ว่าจะมีระดับของ พลาสมา IgG, IgM, IgA อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ก็พบความผิดปกติในการสร้างแอนติบอดี (Antibody) แต่ละชนิด เช่น ความผิดปกติในการสร้าง immunoglobulin (Ig) โดยเฉพาะ IgA, IgG ซึ่งมากกว่า IgM มีการตอบสนองหลังการกระตุ้นด้วยแอนติเจน (Antigen) ต่างๆน้อยกว่าปกติ ระดับแอนติบอดีที่ได้จากการกระตุ้นจะต่ำกว่าปกติ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด เช่น เมื่อให้การกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกันแบบกระทำ (active immunization) ด้วย influenza vaccine หรือ hepatitis B vaccine จะได้ระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าคนปกติมาก จะต้องใช้แอนติเจนที่ไปกระตุ้นปริมาณสูงกว่าปกติ และยังพบว่าระดับแอนติบอดีจะลดต่ำลงได้เร็วกว่าปกติ จึงมีความจำเป็นที่ต้องให้วัคซีนซ้ำ (booster) บ่อยกว่าธรรมดา มีหลักฐานการพบ low affinity Fc receptor ของ IgE (CD.23) ซึ่ง อยู่ในลักษณะที่ละลายได้ (soluble form) ในพลาสมาของผู้ป่วยไตวายทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการ รักษาด้วยวิธี hemodialysis เป็นการบ่งชี้ว่า B lymphocyte อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น (activated state) โดยปกติการทำงานของ B lymphocyte จะต้องอาศัย T lymphocyte และมี cytokine เป็นตัวเชื่อม ปัจจุบันมีความเชื่อว่าแม้ผู้ป่วยไตวายจะมี B lymphocyte ที่อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น แต่การสร้าง antibody กลับมีระดับต่ำกว่าปกติ

เชื่อว่าความผิดปกติอาจเป็นผลจาก uremic toxin ทำให้ตัวเชื่อมโยงระหว่าง T lymphocyte, cytokine และ B lymphocyte ผิดปกติไป ส่งผลให้ B lymphocyte ไม่สามารถสร้าง แอนติบอดีเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนได้เหมือนปกติ

ผู้ป่วยที่ทำ chronic hemodialysis อาจมี autoantibody ต่อ nuclear antigen ซึ่งเกิดจาก เซลล์ที่ถูกจับไว้ที่เมมเบรนของ dialyzer นอกจากนี้ยังพบ IgE antibody ต่อ ethylene oxide ซึ่งเป็นสารที่ใช้กำจัดเชื้อโรคใน dialyzer จากโรงงานผู้ผลิตและมีตกค้างเข้าสู่ร่างกายขณะทำ hemodialysis

3. Cell-mediated immune response (CMIR)

มีหลักฐานที่แสดงว่าผู้ป่วย end stage renal disease (ESRD) มีความผิดปกติของ CMIR ที่เกี่ยวข้องกับ T cell คือการตรวจพบ cutaneous anergy, การอยู่รอดของกราฟท์ยาวนาน (prolong graft survival), เพิ่มอุบัติการณ์ติดเชื้อไวรัส เช่น ภายหลังติดเชื้อ hepatitis B virus จะเกิดภาวะพาหะโรคอย่างเรื้อรัง (chronic carrier) สูง พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อภายในเซลล์ (intracellular infection) กับมะเร็ง (malignancy) มากขึ้น

พบระดับของ T cell ต่ำลงทั้ง CD4 helper cell [แบ่ง helper T cell ได้เป็น 2 กลุ่มคือ Th-1 cell เป็นเซลล์ที่ผลิต Interleukin-2 (IL-2) และ Interferon- γ (γ -IFN) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ delayed type hypersensitivity และ Th-2 cell เป็นเซลล์ที่ผลิต IL-4, IL-5 และ IL-10 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ humoral immunity] และ CD8 (suppressor cell) ทำให้อัตราส่วนระหว่าง CD4 กับ CD8 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง [10] แต่พบว่ามีเพิ่มของ suppressor activity

ในด้านการหน้าที่ของ T cell พบว่ามีการลดลงของการตอบสนองในการแบ่งตัว (proliferative response) ต่อ mitogen หรือ pathogen, mixed lymphocyte culture และ T cell-dependent B cell differentiation [11] การศึกษาพบปริมาณ TCR1/CD3 receptor ที่ผิวของ CD4-T lymphocyte ต่ำกว่าปกติ พบ ICAM-1 ซึ่งเป็น adhesion molecule ที่ผิวของเซลล์ลดลงทำให้การยึดเกาะของ CD4-T lymphocyte ด้วย extracellular matrix protein ลดลง และพบการสร้างของ IL-2 และ IFN- γ ของ T-lymphocyte ลดลง [12]

พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมี T-lymphocyte อยู่ในสภาพถูกกระตุ้น (activation state) สามารถตรวจพบ P55 receptors สำหรับ IL (interleukin)-2 เรียกตัวรับนี้ว่า IL-2R (receptor) หรือ CD25 ที่ผิวของเซลล์จำนวนมากผิดปกติ และยังพบ soluble IL-2R ปริมาณสูงในพลาสมา [13] เชื่อว่าเกิดจากการหลุดลอกของตัวรับนี้จากผิวของเซลล์เข้าสู่ในเลือด พบว่า IL-2R ในพลาสมามีค่าสูงผิดปกติตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดไตวายเรื้อรัง และจะเพิ่มมากขึ้นตามลำดับตาม glomerular filtration rate (GFR) ที่ลดลง ตรวจพบมากขึ้นอีกครั้งภายหลังการรักษาด้วย hemodialysis โดยเฉพาะในกรณีใช้เมมเบรนที่กระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement activating membrane) มีผู้อธิบายสาเหตุที่ T cell ซึ่งอยู่ในสภาพถูกกระตุ้นแต่กลับทำหน้าที่บกพร่องเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันว่าอาจเกิดจากความผิดปกติของ

ก) หน้าที่ของ T cell receptor พบว่าปฏิกริยาระหว่าง IL-2R กับ IL-2 ผิดปกติไป ได้มีการศึกษาเพื่อยืนยันคำอธิบายนี้โดยการเติม IL-2 ลงไปใน T lymphocyte [14] ของผู้ป่วย hemodialysis ผลพบว่าการตอบสนองของ T lymphocyte ต่อ mitogen กลับมาเป็นปกติ การศึกษายังพบว่าการทำงานของ CD3/antigen receptor T-cell complex ลดลงอีกด้วย

ข) monocyte dependent stimulation ในขั้นตอนของ Ag presentation

4. ระบบคอมพลีเมนต์ (Complement system)

ผู้ป่วย uremia ที่ทำ chronic hemodialysis จะพบมีการกระตุ้น complement ทำให้พบ C5a และ C3a สูงจากปฏิกิริยาระหว่าง blood membrane reaction โดยเฉพาะ complement – activating membrane (bioincompatible membrane) ระยะเวลาหลังพบว่า C5b-9 ก็สูงขึ้นด้วย และดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นของ blood-membrane reaction ได้ดีกว่า จึงเรียก C5b-9 ว่า [15] membrane attack complex (MAC) C5a และ C3a เป็นตัวการสำคัญที่กระตุ้น chemotaxis ของ neutrophil และทำให้เกิด leukoagglutination ระหว่างทำ hemodialysis ตัว C5a และ C3a ยังกระตุ้นการสร้าง reactive oxygen species ใน neutrophile [16] และกระตุ้นการสร้าง interleukin-1 (IL-1) ใน monocyte [17] ด้วย เชื่อว่าการกระตุ้น complement เป็นตัวการสำคัญเกี่ยวกับความบกพร่องของภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย uremia ที่ทำ chronic hemodialysis โดยเฉพาะกลุ่มที่ใช้ complement activating membrane และยังเป็นตัวการสำคัญของโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากการทำ hemodialysis ด้วย เช่น hypoxemia และ malnutrition

5. Cytokine production

5.1 Interleukin-1 (IL-1) จากการศึกษาพบว่าระดับ serum IL-1 ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยการทำ hemodialysis จะสูงกว่าในคนปกติ และยังพบว่าระดับ serum IL-1 จะยิ่งสูงขึ้นหลังการทำ hemodialysis [18] เมื่อเทียบกับก่อนทำ เชื่อว่าการที่พบระดับ serum IL-1 สูงในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเกิดจาก uremic toxin จะกระตุ้นให้ monocyte อยู่ในภาวะ activation state และหลัง IL-1 ออกมามากผิดปกติ และจะยิ่งมากขึ้นอีกหลังการทำ hemodialysis เนื่องจากการกระตุ้น monocyte ผ่าน complement-activating membrane และ lipopolysaccharide [19] (LPS) ในน้ำยา dialysate ที่ซึมผ่าน membrane เข้าสู่เลือดผู้ป่วย ในการทำ hemodialysis โดย biocompatibility ซึ่งกระตุ้น complement น้อย ดูจะเพิ่มระดับ serum IL-1 น้อยกว่า นอกจากนี้ในปัจจุบันนิยมการใช้ high-flux dialyzer [20] ในการทำ hemodialysis จะทำให้เกิด backfiltration และ backdiffusion ผลทำให้ LPS ในน้ำยา dialysate ซึมกลับเข้าสู่เลือดได้จำนวนมาก และจะกระตุ้น monocyte ให้หลัง IL-1 มากขึ้นอีก ในขณะที่เดียวกันจะพบ IL-1 receptor antagonist ในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังสูงด้วยเช่นกัน ซึ่งมันมีหน้าที่ไปคอยแย่งจับกับ IL-1 receptor เพื่อลดการกระตุ้นจาก IL-1 นอกจากนี้ tumor necrosis factor (TNF) ก็จะมีลักษณะคล้าย IL-1 โดยปกติเป็นที่ทราบกันว่า cytokine ที่หลังออกมาจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ทำงานมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังกลับมีผลตรงกันข้าม คือ มีภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งที่มี cytokine เหล่านี้ อยู่ในเลือดระดับสูง มีผู้ตั้งทฤษฎีอธิบายไว้ว่าอาจเป็นเพราะความอ่อนล้าของ monocyte ที่ถูกกระตุ้นอยู่ซ้ำซากทำให้เมื่อเกิดภาวะการติดเชื้อจริง จึงไร้ประสิทธิภาพ

ในการทำลายเชื้อโรค หรือการมี IL-1 antagonist [21] ไปลด IL-1 activity ในรูปของ IL-1 receptor antagonist หรือ anti IL-1 autoantibody

5.2 Interleukin-2 (IL-2) จะพบระดับ serum IL-2 ต่ำ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ด้วย complement-activating membrane แต่ในทางกลับกันจะพบ IL-2 receptor ที่ผิวของ T-lymphocyte มากขึ้น IL-2 receptor ที่เพิ่มขึ้น ทำให้ T-lymphocyte ตอบสนองต่อการกระตุ้นของ phytohemagglutinin [22] ลดลง อันเป็นผลจาก uremic toxin ผลลัพธ์สุดท้ายที่ได้คือ IL-2 activity ลดลง

6. Natural Killer Cell (NK cell)

NK cell มีความสำคัญในการกำจัด malignant cell และ virus-infected cell ข้อมูลเกี่ยวกับ NK cell ในผู้ป่วย uremia ยังมีข้อขัดแย้ง แต่มีความเชื่อว่า NK cell น่าจะมีจำนวนลดลง รวมถึงหน้าที่ในการทำลาย ก็ควรลดลงด้วย เนื่องจากหลักฐานที่พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีรายงานของ Zaoui และ Hakim [23] ถึงผู้ป่วย uremia ที่ทำ hemodialysis ด้วย complement-activating membrane จะพบว่า NK cell ลดลงทั้งจำนวนและ activity

ได้สรุปการเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย uremia ในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 การเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย uremia และผู้ป่วยที่ทำ dialysis [1]

Immune Dysfunction	Change	Condition
Receptor expression	↓	Dialysis
Particle interiorization	↓	Cuprophane dialysis
NADPH-oxidase (phagocytes)	↓	Uremia
		Cuprophane dialysis
Expression adhesins/integrins	↑	Cuprophane dialysis
Cytolytic activity NK cells	↓	Cuprophane dialysis
T- and B-lymphocyte function	↓	Uremia
Plasma CD23 levels	↑	Uremia
		Hemodialysis
Concentration PAF	↑	Dialysis
Lymphocyte repair ability	↓	Uremia
Stimulated IL-2 expression	↓	Cuprophane dialysis
Plasma IL-1B	↑	Uremia
Plasma tumor necrosis factor	↑	Uremia
Plasma IL-6	↑	Uremia
Gene expression of IL-1B	↑	Hemodialysis
Production of IL-antagonists	↑	Uremia
Immunoglobulin production	↓	Uremia

C = complement; PAF = platelet-activating factor; IL = interleukin; NK = natural killer.

กลไกการเกิดภาวะระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติในภาวะไตวาย (Mechanism of immune dysfunction of uremia)

เป็นที่ยอมรับกันว่า uremic toxin เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆเข้ามาเกี่ยวข้องอีก เช่น ภาวะทุโภชนาการ (malnutrition) ซึ่งตรวจพบได้บ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมอื่น เช่น iron overload ความผิดปกติเกี่ยวกับโรคพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย เช่น โรคเบาหวาน (diabetes mellitus), โรคตับแข็ง (liver cirrhosis), โรคมะเร็ง (cancer), SLE การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน, ยาสเตียรอยด์หรือยาปฏิชีวนะ ซึ่งจะกดภูมิคุ้มกันให้มีความบกพร่องมากขึ้น หรือเกิดการติดเชื้อซ้ำเติม (superimposed infection) เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธี hemodialysis หรือ CAPD ก็จะมีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ได้แก่ vascular access, peritonitis, การติดเชื้อที่ตำแหน่งเปิดออก (exit site infection) ของสาย Tenckoff's catheter และการติดเชื้อในช่องทางเดิน (tunnel infection) ของสาย Tenckoff's catheter ตามลำดับ

1. Uremic toxin

ตั้งแต่ ค.ศ.1980 Ringor [24] และคณะได้รายงานถึงผลของ uremic toxin ในเลือดผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มีผลต่อประสิทธิภาพในการทำงานของเม็ดเลือดขาวในด้านการทำลายเชื้อโรค ต่อมา มีผู้พยายามศึกษาค้นคว้าหาว่าสารใดใน uremic toxin ที่อาจมีบทบาทในการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่าสารที่น่าจะมีคุณสมบัติเป็น uremic toxin ได้นั้น พอจะแบ่งได้เป็น 3 ประเภทตามขนาดน้ำหนักโมเลกุลดังนี้

1) low molecular toxin เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลไม่เกิน 300 ดาลตัน ได้แก่ พวก urea, creatinine, P-cresol, uric acid, phenol, phosphate, spermidine, guanidino compound เป็นต้น

2) middle molecular toxin เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ระหว่าง 300-15000 ดาลตัน ได้แก่ glutamine, peptide บางชนิด, parathyroid hormone (MW: 9425 Da), β_2 -microglobulin (MW: 11818 Da)

3) high molecular toxin เป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 15000 ดาลตัน ได้แก่ myoglobin (MW: 18800 Da), granulocyte inhibitory proteins (MW: 9500-28000 Da)

ก. urea มีผู้ทดลองเลี้ยง monocyte ในสภาพที่มีสาร urea ในปริมาณความเข้มข้นที่สูงคล้ายในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่าจะยับยั้งการสร้างสาร superoxide ใน monocyte แต่ก็มีบางรายงานที่ให้ความเห็นแย้ง

ข. phosphate มีรายงานพบว่า ระดับ phosphate ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ phagocytosis ของ leukocytes โดยพบว่าในระดับ phosphate ในเลือดที่สูงยิ่งทำให้ phagocytic activity ลดลงมาก แต่ก็มีผู้แย้งว่าตัว phosphate เองไม่ใช่ตัวการสำคัญ แต่ตัว uremic toxin ในเลือดนั้นเป็นตัวต้นเหตุเนื่องด้วยระดับของ phosphate ในเลือดที่สูงนั้นเป็นผลพวงจาก uremic toxin ที่สูงอยู่ในเลือด ทำให้ phosphate สูงตามไปด้วย

ค. phenol และ phenolic acid ออกฤทธิ์ยับยั้ง idionation activity ของ myeloperoxidase, glucose utilization และ chemiluminescence production ใน granulocyte

ง. P-cresol มีฤทธิ์กดการทำงานของ whole blood respiratory burst ของ neutrophil

จ. polyamine, spermine และ spermidine มีฤทธิ์กดการเคลื่อนที่ (locomotion) ของ neutrophil

ฉ. Guanidino compounds มีผลต่อการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นของ B cell นอกจากนี้ยังมีผลต่อ helper T cell

ช. molecular peptide ขนาดใหญ่บางชนิด เช่น

1) Granulocyte inhibitory proteins I, II (GIP) มีคุณสมบัติยับยั้ง chemotaxis, การนำพากลูโคส (glucose uptake), oxidative metabolism และ intracellular killing

2) Degranulation inhibiting protein I, II (DIP) มีคุณสมบัติยับยั้ง degranulation [25]

3) Immunoglobulin light chains มีคุณสมบัติยับยั้งการนำพากลูโคสและ chemotaxis ทำให้ประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อโรคของ PMN ลดลง

ซ. parathyroid hormone (PTH) ทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับ phagocytosis, chemiluminescence production ของ PMN โดย PTH จะเพิ่ม cytosolic calcium ทำให้ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ทำงานผิดปกติและลดการสร้าง ATP

มีหลักฐานซึ่งสนับสนุนว่า PTH เป็นสาเหตุของความผิดปกติของ T cell โดยมีรายงานผู้ป่วย primary hyperparathyroidism 3 ราย ซึ่งมี total T cell, อัตราส่วนระหว่าง CD4⁺ และ CD8⁺ T cell ลดลงโดยที่ฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน (suppressor activity) เพิ่มขึ้น และมี lectin-stimulated lymphocyte transformation ลดลง ความผิดปกติเหล่านี้กลับเป็นปกติได้ภายหลังการตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy) จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า PTH สามารถยับยั้งการสร้าง E-rosette ได้ ในทางคลินิกพบว่าผู้ป่วย hyperparathyroidism จะมีอุบัติการณ์ของการ malignancy, paraproteinemia และ monoclonal gammopathy สูงกว่าปกติ

PTH มีผลต่อ T cell โดยยับยั้งการตอบสนองโดยการสร้างบลาสท์เซลล์ (blastogenic response) ของ lymphocyte ต่อ PHA และยับยั้งขบวนการ lectin-induced lymphocyte transformation โดยผ่านทาง IL-2 ในบางครั้งกลับพบว่า PTH มีผลกระตุ้นขบวนการ PHA-

induced lymphocyte proliferation โดยผ่านทาง การเพิ่ม cytosolic Ca^{2+} ซึ่งไม่ขึ้นกับการสร้าง IL-2 และโดยการผ่านทาง การกระตุ้น PTH-PTH receptor ซึ่งกระตุ้นการสร้าง adenylyl cyclase หรือมีการหมุนเวียน phospholipid ผลของ PTH ดังกล่าวจะเกิดขึ้นในระยะฉับพลัน แต่ผลการยับยั้ง lymphocyte proliferation จะเกิดขึ้นในระยะยาว ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่มีการปรับตัวลดลง (down regulation) ของ PTH receptor และการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของ phospholipid ของเซลล์เมมเบรน [26]

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า uremic toxin ในผู้ป่วยไตวายเป็นตัวการสำคัญต่อการทำงานที่ผิดปกติไปของเม็ดเลือดขาว แต่ไม่สามารถบ่งบอกได้ชัดเจนว่าเป็นสารตัวใด เชื่อว่าอาจเป็นผลรวมของสารหลายตัวใน uremic toxin ที่มีฤทธิ์ร่วมกัน สารเหล่านี้ น่าจะเป็น uremic toxin ที่มีขนาดของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่า urea และ creatinine

2. Iron overload

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของเหล็ก (iron metabolism) ในร่างกาย มักจะพบการสะสมของเหล็กในร่างกายมากผิดปกติ เชื่อว่ามีกลไกจากการรับประทานยาที่เป็นธาตุเหล็กมากเกินไป และความจำเป็นและจากการรับเลือด สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้จากระดับ ferritin ในเลือดที่มีค่าสูงมากผิดปกติ ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) จะทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำลงกว่าปกติ โดยพบว่าประสิทธิภาพของ phagocytosis และการฆ่า (killing activity) ของ PMN จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่า ferritin ในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยที่มี ferritin ในซีรัมสูงกว่า 1000 ไมโครกรัม/ลิตร จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในเลือดสูงเป็น 3 เท่าของผู้ป่วย [27] ที่มี ferritin ในซีรัมน้อยกว่าระดับดังกล่าว เนื่องจากเหล็กเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเติบโตของแบคทีเรียและทำให้เกิดความผิดปกติของ phagocytosis โดยมีผลทางตรงต่อเมมเบรนของ neutrophil และมีผลทางอ้อมทำให้มีการสร้าง H_2O_2 ลดลงเนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงเป็น H_2O และมีการยับยั้งเอ็นไซม์ myeloperoxidase ทำให้การตอบสนอง phagocytosis ลดลง ในขณะที่เดียวกันจะมีการสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจนอิสระมากขึ้นโดยเฉพาะกลุ่ม hydroxyl ซึ่งจะมีพิษต่อเซลล์ของตัวเอง (autotoxicity) การศึกษาในห้องทดลองพบว่า การตอบสนอง phagocytosis ต่อ opsonized zymosan จะลดลง

ในปัจจุบัน ทางแพทย์สามารถผลิต recombinant human erythropoietin (rHu EPO) มาให้ทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดทำให้ลดอุบัติการณ์ภาวะเหล็กเกินจากการให้เลือด นอกจากนี้ rHu EPO ยังจะนำธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกายมาผลิตฮีโมโกลบินทำให้ลดระดับ ferritin ในซีรัมได้ด้วย มีผู้สงสัยว่าตัว rHu EPO อาจมีกลไกเฉพาะที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังดีขึ้นเอง นอกเหนือจากการแก้ไขภาวะซีดในระยะหลังได้มีการใช้ยา deferoxamine ซึ่งเป็นตัวจับเหล็ก

(iron chelator) เพื่อรักษาภาวะเหล็กเกินแต่พบว่าอุบัติการณ์ของ mucormycosis เพิ่มขึ้นอย่างมากจากการใช้ยา deferoxamine

3. Increased cytosolic calcium

พบความผิดปกติของหน้าที่ของ PMN หลายขั้นตอน ส่วนหนึ่งเกิดจาก PTH ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากมีภาวะ secondary hyperparathyroidism PTH จะทำให้มีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} (Ca_i^{2+}) และลดการนำพากลูโคสโดยพบว่ามีการเพิ่มของ cytosolic Ca^{2+} ใน pancreatic islet cell, thymocyte, cardiac myocyte, hepatic cell, adipocyte, kidney cell และ osteoblast เมื่อให้เซลล์เหล่านี้เผชิญกับ PTH ผลจากการเพิ่ม cytosolic Ca^{2+} จะทำให้มีการลดลงของ ATP-ase activity, มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ phospholipid ของเซลล์เมมเบรนซึ่งมีผลต่อ membrane fluidity, permeability ต่อไอออน, มีการยับยั้ง mitochondrial oxidation และลดการสร้าง ATP จากการศึกษาในผู้ป่วย hemodialysis ก็พบว่า PMN ของผู้ป่วยมี cytosolic Ca^{2+} เพิ่มขึ้นด้วย เชื่อว่าเป็นผลจาก dialyzer membrane ที่ใช้

สามารถแก้ไขหน้าที่ของ PMN ที่ผิดปกตินี้ดีขึ้นได้ด้วยการควบคุมให้ระดับ cytosolic Ca^{2+} อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยการทำให้ parathyroidectomy หรือให้การรักษาด้วย calcium channel blocker หรือ 1,25 dihydroxyvitamin D_3 [28] เพื่อทำให้ระดับ PTH ลดลงสู่ค่าปกติ พบว่าขบวนการ respiratory burst และ oxygen consumption กลับมาเป็นปกติได้

4. Renal anemia

สาเหตุหลักของภาวะซีดที่เกิดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนั้นมาจากการขาด erythropoietin ภาวะซีดจะมีผลทำให้ปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและเซลล์ต่างๆลดลง ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็ได้รับผลกระทบทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อโรคและการทำลายเชื้อโรคลดลง มีอัตราการติดเชื้อสูงขึ้น มีการศึกษาพบว่า PMN จะมีการใช้น้ำตาลในเซลล์ลดต่ำลงในภาวะซีดซึ่งบ่งบอกถึงเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติใน PMN ทำให้ phagocytosis และการทำลายเชื้อโรคลดประสิทธิภาพลง แก้ไขภาวะซีดโดยการรักษาด้วย rHu EPO [29] พบว่าจะทำให้การทำงานของ PMN ดีขึ้นตามระดับของฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้น แต่จะดีขึ้นแบบช้าๆภายใน 1 เดือน ในกรณีกลับกันการให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะซีดอย่างรวดเร็ว พบว่าประสิทธิภาพของ PMN และภูมิคุ้มกันอื่นๆจะไม่ได้ขึ้นดังในกรณีที่ใช้ rHu EPO แม้จะมีระดับฮีมาโตคริตที่เท่ากัน ด้วยเหตุนี้จึงมีผู้สรุปว่า rHu EPO ที่ให้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาจมีผลบางอย่างโดยตัวมันเองในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ตกต่ำลงให้ดีขึ้นโดยไม่เกี่ยวกับภาวะซีดที่ได้แก้ไข นอกจากนี้ยังทำให้การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน, การสร้างและหลัง cytokine และ immunoglobulin ดีขึ้นด้วย

5. Malnutrition

สาเหตุของ Protein calories malnutrition เกิดจาก

1) เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน จากภาวะ uremia

2) การรับประทานอาหารไม่เพียงพอทั้งปริมาณโปรตีนและจำนวนพลังงาน เช่น ในกรณีผู้ป่วย dialysis จะต้องรับประทานอาหารโปรตีน ≥ 1 กรัม/กก./วัน โดยจะแตกต่างจากภาวะก่อนทำ dialysis ที่จำกัดอาหารโปรตีนเพียง 0.6 กรัม/กก./วัน นอกจากนี้พลังงานที่ได้จากอาหารควร ≥ 35 กิโลแคลอรี/กก./วัน

3) ความผิดปกติเกี่ยวกับโปรตีนเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะ acidosis ทำให้มีการนำโปรตีนในกล้ามเนื้อมาใช้มากขึ้น, มีสารที่จะยับยั้งฤทธิ์ของ insulin (insulin antagonist) ในการทำให้เกิดการสร้าง (anabolism) ขึ้นในร่างกาย, มีการสูญเสีย amino acid ในเลือดออกไปกับน้ำ dialysate ประมาณ 5-9 กรัมต่อวัน, ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis จะมีการหลั่ง inflammatory mediator มากมาย อันเนื่องมาจากปฏิกิริยาระหว่างเลือดและ dialyzer membrane ผลทำให้เกิด proteolysis ในร่างกาย

ภาวะ protein calorie malnutrition มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันโดยทำให้เกิด thymic atrophy, มีการลดลงของ small lymphocyte และพบ poorly formed Hassall's corpuscle, peripheral และ visceral lymph node atrophy, มีการลดจำนวนและขนาดของ follicle และเซลล์ใน paracortical area ความผิดปกติจะเกิดกับ T cell มากกว่า B cell T cell จะมีจำนวนลดลง มีความผิดปกติของหน้าที่ T cell โดยพบว่าการตอบสนองต่อการแบ่งตัวต่อ PHA และ Con-A ลดลง แต่การตอบสนองต่อ pokeweed ซึ่งขึ้นอยู่กับหน้าที่ของ B cell มากกว่ายังคงปกติ พบว่าความไว (sensitization) ต่อ dinitrochlorobenzene (DNCB) ลดลง และมีการลดลงของปฏิกิริยา delayed cutaneous reactivity ต่อ microbial และ protein Ag ในขณะที่ B cell ยังสามารถสร้าง immunoglobulin เพื่อเป็นการตอบสนองต่อการติดเชื้อได้ค่อนข้างปกติ แต่การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัส (viral vaccine) เช่น HBV, influenza และ polio ลดลง ระดับของ complement ในซีรัมในผู้ป่วยจะลดลง ยกเว้น C_4 จะกลับมาเป็นปกติหลังจากได้อาหารทดแทน

นอกจากนี้ภาวะขาดวิตามินและสารที่มีปริมาณต่ำ (trace elements) ก็มีบทบาทสำคัญที่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การขาด folic acid ทำให้เกิดความบกพร่องใน humoral immunity, การขาดธาตุสังกะสีและวิตามินซี ทำให้เกิดความบกพร่องใน CMIR, การขาด pyridoxine ทำให้เกิดความบกพร่องทั้ง HMIR และ CMIR, การขาด $1,25 (OH)_2$ vitamin D_3 ก็ทำให้ monocyte และ macrophage ทำงานลดลง โดยพบตัวรับของ vitamin D_3 ที่ผิวของเซลล์เหล่านี้ เชื่อว่าวิตามินนี้ทำหน้าที่คล้าย cytokine ชนิดหนึ่ง

6. Drug treatment

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังอาจได้รับยาที่มีฤทธิ์ไปเสริมความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน เช่น steroid, immunosuppressive drug, antibiotic ที่ออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมบวกและแกรมลบทำให้เชื้อโรคที่ไม่ก่อโรค (normal flora) ถูกทำลายและเกิดการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียอื่นได้ง่าย นอกจากนี้ยังมียาอีกชนิดหนึ่งที่ใช้กันมากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือ deferoxamine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น Iron chelator การใช้ยาดังนี้จะเพิ่มอุบัติการณ์ของ mucormycosis เนื่องจากยานี้มีผลลดความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในเลือดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อราตระกูล Rhizopus ยานี้จะไปจับเหล็กกลายเป็น deferoxamine-iron complex (feroxamine) Rhizopus จะใช้สารประกอบที่เกิดขึ้นนี้เป็นแหล่งอาหารทำให้เจริญเติบโตได้เร็ว ร่างกายขับสารเหล่านี้ออกทางไต เมื่อมีไตวายเรื้อรังร่างกายจึงขับสารนี้ได้น้อย และเลือดตกค้างในร่างกายนานกว่าปกติทำให้ Rhizopus นำสารนี้ไปใช้เป็นอาหารได้อย่างอุดมสมบูรณ์

7. Blood-membrane reaction

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis อาจเกิดอาการแทรกซ้อนอันเกิดจากเลือดของผู้ป่วยทำปฏิกิริยากับ membrane ของ dialyzer ซึ่งมีชื่อเรียกว่า bioincompatibility เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาหลายประการ เช่น hypoxemia, dialyzer reaction type A หรือ B, ภาวะทุโภชนาการ, amyloidosis และการติดเชื้อ การที่มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อสูงขึ้นแสดงว่า bioincompatibility นี้ ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันบกพร่อง พบว่า dialyzer membrane ชนิด cuprophane, cellulose acetate และ cellulose diacetate เป็น bioincompatible membrane ทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวและคอมพลีเมนต์อย่างมาก ผลประการหลังจะกระตุ้นให้ PMN หลั่ง lysozyme, oxygen free radical [30] นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะ neutropenia อันเป็นผลจากการจับกลุ่มของเม็ดเลือดขาว (leukoagglutination) และถูกจับค้างเข้าอยู่ในปอด การกระตุ้นซ้ำบ่อยๆในระหว่างการทำ hemodialysis ทุกครั้งจะทำให้ neutrophil อ่อนล้า สมรรถภาพในการดักจับและทำลายเชื้อโรคลดลงได้ นอกจากนี้ยังพบมีการกระตุ้นของ monocyte ทำให้มีการสร้างและหลั่ง cytokine ออกมามากกว่าระหว่างทำ hemodialysis มีผลทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่องด้วย มีหลักฐานที่สนับสนุนว่าเกิดการอักเสบ (inflammatory process) ขึ้น คือพบสาร serum amyloid A (SAA) ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่เป็น acute phase proteins ในเลือดเพิ่มขึ้น

ขณะที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ CAPD จะอาศัยเยื่อช่องท้อง (peritoneum membrane) ทำหน้าที่คล้ายกับ dialyzer membrane ในการกำจัดของเสียและน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย โดยอาศัยการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ ระหว่างน้ำยา dialysate และเลือดที่ไหลเวียนผ่านหลอดเลือดฝอยบริเวณผนังช่องท้องตลอดเวลา 24 ชั่วโมง ผลทำให้ผู้ป่วย CAPD เกิดปฏิกิริยา blood และ

membrane interaction น้อยกว่า การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวและคอมพลีเมนต์น้อยกว่า การหลั่ง cytokine น้อยกว่า ยกเว้นขณะเกิด peritonitis ซึ่งจะทำให้มีการกระตุ้นและหลั่ง cytokine ออกมา มาก

8. Disruption of protective barrier

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ hemodialysis จะมีโอกาสสูงที่เชื้อโรคจะบุกรุกเข้าสู่ร่างกาย และทำให้เกิดการติดเชื้อ ทางที่เชื้อโรคเข้าสู่ร่างกาย ได้แก่

ก. ทาง vascular access

ในกรณีที่เป็น double lumen catheter, external AV shunt และ Permcath เชื้อโรคจะเข้าสู่ร่างกายขณะที่เปิดปิดสายเพื่อการทำ hemodialysis การติดเชื้อรอบๆปากแผลของ catheter แล้วกระจายลึกลงไป เข้าสู่กระแสเลือด นอกจากนี้เชื้อโรคจะมีความสามารถยึดเกาะกับผิวภายในของ catheter และจะกระจายเข้าสู่กระแสเลือดระหว่างทำ hemodialysis

ในกรณี internal AV fistula และ internal AV graft เชื้อโรคจะเข้าสู่ร่างกายจากการแทงเข็มและขณะที่เข็มคาอยู่บน vascular access ขณะทำ hemodialysis

ข. ทาง dialyzer membrane โดยทั่วไปเป็นที่ยอมรับว่า รูที่ membrane มีขนาดเล็กเกินกว่า bacteria จะหลุดรอดผ่านไปได้ แต่ในกรณีที่เกิดความเสียหายแตกร้าวของ membrane จะทำให้ bacteria ที่อยู่ในน้ำยา dialysate ซึมผ่านรอยแตกเหล่านี้เข้าสู่กระแสเลือดได้ นอกจากนี้ยังเกิดจากการล้างและ sterilization ของ reused dialyzer ไม่ดีพอ ทำให้มี bacteria [31] ตกค้างอยู่

ขณะที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ CAPD จะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อของท้องอักเสบ (peritonitis), การติดเชื้อที่ตำแหน่งเปิดออก (exit site infection) ของสาย catheter และการติดเชื้อในช่องทางเดิน (tunnel infection) ของสาย catheter

ผลของ peritoneal dialysis ต่อระบบภูมิคุ้มกัน

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วย CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) จะมี CMIR ดีกว่าผู้ป่วย hemodialysis แม้ว่าจะพบภาวะจำนวน lymphocyte ในเลือดต่ำอย่างสมบูรณ์ (absolute lymphopenia) ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วย hemodialysis แต่ก็อาจจะมีจำนวนของ lymphocyte เพิ่มขึ้นมาได้หลังจากทำ CAPD เป็นเวลานานหลายเดือน [32] และยังพบว่าน้ำยา peritoneal dialysate จากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีฤทธิ์ยับยั้งการรวมตัว E-rosette ของ lymphocyte ได้ ทั้งนี้อาจจะอธิบายจากการที่ CAPD สามารถกำจัด middle molecule toxin มากกว่าการทำ hemodialysis โดยวิธีดั้งเดิม [เนื่องจากการกำจัดของเสียระหว่างการทำ CAPD เกิดขึ้นได้ทั้งวิธี diffusion และ convective transport ด้วยเหตุนี้สาร uremic toxin ที่มีขนาดใหญ่หรือสารที่มี protein bound สูง จึงสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ดีกว่า]

CAPD มีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่เด่นชัดมากกว่า hemodialysis เนื่องจากการที่มีสาย catheter ติดอยู่ที่หน้าท้องตลอดเวลาซึ่งเป็นช่องทางที่สำคัญของการปนเปื้อนแบคทีเรีย (bacterial contamination) นอกจากนี้การแลกเปลี่ยนน้ำยาเข้าออกจากช่องท้องจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ intraperitoneal environment

peritoneal macrophage เป็นเซลล์ที่สำคัญในการต่อสู้กับการติดเชื้อที่ peritoneum ตามปกติจะต้องมีปริมาณ peritoneal macrophage อย่างน้อย 10^6 ตัว/มล. จึงจะเพียงพอที่จะยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรียได้ ผลจากการแลกเปลี่ยนน้ำยาจะทำให้สูญเสีย immunoglobulin และ macrophage 30-40 ล้านตัวต่อวันทางน้ำยา dialysate ทำให้น้ำยา dialysate ภายในช่องท้องมี macrophage เหลือประมาณ 1×10^4 ถึง 5×10^4 ตัว/มล. ซึ่งไม่เพียงพอที่จะยับยั้งการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ยังมีสาร uremic toxin, กลูโคส, การเปลี่ยนแปลงของ pH และ osmolality ซึ่งมีอันตรายต่อ PMN และ lymphocyte การศึกษาพบว่าน้ำยา peritoneal dialysate จากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีฤทธิ์ยับยั้งการรวมตัว E-rosette ของ lymphocyte ได้ [32] นอกจากนี้การเสีย IgG และ C_3 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ opsonin ทำให้ opsonization เสียไปด้วยซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *S. epidermidis*

ส่วนใหญ่ของการศึกษาหน้าที่ peritoneal phagocytic cell พบว่า phagocytic activity ต่อ bacteria เช่น *S. aureus*, *S. epidermidis* และ *E. Coli* ไม่แตกต่างจากปกติ แต่มีความผิดปกติของขบวนการ oxidative metabolism โดยพบว่ามีการใช้ออกซิเจน (oxygen consumption) มากกว่าปกติ แต่การตอบสนองต่อ phorbol myristic acid (PMA) และ zymosan ลดลง มีการหลั่ง myeloperoxidase และสร้าง superoxide ลดลงแต่ถ้ากระตุ้นด้วย PMA จะมีการสร้าง superoxide ได้ตามปกติ

การศึกษาหน้าที่ของเม็ดโลหิตขาวในกระแสโลหิตของผู้ป่วย CAPD พบว่า chemotactic factor, chemotaxis และ chemotactic factor-mediated functional response เหมือนกับผู้ป่วย hemodialysis ทั้ง PMN และ monocyte มี C_5 receptor ลดลง เชื่อว่าอาจเกิดจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์โดยสาย catheter หรือน้ำยา dialysate solution, C_{5a} receptor ซึ่งมีระดับต่ำอยู่แล้ว ในภาวะไตวายเรื้อรังมีการปรับตัวลดลง, ความไวลดลง, immature monocyte ซึ่งถูกสร้างขึ้นมาทดแทนเซลล์ที่เสียไป, การแลกเปลี่ยนน้ำยาเข้าออกจากช่องท้อง

พบว่าการตอบสนอง chemotactic factor-mediated function ที่เกิดตามมาก็มีความผิดปกติโดยการสร้าง superoxide, H_2O_2 และการหลั่ง myeloperoxidase ลดลงเมื่อกระตุ้นโดย C_{5a} และ fMLP แต่ถ้ากระตุ้นโดย PMA ไม่แตกต่างจากปกติ

ในส่วนของ phagocytosis ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่การฆ่าแบคทีเรีย (bacterial killing) ผิดปกติ พบว่าหลังจากทำ CAPD แล้ว ขบวนการ phagocytosis ในผู้ป่วยบางรายจะกลับเป็นปกติได้ [33]

ในด้านหน้าที่ของ T cell พบว่าการตอบสนองโดยการแบ่งตัว (proliferative response) ต่อ mitogen (PHA, Con-A) ในผู้ป่วย CAPD ต่ำกว่า hemodialysis และเกือบดีเท่ากับในคนปกติ [34] ผลการศึกษาการตอบสนอง mixed lymphocyte culture พบว่าต่ำกว่าคนปกติเล็กน้อย ยังพบว่าการทดสอบปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันใต้ผิวหนังต่อแอนติเจน เช่น PPD, DNCB มีการตอบสนองดีขึ้นเมื่อเทียบกับ hemodialysis และผลการทำ local xenogeneic graft versus host reaction ดีขึ้นหลังทำ CAPD นอกจากนี้ผู้ป่วยหลังทำ CAPD จะมีการสร้าง IL-2 ได้เป็นปกติ และมีระดับ γ -IFN สูงขึ้น