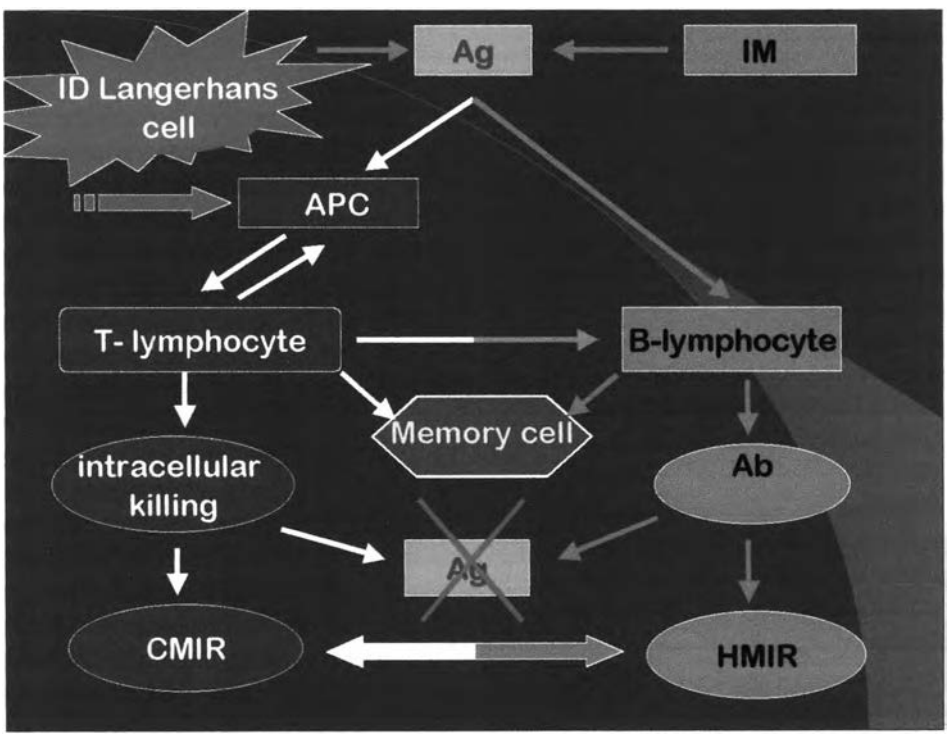
หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจะมีความผิดปกติของระบบต่าง ๆ หลายระบบ รวมทั้งระบบการสร้างภูมิคุ้มกัน การฉีดวัคซีนต่างๆเข้าชั้นกล้ามเนื้อเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันอาจต้องเพิ่มขนาดปริมาณวัคซีนหรือเพิ่มจำนวนครั้งของการฉีด การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังสามารถทำให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี เนื่องจากในชั้นผิวหนังนี้มี antigen presenting cell ที่เรียกว่า Langerhan ' s cell [37] ที่สามารถนำเสนอแอนติเจนให้กับ T lymphocyte เป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านทางเซลล์ (CMIR) และขณะเดียวกันไซโตไคน์ที่หลั่งจาก T lymphocyte ยังสามารถกระตุ้น B lymphocyte เป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านทางน้ำเหลือง (HMIR) เพื่อให้มีการสร้างแอนติบอดี ทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพดีกว่าการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ เพราะชั้นกล้ามเนื้อนี้ไม่มี antigen presenting cell การกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันจึงผ่าน HMIR เป็นหลัก (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผ่าน CMIR และ HMIR ภายหลังการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังและชั้นกล้ามเนื้อ



โรคไตวายเรื้อรัง

(Chronic renal failure)

สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง
พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตวายเรื้อรัง
การดำเนินโรคของผู้ป่วยโตวายเรื้อรัง
การวัดการทำงานของไต
การเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดภาวะไตวายเรื้อรั้ง

บทนำ [48-51]

ไตวายเรื้อรัง คือ ภาวะที่มีการลดลงของหน้าที่การทำงานของไตอย่างช้า ๆ และถาวร (โดยไม่คำนึงถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดไตวายเรื้อรัง) ทำให้เกิดผลเสียต่าง ๆ ตามมา ได้แก่ ความผิดปกติของเกลือแร่ , น้ำ และระดับของเสียในเลือดสูงขึ้น

แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะนี้ตามค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส หรือระดับครีเอตินิน ในเลือด ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเรื้อรัง

ระดับความรุนแรง	Glomerular filtration rate (GFR) (มล/นาที)	Serum Creatinine ในผู้ป่วยน้ำหนัก 65 กก (มก/ดล)
มีการลดลงของหน้าที่ไต	50 - 80	1.5
- เล็กน้อย	30 - 50	1.5 – 2.0
- ปานกลาง	10 - 26	2.0 – 4.0
- รุนแรง	< 10	4.0 – 8.0
- ระยะสุดท้าย	< 5	> 8.0

ในระยะแรก ๆ ควรทำให้มีการชลอความเสื่อมให้มากที่สุด เพื่อให้การดำเนินสู่ระยะสุดท้ายช้าที่สุด เพราะระยะสุดท้ายนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการล้างไตหรือปลูกถ่ายไตต่อไป

เกณฑ์การวินิจฉัยไตวายเรื้อรัง ใช้ความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดเป็นระยะเวลาติดกันอย่างน้อย 3 เดือน
2. ขนาดไตเล็กทั้ง 2 ข้าง
3. ตรวจปัสสาวะพบ broad cast (มีความกว้างของ cast อย่างน้อยเท่ากับขนาดของเม็ดเลือดขาว 3 ตัวเรียงต่อกัน)
4. มีภาวะ Renal Osteodystrophy

สาเหตุ

ไตวายเรื้อรังจากสาเหตุใดก็ตาม จะมีลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาที่เหมือนกันในที่สุด แต่เมื่อพบผู้ป่วยควรพยายามหาสาเหตุด้วยเสมอ เนื่องจาก

1. บางสาเหตุอาจแก้ไขได้บ้าง เพื่อชลอหรือป้องกันไม่ให้หน้าที่ของไตแย่ลงเรื่อย ๆ (ตารางที่ 2)
2. ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมในบางโรค เช่น ถุงน้ำไต (ADPKD=adult polycystic kidney disease)
3. แจ้งให้ผู้ป่วยทราบการดำเนินของโรค , พยากรณ์โรค และแนะนำการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

สาเหตุของไตวายเรื้อรังที่พบบ่อย ๆ ได้แก่

- เบาหวาน
- ไตอักเสบ
- ความดันโลหิต
- Cystic disease
- Pyelonephritis
- Analgesic nephropathy

ซึ่งในแต่ละประเทศจะมีอุบัติการที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 สาเหตุของไตวายเรื้อรังที่อาจจะแก้ไขได้

	การวินิจฉัย	การรักษา
1. ภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ	- U/S, renal scan, IVP , antegrade pyelography	- ผ่าตัด, stenting
2. analgesic nephropathy	- IVP	- หยุดยา
3. SLE	- UA, serology, kidney biosy	- Corticosteroid, immunosuppressive drugs
4. Multiple myeloma	- kidney biopsy, Urine, and serum electrophoresis	- Chemotherapy
5. Primary amyloidosis	- kidney biopsy	- Chemotherapy autologous stem cell
6. Secondary amyloidosis	- kidney biopsy	- Treat underlying
7. Familial hyperuricemia	- plasma urate	- Allopurinol
8. Ischemic renal disease	- Angiography	- angioplasty, stenting, surgical bypass
9. Tuberculosis	-Urine culture,kidney biopsy	-Antimycobacterial drugs
10. Systemic vasculitis	- ANCA, UA, kidney biopsy	- Corticosteroid, cyclophosphamide
11. Accelerated hypertension	- optic fundi examination	- antihypertersive drugs

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ ในแต่ละประเทศ (ตัวเลขในวงเล็บแสดงปี พ.ศ.)

สาเหตุ	Thai [52] (2535)	UK (2538)	USA (2534-2538)	Australia (2539)	Japan (2537)
- glomerulonephritis	51.16	12.4	11	34	39.8
- DM	20.72	13.8	37.4	18	31.2
- HT	15.22	5.9	28.7	12	6.2
- Cystic disease	-	7.8	3.5	7	2.6
- Pyelonephritis	-	9.1	4.5	4	-
- analgesic nephropathy	-	-	-	7	-
- Unkown	-	17	4.4	7	-
- missing	-	15.7	4.4	-	-
- Stone	1.44	-	-	-	-
- miscellaneous	11.01	18.1	6.2	11	-

นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ๆ แต่พบได้น้อยกว่า ดังนี้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังที่พบน้อย

Metabolic	- cystinosis
	- cystinuria
	- oxalosis
	- nephrocalcinosis
	- hyperuricemia
Vascular	- ischemic renal disease
	- Scleroderma
	- Hemolytic uremic syndrome
	- Postpartum renal failure
Dysproteinemias	- amyloid
	- Myeloma
	- cryoglobulinemia
	- Light Chain Deposit Disease (LCDD)
Hereditary	- Alport 's syndrome
	- Fabry's disease
	- Tuberous sclerosis
	- Sickle cell disease
Vasculitis	- Wegener's granulomatosis
	- Microscopic polyangiitis
	- Polyarteritis nodusa
	- Lupus nephritis
Malignancy	- Renal cell carcioma (RCC)
	- Lymphoma
Structural	- Congenital and acquired Abnormality

พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตวายเรื้อรัง [48,53]

ภาวะไตวายเรื้อรังทำให้เกิด "nephron loss" ไตจะมีกลไกปรับตัว เรียกว่า Adaptive mechanism ทำให้เกิด injury ต่อ nephron ที่เหลือ และมีการดำเนินของโรครุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ จนเข้าสู่ระยะสุดท้าย การปรับตัวดังกล่าว คือการที่มี Intraglomerular hypertension

เมื่อมี nephron บางส่วนถูกทำลาย ทำให้ nephron ส่วนที่เหลือต้องทำงานทดแทนเพิ่มขึ้น นั่นคือจะมีค่า single nephron renal plasma flow (SNRPF) เพิ่มขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า **glomerular hyperperfusion** ดังนั้นหลอดเลือด afferent arteriole ของ nephron ที่ทำงานได้จะมีการขยายตัวเพื่อให้เลือดไหลเข้าไปเพิ่มขึ้น ทำให้ค่า inratraglomerular capillary pressure สูงขึ้น เรียกว่า **glomerular hypertension** ขณะเดียวกันค่า single nephron glomerular filtration rate (SNGFR) ของ nephron ที่ยังทำงานได้จะมีค่าเพิ่มขึ้นเพื่อทดแทน nephron ส่วนที่สูญเสียไป เรียกว่า **glomerular hyperfiltration**

ผลของการเปลี่ยนแปลงต่อ glomerular ต่าง ๆ ที่กล่าวเบื้องต้นโดยเฉพาะภาวะ intraglomerular capillary H.T. ที่สูงขึ้น ทำให้ glomerular capillary wall tension สูงขึ้น โดยกลไกทาง mechanical เนื่องจากเซลล์ endothelial และ mesangial cell อยู่ติดกัน wall tension ที่สูงขึ้น จึงทำให้เกิด mesangial cell stretch เพิ่มขึ้นตาม ซึ่ง mesangial cell มีความสามารถในการหดตัว, สร้างและตอบสนองต่อ cytokines หรือ vasoactive agent ได้

ในขณะที่มี nephron loss การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของไตต้องอาศัยสารกลุ่ม cytokines และ growth factors มากระตุ้น การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้ glomerulus และ tubule ของ nephron ที่เหลือมีขนาดใหญ่ขึ้น, mesangial cell มีขนาดใหญ่ขึ้น, mesangial matrix เพิ่มขึ้น รวมไปถึงการมี cell fibroblast เจริญแบ่งตัว จนทำให้เกิด glomerular sclerosis ตามมา

สารต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ renal progression ได้แก่ Platelet derived growth factor (PDGF), Angiotensin II, Transforming growth factor- β (TGB-β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) และ nuclear factor - kB.

การดำเนินโรคของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ในระยะแรกเริ่มของการมีไตเสื่อมนั้นมักพบมีภาวะ proteinuria ซึ่งอาจเกิดจากมีพยาธิสภาพที่ glomerular basement membrane (GBM) ทำให้ขนาดของรูกรองพลาสมามีขนาดใหญ่ขึ้น เรียกว่า size-selective permeability defect หรือเกิดจากมีประจุลบบนผิว GBM สูญเสียไป เรียกว่า charge selective permeability defect **การเกิด proteinuria ในระยะแรกมักมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยและจะเกิดก่อนการลดลงของ GFR เสียอีก** การตรวจพบว่ามี

โปรตีนที่รั่วออกมาในระยะนี้จึงมีความสำคัญ ควรรีบประเมินหาสาเหตุ และให้การรักษาหรือลดโปรตีนที่รั่วลงเพื่อป้องกันไม่ให้มี injury ต่อ nephron ต่อไป เนื่องจาก proteinuria ทำให้เกิดการกระตุ้น cytokines และ growth factors ต่าง ๆ ทำให้มีการสะสมของ inflammatory cell และ fibroblast ในบริเวณ interstitial และเกิด tubulointerstitial fibrosis ในที่สุด

มีการประมาณว่า nephron อาจต้องลดลงถึงร้อยละ 10-20 จึงจะตรวจพบว่า GFR มีค่าผิดปกติ และค่า GFR ต้องลดลงไปถึงร้อยละ 50 จึงจะสามารถตรวจพบได้ว่าค่า serum creatinine สูงขึ้นถึง 1.4-1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (รูปที่ 2) ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine ประมาณ 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรติดต่อกันเป็นเดือน ๆ ควรส่งตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และวัดค่า creatinine clearance ด้วย

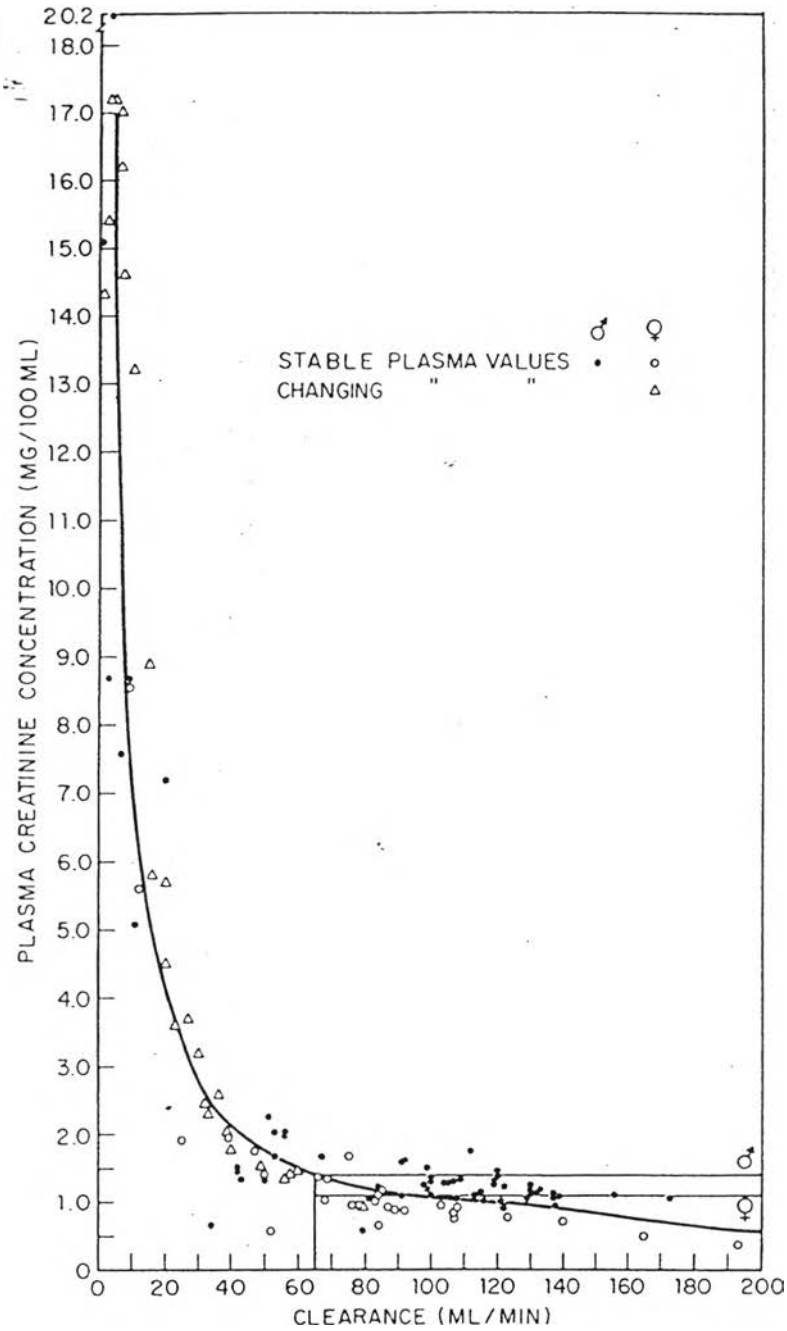
ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง โรคไตวายก็จะมีการดำเนินต่อไปเรื่อย ๆ ค่าโปรตีนในปัสสาวะมักจะสูงขึ้น ในระยะแรก ๆ มักไม่มีอาการใด ๆ ชัดเจนนอกจากมีปัสสาวะตอนกลางคืนเพียงเล็กน้อย จนเมื่อระดับ serum creatinine สูงประมาณ 3-5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จึงเริ่มจะมีอาการอื่นๆ เช่น เหนื่อย เพลีย ความดันโลหิตสูง

เมื่อระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือค่า GFR ลดเหลือประมาณ 10-15 มิลลิลิตรต่อวัน ผู้ป่วยจะมีอาการอื่นเพิ่มขึ้นอีก เช่น เหนื่อยง่าย, ซีด ระยะนี้การพยายามรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ มักจะไม่ช่วยชลอ progression ของโรคไตได้อีกและเมื่อ creatinine มากกว่า 8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรซึ่งเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งเป็นระยะที่ผู้ป่วยควรเข้ารับการล้างไต หรือการปลูกถ่ายไตต่อไป

<u>การวัดการทำงานของไต</u>

ในการประเมินโรคไตวายนิยมวัดการทำงานของไตในส่วนของ glomerular filtration เป็นหลัก

เนื่องจากไตมีโครงสร้างประกอบไปด้วย glomerulus, renal tubule, afferent, efferent arterioles และ interstitial tissue glomerulus ทำหน้าที่กรองพลาสมาเป็น glomerular filtrate อยู่ใน Bowman's space ซึ่งจะไหลผ่าน tubule ออกมาเป็นปัสสาวะในที่สุด ไตทำหน้าที่ขับสารต่าง ๆ ออกทางปัสสาวะโดยอาศัยกลไกสำคัญ 2 ส่วน คือการกรองผ่าน glomerulus (glomerular filtration) และการปรับเปลี่ยนส่วนประกอบของ glomerular filtrate ที่ renal tubular cells หรืออาศัยกระบวนการ tubular secretion เพื่อขับสารที่ร่างกายต้องการกำจัดออก



<u>รูปที่ 2</u> แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาครีเอตินิน endogenous creatinine clearance[54]

การวัดการทำงานของไตนั้นมีหลายวิธี เช่น การวัด GFR, CCr, urea clearance, ระดับ serum creatinine หรือการใช้สูตรต่าง ๆ คำนวณดังนี้

1. **การวัดค่า GFR**

1.1 Standard method

เป็นการวัด inulin clearance เนื่องจาก inulin เป็นสารที่ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะโดยอาศัยการกรองผ่าน glomerulus เพียงอย่างเดียวไม่มี tubular secretion หรือ reabsorption นอกจากนี้ inulin ไม่ถูกสังเคราะห์และย่อยสลายที่ไต วิธีการวัดต้องหยด inulin เข้าหลอดเลือดดำ และเก็บปัสสาวะเป็นช่วง ๆ ในทางปฏิบัติมีความยุ่งยากดังนั้นจึงไม่เป็นที่นิยมแพร่หลาย

1.2 Radioisotope method

สาร isotope ที่นิยมใช้คือ ^{51}Cr-ethylenediamenetetracetic acid (EDTA), ^{99}Tc-diethylenetriaminopentaacetic acid (DTPA) สามารถวัด GFR ได้ถูกต้อง ในกรณีที่ GFR **มีค่ามากกว่า 30 มล/นาที** และผลจะใกล้เคียงกับการวัดด้วยวิธี standard สามารถบอกค่าการทำงานของไตแต่ละข้างแยกจากกันได้ แต่มีข้อเสียคือ ต้องมีเครื่องใช้สำหรับตรวจ, เสียค่าใช้จ่ายสูง, สารบางตัวใช้เวลาตรวจนาน, มีการเจาะเลือดหลายครั้ง ส่วนใหญ่ใช้กับการวิจัยมากกว่าในทางคลีนิก

2. **Creatinine Clearance (CCr)**

เป็นการวัดค่า Endogenous creatinine clearance อาศัยหลักการที่ว่า creatinine เป็นสารที่ถูกสร้างจาก creatine และ creatine phosphate ในกล้ามเนื้อ creatinine ถูกขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่โดยการกรอง ส่วนน้อยโดยขบวนการ tubular secretion พบว่า creatinine ไม่ถูกย่อยสลายที่ไต ในสภาวะปกติ CCr มีค่าใกล้เคียงกับ GFR ที่วัดโดยวิธี inulin clearance

การวัด CCr วิธีนี้ ทำได้โดยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง วัดปริมาณปัสสาวะ ส่งปัสสาวะและเจาะเลือดหาค่า creatinine แล้วนำมาคำนวณตามสมการ

$$\text{CCr (มล/นาที)} = \frac{\text{Urine creatinine (มก)} \times \text{ปริมาณปัสสาวะ (มล/นาที)}}{\text{serum creatinine (มก)}}$$

นับว่าเป็นวิธีที่ง่ายในทางคลีนิกจึงนิยมใช้มากกว่าวิธีที่กล่าวมาก่อนข้างต้น อย่างไรก็ตามในระยะเริ่มต้นของโรคไตวายเรื้อรัง (เมื่อจำนวน nephron เริ่มลดลง) residual nephron ยังสามารถ

ทำงานทดแทนได้ ร่วมกับมีการเพิ่ม proximal tubular creatinine secretion ในขณะที่ serum creatinine เพิ่มขึ้นช้ากว่า GFR ที่ลดลงจริง ๆ (เนื่องจากรับประทานอาหารได้น้อยลง, มี muscle mass ลดลง) ดังนั้นค่า CCr จึงมักมากกว่าค่า GFR จริง พบว่า **จำนวน nephron จะต้องลดลงประมาณร้อยละ 15-20 จึงจะทำให้ค่า CCr ลดลงจากปกติ** เนื่องจากการเพิ่ม proximal tubular creatinine secretion เพิ่มขึ้น จึงมีการพยายามใช้ cimetidine ซึ่งสามารถยับยั้งการคัดหลั่ง creatinine ของไตได้แต่การศึกษายังมีไม่มาก และไม่เป็นที่นิยมใช้

3. Urea Clearance

ซึ่งมักจะมีค่าน้อยกว่า GFR (underestimated GFR) เนื่องจากมีการเพิ่ม tubular urea reabsorpton ในช่วงหลังที่ไตเสื่อมลงมากแล้ว

4. Averaged urea-creatinine clearance

ซึ่งอาจจะช่วยลดความผิดพลาดในการประมาณค่า GFR ได้ดีขึ้น โดยเฉพาะในช่วงที่ GFR น้อยกว่า 15 มล/นาที

$$\text{Averaged urea-creatinine clearance} = \frac{\text{Creatinine clearance} + \text{Urea clearance}}{2}$$

5. Estimated GFR by Formula

เป็นการคำนวณค่า CCr จาก Cr ในเลือดได้ โดยใช้สูตรของ Cockcroft และ Gault คือ

$$\text{CCr (ชาย)} = \frac{140 - \text{อายุ (ปี)} \times \text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{72 \times \text{serum creatinine (มก/ดล)}}$$

$$\text{(หญิง)} = \text{CCr (ชาย)} \times 0.85$$

จะใช้สูตรของ Cockcroft & Gault **ต่อเมื่อค่า Cr ในเลือดมีค่าคงที่** ค่าที่คำนวณได้จึงจะใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการเก็บปัสสาวะตรวจ แต่ถ้าการทำงานของไตบกพร่อง และกำลังมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ไม่ควรนำวิธีคำนวณจากสูตรมาใช้เพราะจะได้ค่าสูงกว่าที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ

นอกจากนี้ยังมีผู้กำหนดสูตรต่างๆ เพื่อใช้ในการหาค่า predict GFR ดังตารางที่ 5

6. serum creatinine

เป็นการตรวจที่ง่ายใช้บ่อยในทางคลีนิค แต่ความไวในการวิจัยภาวะไตวายในระยะเริ่มแรกต่ำมาก จากกราฟ รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CCr และ serum Cr เป็นกราฟรูป hyperbolic curve

เมื่อ serum Cr เท่ากับ 1.5 มก/ดล CCr ที่วัดได้มีค่าประมาณ 60 มล/นาที

เมื่อ serum Cr เท่ากับ 2.0 มก/ดล CCr ที่วัดได้มีค่าประมาณ 40 มล/นาที

เมื่อ serum Cr เท่ากับ 4.0 มก/ดล CCr ที่วัดได้มีค่าประมาณ 25 มล/นาที

เมื่อ serum Cr เท่ากับ 6.0 มก/ดล CCr ที่วัดได้มีค่าประมาณ 20 มล/นาที

ดังนั้น เมื่อตรวจ sCr อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ได้หมายความว่า การทำงานของไตต้องปกติเสมอไป ในรายที่สงสัยว่าจะมีภาวะไตวายควรประเมินและส่งตรวจอย่างอื่นประกอบด้วย โดยเฉพาะการตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ

ตารางที่ 5 Comparison of Equations To Predict Glomerular Filtration Rate (มล/นาที/1.73ตารางเมตร) from Serum Creatinine Concentration *

Equation 1 : Serum creatinine

$GFR = 0.69 \times [100/P_{cr}]$

Equation 2 : Cockcroft-Gault formula

GFR = 0.84 X [Cockcroft-Gault fromula]

Equation 3 : Creatinine clearance

$GFR = 0.81 \times [C_{cr}]$

Equation 4 : Average of creatinine and urea clearance

$GFR = 1.11 \times [(C_{cr} + C_{urea})/2]$

Equation 5 : Creatinine clearance, urea clearance, and demographic variables

$GFR = 1.04 \times [C_{cr}]^{+0.751} \times [C_{urea}]^{+0.226} \times$ [1.109 if patient is black]

Equation 6 : Demographic, serum, and urine variables

$GFR = 198 \times [P_{cr}]^{-0.858} \times [Age]^{-0.167} \times$ [0.822 if patient is female] X [1.178 If patient is black] $\times [SUN]^{-0.293} \times [UUN]^{+0.249}$

Equation 7 : Demographic and serum variables only

$GFR = 170 \times [P_{cr}]^{-0.999} \times [Age]^{-0.167} \times$ [0.762 if patient is female] X [1.180 If patient is black] $\times [SUN]^{-0.170} \times [UUN]^{+0.318}$

---

* Cockcroft-Gault formular and creatinine clearance are adjusted for body surface area. Age, sex, and weight each had a *P* value > 0.75 ; none of them entered equation 5.

Alb =serum albumin concentration (กรัม/ดล) ; C_{cr} = creatinine clearance (มล/นาที/1.73 ตารางเมตร) C_{urea}=urea clearance (มล/นาที/1.73ตารางเมตร); P_{cr}=serum creatinine concentraion (มก/ดล);

SUN = urea nitrogen concentration (มก/ดล); UUN=urine urea nitrogen concentration (กรัม/วัน)

จาก MDRD study [Modification of Diet in Renal Disease] [55] ได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ของตัวแปรที่มีผลต่อค่า GFR พบว่าความสัมพันธ์ตามสูตรที่ 7 มีค่าใกล้เคียงกับ GFR มากที่สุด

การตรวจโปรตีนในปัสสาวะ

จากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง จะเห็นได้ว่า proteinuria (ค่าปกติไม่เกิน 150 มก/วัน) เป็นผลที่สำคัญประการหนึ่ง อาจตรวจพบได้ในระยะเริ่มแรก ซึ่งการตรวจวัด CCr อาจจะยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจโปรตีนในปัสสาวะทำได้โดย

1. Semiqualitative test

ได้แก่ การใช้แผ่นแถบสี (dipstick) ทดสอบโดยการเปลี่ยนสีของ tetrabromphenol blue บนแผ่นแถบสี ซึ่งสามารถบอกความเข้มข้นของโปรตีนได้คร่าว ๆ ดังนี้

dipstick	protein (มก/ดล)
0	0
trace	1-10
1^+	15-30
2^+	40-100
3^+	150-300
4^+	>500

จะเห็นได้ว่า การเทียบผลกับความเข้มของโปรตีน ขึ้นกับปริมาณปัสสาวะที่ออกมาต่อวันด้วย นอกจากนี้ความไวในการทดสอบต่ำ **ตรวจได้เฉพาะ albumin** ให้ผลบวกปลอมได้จาก iodinated radiocontrast media ดังนั้น แม้จะเป็นการตรวจที่ง่าย ประหยัด สะดวก แต่ก็มีข้อจำกัดในการตรวจมาก

2. Quantitative test

2.1 Twenty-four hours urine protein

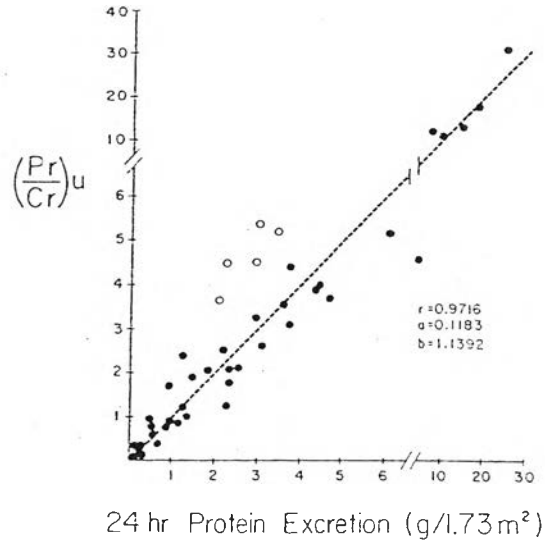
ถือว่าเป็นการตรวจหาโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะที่ดี ถ้าผู้ป่วยให้ความร่วมมือ และเก็บได้ถูกต้องครบถ้วน วิธีนี้อาศัยหลักการของการตกตะกอนของโปรตีนในปัสสาวะกับสารที่ใช้ทดสอบแล้ววัดความขุ่นที่เกิดขึ้น ซึ่งจะวัดออกมาเป็นค่าความเข้มข้นของโปรตีนปัสสาวะได้ โดยเครื่องมือที่เรียกว่า Spectrophotometer หรือ nephelometer แล้วนำไปคำนวณกับปริมาณปัสสาวะที่เก็บครบใน 24 ชั่วโมง

นอกจากการตรวจวัดปริมาณโปรตีนทุกชนิดแล้ว ในทางคลีนิคยัง มีการตรวจหา microalbuminuria (urine albumin excretion = 30-300 มก.ต่อวัน) ซึ่งมีความยุ่งยากมากกว่าโดยใช้วิธี Radioimmunoassay แต่มีความสำคัญมากในผู้ป่วยเบาหวาน เพราะเป็น early predictor ของการเกิด overt diabetic nephropathy ต่อไป มีความจำเป็นที่จะต้องให้การควบคุมระดบน้ำตาลและหรือความดันโลหิตอย่างเข้มงวด เพื่อเป็นการป้องกันไม่ให้มีการดำเนินของโรคเข้าสู่ไตวายอย่างรวดเร็ว ถ้าตรวจพบมี urine albumin มากกว่า 300 มก/วัน เรียกว่า macroalbuminuria ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมากขึ้น

2.2 Spot Urine protein / Urine creatinine index (UPCI)

เป็นการตรวจหาสัดส่วนโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ โดยอาศัยหลักว่าการขับโปรตีน และ creatinine มีค่าคงที่ในแต่ละช่วงเวลาของวัน จากการทำการศึกษาพบความสัมพันธ์ดังกสาวเป็นจริง [58-60] ค่าปกติไม่เกิน 0.2 ความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดคือเก็บครั้งแรกตอนเช้าหรือก่อนนอน

อย่างไรก็ตามผลที่ได้ขึ้นกับปริมาณสัดส่วนมวลกล้ามเนื้อของผู้ป่วยถ้าผู้ป่วยมีสัดส่วนมวลกล้ามเนื้อน้อย ค่า UPCI อาจสูงกว่าความเป็นจริง ในทางตรงข้ามกับผู้ป่วยที่มีสัดสวนกล้ามเนื้อมาก ค่า UPCI อาจต่ำกว่าความเป็นจริง



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า Urine Protein / Creatinine ที่เก็บครั้งเดียว กับ Urine Protein เก็บเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง

ไตมีหน้าที่หลักที่สำคัญ 3 ประการ คือ [51,59]

1. Regulatory function ได้แก่ การควบคุมสมดุลย์ของร่างกาย เช่น น้ำ, เกลือแร่ ความเป็นกรดด่าง

2. Excretory function ได้แก่ การขับของเสียที่เกิดจากขบวนการ metabolism ของร่างกาย เช่น urea, creatinine, acid

3. Synthetic function ได้แก่ การสังเคราะห์ฮอร์โมน Erythropoietin, active form ของ vitamin D, mediator และ growth factors ต่าง ๆ

ดังนั้น หน้าที่ต่าง ๆดังกล่าวจึงผิดปกติไปในผู้ป่วยโรคไตวาย ทำให้เกิดกลุ่มอาการ uremic syndrome ขึ้นโดยพยาธิสรีรวิทยาของกลุ่มอาการนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่าง ๆ คือ

1. Uremic toxin

คือ สารประกอบที่คั่งค้างและเป็นพิษต่อร่างกายอันเกิดจากโรคไตวาย ได้แก่ urea, phenols, indoles, skatoles, hormones, polyamines, trace elements, serum proteineasea, pyridine derivatives, guanidino compounds, β_2-microglobulin, aliphatic amines, hippurate esters, middle molecules, aromatic amines

2. ความผิดปกติของฮอร์โมนในร่างกาย

ได้แก่ ระดับ PTH และ Cortisol สูงขึ้น, ระดับวิตามิน D_3, thyroxine, growth hormone และ insulin like growth factor-1 receptor ลดลง และพบมี insulin resistance

3. การเปลี่ยนแปลงของ Extracellular environment

เนื่องจากความผิดปกติเกี่ยวกับสภาวะกรดด่างและเกลือแร่ในร่างกาย เช่น metabolic acidosis, hypermagnesemia จึงทำให้ cells ต่างๆ ทำงานผิดปกติไป

4. การเปลี่ยนแปลงของ Intracellular milieus

4.1 Na^+ K^+ - ATPase ทำงานลดลง

Na^+ K^+ - ATPase มีหน้าที่ขนส่ง Na^+ ออกนอกเซลล์, ขนส่ง K^+ เข้าในเซลล์ และแลกเปลี่ยน Na^+ ในเซลล์กับ H^+ นอกเซลล์โดยอาศัยพลังงาน ATP ดังนั้นเมื่อ Na^+ K^+ - ATPase ทำงานลดลง จึงทำให้ระดับ Na^+ , H^+ ในเซลล์สูงขึ้น และระดับ K^+ ในเซลล์ต่ำลง Na^+ ในเซลล์สูงขึ้นทำให้เซลล์มีปริมาตรมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทั้งหมดนี้จึงมีผลต่อการทำงานภายในของเซลล์ให้ผิดปกติ

4.2 Ca^{++} ATP ase ทำงานลดลง

Ca^{++} ATP ase มีหน้าที่ขนส่ง Ca^{++} ออกนอกเซลล์ ดังนั้นเมื่อมีการทำงานที่ลดลง จึงทำให้ Ca^{++} ใน cell สูงขึ้น และทำงานผิดปกติ ทำให้เกิดการตายของเซลล์ได้

4.3 resting membrane potential ทำงานลดลง

ซึ่งเป็นผล จากการที่ Na^+K^+- ATPase ทำงานลดลงทำให้เซลล์ถูกกระตุ้นให้เกิด action potential ง่ายขึ้น

4.4 ส่วนประกอบและหน้าที่ของเซลล์เมมเบรนผิดปกติ

เนื่องจากในโรคไตวายมีปริมาณ non-esterified fatty acids และ hypophospholipids เพิ่มขึ้น ซึ่งสารนี้เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเซลล์เมมเบรน จึงทำให้ทำงานผิดปกติ เช่น ทำให้ permeability และการทำงานของ Na^+ K^+ -ATPase เสียไป

4.5 ความผิดปกติของ cation transport อื่น ๆ

ได้แก่ Na^+ K^+ - $2Cl^-$ cotransport ลดลง, Na^+ - Cl^- exchange เพิ่มขึ้น

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาการแสดงทางคลินิคของ Uremic syndorme

ผลของ uremic toxin ทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายได้หลายระบบดังนี้

1. ระบบประสาท

1.1 ส่วนกลาง : ทำให้ผู้ป่วยมีความจำลดลง พูดช้า กล้ามเนื้อสั่นกระตุกหรือจนถึงชั้นชักได้ ระดับความรู้สึกตัวลดลงได้ตั้งแต่น้อยไปถึงขั้นโคม่า

1.2 ส่วนปลาย : ทำให้เกิด sensorimotor peripheral neuropathy, กล้ามเนื้อล้าอ่อนแรง หรือเป็นตะคริว, เกิดอาการกลุ่ม restless leg syndrome, สะอึก

2. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ทำให้เส้นเลือดมีการตีบแข็งเร็วขึ้น, กล้ามเนื้อหัวใจพิการ (cardiomyopathy), มีการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจ

3. ระบบปอด

ให้เกิดปอดอักเสบ (pneumonitis), น้ำท่วมปอด หรือ fibrinous pleuritis

4. ระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้, อาเจียน, ปากนกกระจอก, เหงือกอักเสบและลำไส้อักเสบ, ตับอ่อนอักเสบ, ต่อมน้ำลายอักเสบ, หรือพบน้ำในช่องท้องได้ (ascites)

5. ระบบผิวหนัง

มีอาการคัน, ผิวหนังเปลี่ยนสี, dystrophic calcification

6. ระบบโลหิตวิทยา

ทำให้มีอาการซีด, มีการเปลี่ยนแปลงของ neutrophilic chemotaxis, ลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ รวมไปถึงการสร้างภูมิต้านทานตอบสนอง ต่อแอนติเจนต่าง ๆ รวมทั้งการฉีดวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพดี นอกจากนี้ยังทำให้เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติเกิดปัญหาเลือดออกง่าย

7. ระบบต่อมไร้ท่อ

ทำให้เกิด secondary hyperparathyroidism, เกิดภาวะ carbohydrate intolerance เนื่องจากมี insulin resistance, type IV hyperlipidemia, มีการเปลี่ยนแปลงของ peripheral thyroxine metabolism, testicular artophy, รังไข่ทำงานผิดปกติทำให้ไม่มีเมนส์, ถุงน้ำรังไข่ หรือมีเลือดออกจากมดลูก (dysfunctional uterine bleeding)

8. ระบบภูมิต้านทานของร่างกาย ในที่นี้จะกล่าวรายละเอียดของความผิดปกติของระบบนี้เป็นหลัก

การเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

การตอบสนองทางภูมิต้านทานในภาวะปกติ [60-62]

ในภาวะปกติเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนเข้าสู่ร่างกาย ร่างกายจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็น 2ประการ คือ

1. Innate immunity (non-specific immune response) เป็นภาวะภูมิคุ้มกันที่มีอยู่แล้วตั้งแต่กำเนิด ไม่ต้องรอให้มีสิ่งแปลกปลอมมากระตุ้น เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้ามา ภาวะภูมิต้านทานแต่กำเนิดนี้จะทำงานได้ทันที เช่น การไอ, การจาม, ผิวหนัง, เอ็นซัมย์ในน้ำคัดหลั่ง, ระบบคอมพลีเมนต์, natural killer (NK) cell, natural antibody รวมทั้งปฏิกิริยาการอักเสบ (inflammatory response)

1.1 Barrier เป็นเครื่องกีดขวางตามธรรมชาติเพื่อไม่ให้จุลชีพเข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง, ขน Cilia, เยื่อเมือกซึ่งบุตามอวัยวะต่างๆ ฯลฯ

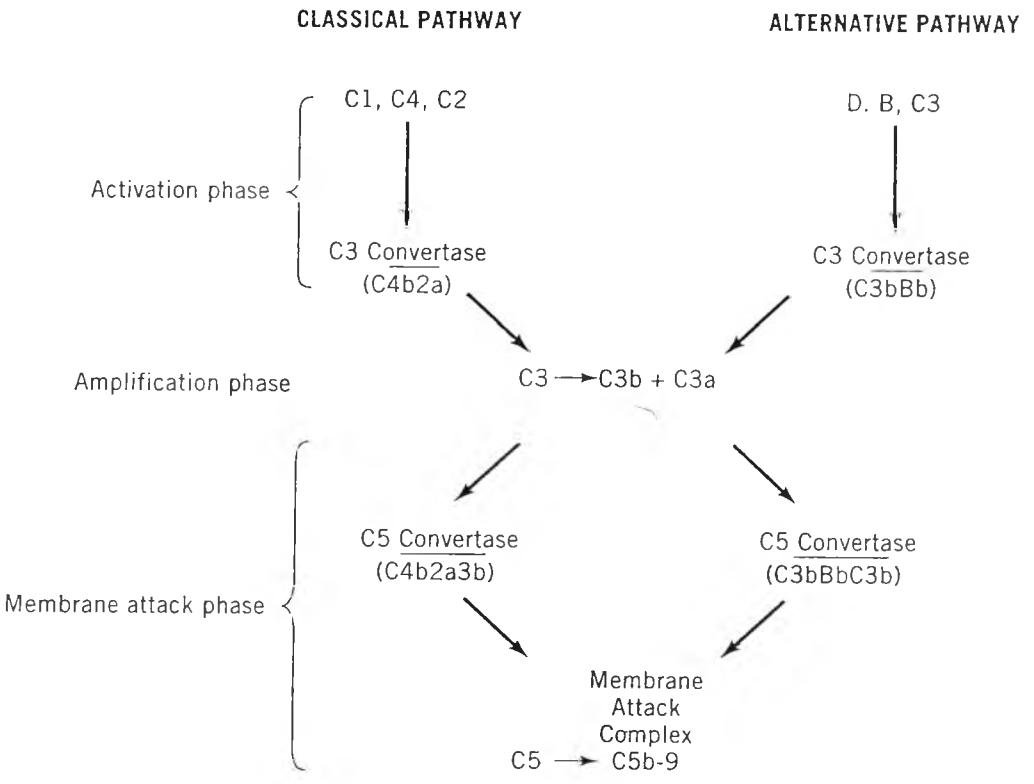
1.2 Inflammatory response คือ กลไกการอักเสบ เป็นการเคลื่อนย้ายฟาโกซัยท์มายังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม บริเวณนั้นจะมีลักษณะจำเพาะ คือ ปวด บวม แดง ร้อน เซลล์พวกแรกที่เข้ามาถึงบริเวณนี้คือ PMN ซึ่งจะลอดตัวผ่านทางรอยต่อของเอนโดธีเลียมของเส้นเลือดออกมาในเนื้อเยื่อเพื่อจะมากินและทำลายสิ่งแปลกปลอมนั้น ต่อมาจะมีเซลล์อีกพวกหนึ่งคือ mononuclear cell ได้แก่ ลิมโฟซัยท์และโมโนซัยท์ ซึ่งจะผ่านเอนโดธีเลียมออกมาเช่นกัน แล้วโมโนซัยท์จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นมาโครฟาจเพื่อกินและทำลายสิ่งแปลกปลอมตลอดจนเตรียมแอนติเจนไว้ให้ลิมโฟซัยท์ ลิมโฟซัยท์จะมาทำหน้าที่ตอบสนองต่อแอนติเจนแบบจำเพาะต่อไป

1.3 Phagocytosis คือขบวนการกินและทำลายสิ่งแปลกปลอม เซลล์ที่ทำหน้าที่มี 2 ชนิดคือ PMN และ macrophage ขบวนการนี้ประกอบไปด้วยการเคลื่อนตัวเข้าไปหา (chemotaxis) การเข้ามาประชิดกัน (adherence) ระหว่างฟาโกซัยท์และสิ่งแปลกปลอม, การกลืนสิ่งแปลกปลอมเข้าไปในเซลล์ (ingestion), การฆ่าและการย่อยสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular killing and digestion)

ในการทำลายแอนติเจนที่ถูกกินเข้าไปในฟาโกซัยท์อาศัยพลังงานซึ่งได้มาจากการเผาผลาญน้ำตาลใน hexose monophosphate shunt (HMS) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังพบว่ามีความผิดปกติในการเผาผลาญน้ำตาลนี้ด้วย ทำให้ความสามารถของ intracellular killing ของฟาโกซัยท์ ลดต่ำลง

1.4Complement เป็นสารโปรตีนที่มีอยู่ทั่วไปในร่างกาย สร้างมาจาก reticuloendothelial cell ทำงานร่วมกับลิมโฟซัยท์และฟาโกซัยท์ในการเกิด inflammation เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมได้อย่างไม่จำเพาะ การทำงานของคอมพลีเมนต์มี 2 แบบ คือ classical pathway (ซึ่งถูกกระตุ้นโดย Ag-Ab complex) และ alternative pathway (ซึ่งถูกกระตุ้นโดย

แบคทีเรีย, ยีสต์, ไวรัส, tumor cell และ dialysis membrane) คอมพลีเมนต์ที่ถูกกระตุ้นแล้วจะเปลี่ยนสภาพเป็นเอ็นซัมย์เพื่อไปกระตุ้นคอมพลีเมนต์ตัวต่อ ๆ ไปและมีการทวีจำนวนของคอมพลีเมนต์มากขึ้น ใน classical pathway จะมีการกระตุ้น C1q, C2, C4, C3 และ C5 ส่วนใน alternative pathway จะมีการกระตุ้น C3, factor D และ properdin จากการกระตุ้น C3b ของทั้ง 2 วงจร จะทำให้มีการกระตุ้น terminal pathway ต่อไป ในที่สุดจะได้ C5b-9 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น cytotoxicity (ดูรูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ทั้ง 2 ระบบ

2. Adaptive immunity (Specific acquired immune response)

แม้ว่าภูมิต้านทานโดยกำเนิดตามที่ได้กล่าวมาแล้วจะมีบทบาทในการป้องกันและทำลายแอนติเจนแปลกปลอม แต่พบว่ามีแอนติเจนหรือเชื้อโรคหลายชนิดสามารถรอดพ้นจากภูมิต้านทานโดยกำเนิด จนมีผลทำให้เกิดการติดเชื้อในร่างกายจนเกิดพยาธิสภาพได้ ร่างกายจึงต้องมีกลไกของภูมิคุ้มกัน (immune response) หรือ Adaptive immunity หรือ specific acquired immunity ภูมิต้านทานชนิดนี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับเชื้อโรคเข้ามาและมีความจำเพาะกับเชื้อโรคนั้นๆ โดยเซลล์ที่ทำหน้าที่โดยตรงคือ ลิมโฟซัยท์ และมีเซลล์อื่นที่ทำหน้าที่เสริมในปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ได้แก่ แมคโครฟาจ, dendritic cell, eosinophil, mast cell, monocyte, PMN และ natural killer cell ในที่นี้จะได้กล่าวถึงรายละเอียดของเซลล์ที่มีความสำคัญ 2 ชนิด คือ

1.Antigen Presenting Cells (APC)

2.Lymphocyte

Antigen Presenting Cells (APC)[63]

เป็นเซลล์ที่มีความสำคัญสำหรับการกระตุ้นผ่าน T dependent system เซลล์ที่จะเป็น APC สำหรับ MHC Class II restricted T cells จะต้องมีคุณสมบัติดังนี้คือ

1. มีความสามารถที่จะย่อยสลายแอนติเจนที่กลืนกินเข้าไปในเซลล์ได้

2. สามารถสร้างและ ส่ง MHC Class II molecule ให้ปรากฏที่ผิวเซลล์ ตามปกติเซลล์ของสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่จะมีความสามารถที่จะ endocytosis และ processing ได้อยู่แล้ว ดังนั้นคุณสมบัติของการเป็น APC ที่สำคัญคือการที่เซลล์นั้นสามารถสร้าง MHC Class II molecule และแสดงออกมาที่ผิวเซลล์ได้ จากคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นเซลล์ที่จะทำหน้าที่เป็น APC ของ helper T lymphocyte ได้คือ

1. Mononuclear phagocyte
2. B Lymphocyte
3. Dendritic cells
4. Langerhans cells ของผิวหนัง
5. Endothelial cells

1. Mononuclear phagocyte

มีเซลล์หลายชนิดถูกเรียกรวม ๆ ว่า Mononuclear phagocyte system ประกอบด้วยเซลล์ที่มีต้นกำเนิดเดียวกัน และทำหน้าที่ในการ phagocytosis เซลล์เหล่านี้คือแมคโครฟาจใน connective tissue, microglia cells ใน central nervous system, endothelial cells ใน vascular

sinusoids, reticular cells ของ lymphoid organs และ monocyte ในกระแสโลหิต เซลล์ทุกชนิดของ Mononuclear phagocyte system มีกำเนิดมาจาก bone marrow ซึ่งต่อมาจะถูกกระตุ้นด้วย stimuli ต่าง ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ทำให้มีรูปร่างได้หลายแบบ อยู่ในกระแสโลหิตเรียกชื่อว่า monocyte ซึ่งยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ เชื่อว่าเป็นเซลล์ตัวอ่อนของ Mononuclear phagocyte system มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 12-20 ไมโครเมตร ในนิวเคลียสของ monocyte ประกอบด้วยโครมาตินที่มีความหนาแน่นน้อยกว่าลิมโฟซัยท์จึงทำให้ย้อมติดสีจางกว่า ไม่เป็น lobe รูปร่างคล้ายเมล็ดถั่วมี granule ชนิดละเอียดอยู่เป็นจำนวนมากใน cytoplasm ซึ่งภายในประกอบด้วยเอ็นซัยม์หลายชนิด พบว่ามี phagocytic vacuole ด้วย หลังจากที่ monocyte อยู่ในกระแสโลหิตระยะหนึ่งแล้วก็จะเคลื่อนที่ไปสู่เนื้อเยื่อในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย และเจริญเติบโตกลายเป็นแมคโครฟาจ ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ขึ้นมีจำนวน cytoplasmic lysozyme มากขึ้น แมคโครฟาจมีรูปร่างไม่แน่นอน สามารถมีชีวิตอยู่ได้นานเป็นเดือน ๆ และมีประสิทธิภาพในการจับกินสิ่งแปลกปลอมได้ดีแมคโครฟาจอาจจะกระจายอยู่ตามบริเวณ connective tissue และรอบ ๆ basement membrane ของเส้นเลือดเล็ก ๆ แมคโครฟาจอาจถูกกระตุ้นได้ด้วย stimuli ต่าง ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ทำให้มีรูปร่างได้หลายแบบและมีชื่อเรียกต่างกันออกไปตามอวัยวะที่อยู่ หรือ connective tissue เช่น

- Epitheliod cells มี cytoplasm มากเมื่อเทียบกับนิวเคลียส และมีรูปร่างคล้าย epithelial cells ของผิวหนัง
- Multinucleated giant cells เกิดจากแมคโครฟาจหลาย ๆ ตัวมารวมกันเป็น polykaryons
- Microglia cells คือแมคโครฟาจที่อยู่ใน central nervous system ถ้าอยู่ใน vascular sinusoid ของตับเรียก Kupffer cells และถ้าอยู่ใน pulmonary airways ของปอดเรียกว่า alveolar macrophage

Monocyte และ แมคโครฟาจมีคุณสมบัติอย่างหนึ่งที่แตกต่างจาก mononuclear cell อื่น ๆ ตรงที่สามารถเกาะติดผนังแก้วได้ จึงใช้คุณสมบัตินี้แยกออกจากลิมโฟซัยท์ได้ นอกจากนี้บนผิวของ monocyte และ แมคโครฟาจยังมี receptor สำหรับ Fc ของ IgG และสำหรับ C3 จึงทำให้เสริมประสิทธิภาพในการจับกินจุลชีพ (Opsonization)

หน้าที่ของ monocyte และ macrophage

mononuclear phagocyte เป็นกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่สำคัญใน natural immunity คือจับกินเชื้อโรคที่เข้ามาภายในร่างกาย นอกจากนี้ยังปรับตัวให้มีบทบาทสำคัญใน acquired immunity อีกด้วย หน้าที่หลักของ mononuclear phagocyte ใน natural immunity คือ

1. แมคโครฟาจจะจับกินสิ่งแปลกปลอมซึ่งได้แก่จุลชีพ ซึ่งรวมทั้งแอนติเจนต่าง ๆ, สารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ๆ (macromolecule) หรือจับกินได้แม้จะเป็นเนื้อเยื่อของตัวเอง เช่น เม็ดเลือดแดงที่หมดอายุหรือเม็ดเลือดแดงที่มีแอนติบอดีจับอยู่

2 .แมคโครฟาจสามารถสร้าง cytokines และ growth factors ได้ถ้าถูกกระตุ้นด้วยลิมโฟไคน์ เช่นสร้าง Granulocyte –Colony Stimulation factor (G-CSF) กระตุ้น fibroblast และ vascular endothelium ให้เจริญเติบโตเป็นการเสริมหรือช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อ

หน้าที่ของ mononuclear phagocyte ใน specific immune response มีดังนี้

-แมคโครฟาจ ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนให้ลิมโฟซัยท์ในการกระตุ้น cellular immunity โดยทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ดังกล่าวแล้ว

-บทบาทในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบcell – mediated immunity แมคโครฟาจทำหน้าที่เป็น effector cells โดยจะตอบสนองต่อลิมโฟไคน์บางชนิดที่หลั่งออกมาจาก Sensitized T cell เช่น macrophage migration inhibition factor (MIF) จะทำให้แมคโครฟาจหยุดการเคลื่อนไหว และถูกกระตุ้นด้วย macrophage activation factor (MAF) ให้กลายเป็น activated macrophage ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการจับกินสิ่งแปลกปลอมได้ดีขึ้น มีเอ็นซัยม์สำหรับย่อยมากขึ้น และสามารถช่วยทำลายจุลชีพได้ดีขึ้น นอกจากนี้แมคโครฟาจยังอาจกระตุ้นลิมโฟซัยท์ได้โดยการหลั่ง lymphocyte activation factor (LAF)

-ทำหน้าที่เป็น effector cells ใน humoral immune responses โดยการจับกินจุลชีพผ่านขบวนการ opsonization ซึ่งมีแอนติบอดี และคอมพลีเมนท์เป็นตัวช่วย ซึ่งแมคโครฟาจจะจับกิน opsonized particle ได้ดีกว่า uncoated particles เนื่องจากบนผิวของแมคโครฟาจมี receptor สำหรับแอนติบอดี และ C3

2. B lymphocyte[64]

B lymphocyte ที่มี surface immunoglobulin (sIg) ที่จำเพาะเจาะจงกับ protein antigen จะทำหน้าที่เป็น APC สำหรับแอนติเจนนั้น ๆ ต่อ helper T lymphocyte ได้ดี เนื่องจาก surface immunoglobulin สามารถจับกับแอนติเจนที่จำเพาะได้อย่างมีประสิทธิภาพ (high affinity)

โดยเฉพาะถ้าความเข้มข้นหรือปริมาณของแอนติเจนมีเพียงเล็กน้อย B cell ก็สามารถ process และนำเสนอได้ B cell ที่ทำหน้าที่เป็น APC อาจมีความสำคัญในการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนชนิด T dependent antigen

3. Dendritic Cells

เป็นเซลล์ส่วนน้อยของ spleen และ lymph node มีอยู่น้อยกว่า 1% ของเซลล์ทั้งหมด มีกำเนิดมาจากไขกระดูก มีรูปร่างไม่แน่นอนจะมีส่วนของ cytoplasm ยื่นออกไปเป็นสายระโยงระยาง ซึ่งส่วนนี้จะไปแทรกอยู่ตามกลุ่มของ T lymphocyte บางทีจึงเรียกเซลล์นี้ว่า Interdigitating dendritic cell เซลล์อีกชนิดหนึ่งเรียกว่า Follicular dendritic cells อยู่ใน follicles ของ lymph node ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนให้แก่ helper T lymphocyte .ใน spleen และ lymph node จากการทดลองพบว่า dendritic cells เป็นตัวกระตุ้นที่ดีมากใน mixed lymphocyte reaction

4.Langerhans Cells [37]

เป็น epidermal cell ที่มีคุณสมบัติพิเศษ มีรูปร่างคล้าย dendritic cells **เป็น APC ชนิดเดียวที่พบอยู่ในผิวหนัง** มีกำเนิดจาก bone marrow และเคลื่อนย้ายเข้าไปอยู่ในชั้น dermisและ epidermis ของผิวหนังและยื่นส่วนของ cytoplasm ที่เรียกว่า dendritic extension ออกไปรอบ ๆ ซึ่งอาจมีความสำคัญในการนำเสนอแอนติเจนที่ทำให้เกิด cutaneous contact sensitivity reactions

5. Endothelial cells

venular endothelial cells ในคน, ลิงบาบูน, และสุนัข จะแสดง class II MHC molecules ที่ผิว endothelial cells เหล่านี้อาจทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนและกระตุ้น T cells ในปฏิกิริยา delayed type hypersensitivity ใน peripheral tissue นอกเหนือจากเซลล์ที่มี class II MHC molecules ตามปกติที่กล่าวแล้วนี้ยังมีเซลล์อีกหลายชนิด เช่น vascular endothelial, epithelial cell, glial cell ที่ปกติ สร้าง MHC Class II molecule ไม่ได้ แต่ถ้าถูกกระตุ้นด้วย γ-interferon (IFN-γ เป็นลิมโฟไคน์ที่สร้างจาก T lymphocyte) เซลล์เหล่านี้ก็จะสร้าง MHC Class II molecule ได้ จึงอาจทำหน้าที่เป็น APC แต่บทบาทในการเสริมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันยังไม่ทราบแน่นอนเชื่อว่าอาจทำหน้าที่เป็นตัวขยาย T cell mediated immune response เช่น เมื่อแอนติเจนเข้ามาในร่างกายก็จะถูก process โดย APC ตามปกติซึ่งก็จะไปกระตุ้น T cell ในบริเวณ

นั้น activated T cell ก็จะหลั่งลิมโฟไคน์ซึ่งรวมทั้ง IFN –γ มากระตุ้นเซลล์ที่อยู่ในบริเวณนั้นให้มีการสร้าง MHC Class II molecule ทำให้มีเซลล์ซึ่งทำหน้าที่เป็น APC เพิ่มมากขึ้น และเกิดการนำเสนอแอนติเจนและ activated T cell ได้มากขึ้น เซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิดจะสร้าง MHC Class II molecule อยู่แล้ว ดังนั้นเซลล์ทุกเซลล์จึงสามารถนำเสนอ endogenous protein เช่น โปรตีนของเซลล์, Tumor antigen, viral antigen ที่เข้าไป infect เซลล์ให้กับ Class I MHC restricted CTL อาจกล่าวได้ว่า เซลล์ทุกเซลล์สามารถเป็นเป้าหมายการโจมตีของ CTL ได้

Lymphocyte

มีต้นกำเนิดมาจากไขกระดูก แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ (ตารางที่ 6)

1. B lymphocyte
2. T lymphocyte
3. Null Cells (Non T, Non B)

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนของลิมโฟซัยท์ที่พบตามอวัยวะต่าง ๆ

อวัยวะ	จำนวนลิมโฟซัยท์ (%)		
	T cells	B cells	NK cells
เลือด	65-75	10-15	5-15
ต่อม Thymus	>95	<1	<1
ต่อมน้ำเหลือง	70-80	20-25	<1
ม้าม	35-40	40-45	5-10

ลิมโฟซัยท์จะมีโมเลกุลเฉพาะที่อยู่บนผิวเซลล์ เรียกว่า surface antigen ซึ่งเป็นตัวแสดงถึง markers antigens หรือ receptors บนผิวเซลล์นั้น ๆ เพื่อบ่งบอกว่าเป็นเซลล์อะไร อยู่ในระยะไหนของการเจริญเติบโตหรือถูกกระตุ้นหรือไม่นอกจากนี้ยังบอกหน้าที่ของ Cell subsets ได้อีกด้วย

B lymphocyte ทุกตัวจะมี mIg เป็น surface marker ทำหน้าที่เป็นที่รับแอนติเจนที่มากระตุ้น mIgมีโครงสร้างเหมือนกับอิมมูโนโกลบุลินทั่ว ๆ ไป สามารถรับรู้แอนติเจนที่เป็นโปรตีน, nucleic acid, polysaccharide, lipids และสารเคมีโมเลกุลเล็ก ๆ surface markers อื่น ๆ ของ B lymphocyte ได้แก่ Complement receptors, Fc receptor, CD5, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD 40, CD45R. Class II MHC Ag เป็นต้น

T lymphocyte จะมี surface marker ที่สำคัญ ๆ คือ T cell receptor (TCR) ทำหน้าที่รับรู้แอนติเจนที่เกี่ยวกับ self MHC molecule บนผิวของ antigen presenting cell (APC), CD3 Complex ซึ่งอยู่ใกล้กับ TCR และทำงานร่วมกัน เมื่อมีแอนติเจนมาจับที่ TCR CD3Complexจะเป็นตัวส่งสัญญาณกระตุ้น (signal transduction) เข้าไปใน cytoplasm ของ T cell เพื่อให้ T cell ทำงานต่อไป, CD4 molecule เป็น transmembrane glycoprotein มีหน้าที่ช่วย Cell-Cell adhesion โดยที่สามารถจับได้อย่างแข็งแรงและจำเพาะกับ Class II MHC molecule และยังช่วยส่งสัญญาณเมื่อมีการกระตุ้น TCR:CD3 Complex โดยแอนติเจนที่ associate อยู่กับ Class II MHC molecule ส่วนCD8 molecule มีโครงสร้างไม่แน่นอน หน้าที่เหมือนกับ CD4 แต่จะเกี่ยวข้องกับ Class I MHC restriction

T cell ยังแบ่งออกเป็น subset ที่สำคัญตาม CD4, CD8 surface marker ดังนี้

1. $CD4^{-}$ $CD8^{+}$ (T cytotoxic / T suppressor cell) สามารถฆ่าเซลล์แปลกปลอมเช่น virus infected cell, tumor cell, allogenic cell ซึ่งเซลล์เหล่านี้ต้อง express specific Ag-MHC Complex, รับรู้ peptide Ag ที่จับอยู่กับ Class I MHC บนผิวของ Target Cell, สามารถกดและควบคุมระบบภูมิคุ้มกันให้ทำงานอย่างพอเหมาะพอดี, เมื่อถูกกระตุ้นจะปล่อย lymphokines ออกมา เช่น Interleukin –2 (IL-2), interferon และ Lymphotoxin (LT)

2. $CD4^{+}$ $CD8^{-}$ (T helper / T inducer cell) ช่วยการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ B cell ในการสร้างแอนติบอดี, ช่วย T cell อื่น ๆ และ NK cell ในการตอบสนองต่อ T-independent Ag, รับรู้ peptide Ag ที่จับอยู่กับ self Class II MHC molecule ที่ปรากฏบนผิวของ APC, เมื่อถูกกระตุ้นจะปล่อย lymphokines ออกมาหลายชนิดซึ่งมีผลต่อ effector function ต่าง ๆ เช่น IL-2, IFN ถูกสร้างจาก TH1 มีผลต่อ CMIR และ IL-4, IL-5 ถูกสร้างจาก TH2 มีผลต่อ HMIR

3.$CD4^{-}$ $CD8^{-}$ และ $CD4^{+}$ $CD8^{+}$ (minor T cell subset) หน้าที่แน่นอนยังไม่ชัดเจน

surface marker อื่น ๆ ของ T lymphcyte ได้แก่ CD, CD2, CD28, CD44, CD45, CD11aCD18, CDW49CD29, Ly-6, Thy-1 เป็นต้น

Null cell (NonT, NonB) เป็นลิมโฟซัยท์ที่ไม่มี TCR:CD3 complex และไม่มี surface Ig เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่กว่า สามารถทำลาย tumor cell ชนิดต่าง ๆ ได้ รวมทั้งเซลล์ที่มีไวรัสเข้าไปเจริญอยู่โดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นของแอนติเจนมีอีกชื่อหนึ่งเรียกว่า natural killer cell (NK) การทำงานไม่อาศัย MHC restriction และไม่จำเพาะ แต่ NK cell สามารถตอบสนองต่อ Cytokine ต่าง ๆ ได้ surface marker ที่สำคัญของ NK cell คือ CD16, CD56, CD11a,b,c

Lymphoid organs เป็นอวัยวะที่เป็นต้นกำเนิดของลิมโฟซัยท์และเซลล์อื่นที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิต้านทาน รวมทั้งเป็นถิ่นที่อยู่อาศัย, เจริญเติบโตและไหลเวียนไปตามกระแสโลหิตตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

1. Generative organ เป็นอวัยวะต้นกำเนิดได้แก่ ไขกระดูก, ต่อมไธมัส, bursa equivalent (gut associated lymphoid tissue, appendix, Payer's patch)
2. Peripheral organ เป็นบริเวณที่ลิมโฟซัยท์ตอบสนองต่อแอนติเจนได้แก่ ต่อมน้ำเหลือง, ม้าม, mucosa associated lymphoid tissue (MALT) และ Cutaneous immune system

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมีลักษณะจำเพาะ 5 ประการ คือ

1. สามารถจำแนกได้ว่าสิ่งใดเป็นสิ่งแปลกปลอมและสิ่งใดเป็นของตัวเอง (differentiation of self from non-self) โดยที่จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อสิ่งแปลกปลอม (non-self) เท่านั้น แต่ถ้ามีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติต่อเนื้อเยื่อของตัวเองจะเกิดเป็นโรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease)
2. มีความจำเพาะ (specificity) ต่อแอนติเจนแต่ละชนิด
3. มีความจำ (memory) เมื่อได้รับแอนติเจนชนิดเดิมเป็นครั้งที่ 2 หรือ 3 จะมีการตอบสนองที่รวดเร็ว มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า และด้วยปริมาณที่มากกว่าตอนที่ได้รับแอนติเจนเป็นครั้งแรก
4. มีความจำเพาะที่หลากหลาย (diversity) เนื่องจากแอนติเจนหรือเชื้อโรคมีมากมายหลายชนิดจนนับไม่ได้ แต่ร่างกายจะต้องตอบสนองได้กับแอนติเจนทุกชนิดโดยที่ไม่เคยเห็นหรือเคยได้รับแอนติเจนนั้นมาก่อน
5. มีการตอบสนองเมื่อให้แอนติเจนในขนาดพอเหมาะ (dose response curve) ถ้ามีขนาดไม่พอเหมาะ เช่นมากหรือน้อยเกินไปจะกดไม่ให้มีการตอบสนองได้

ภูมิต้านทานชนิดนี้อาจสรุปได้เป็น 4 ประการตามแหล่งที่มา คือ

1) active naturally acquired immunity ภูมิต้านทานประเภทนี้เกิดภายหลังจากเป็นโรค สามารถป้องกันการติดเชื้อใหม่อีกครั้ง เช่น การเป็นหัด หรืออีสุกอีใส ซึ่งเมื่อเป็นแล้วจะมีภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต

2) active artificially acquired immunity เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนโดยนำเชื้อมาทำให้

ตาย หรือลดความรุนแรงลง ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันและสามารถที่จะป้องกันการติดเชื้อจริงได้ เช่น การฉีด Hepatitis B vaccine แต่ภูมิคุ้มกันจะอยู่ได้ไม่กี่ปี ต้องมีการฉีดซ้ำ (booster)

3) **passive naturally acquired immunity** เกิดจากการได้รับภูมิต้านทานโดยตรงที่ไม่ได้เป็นผู้สร้างเอง เช่น ทารกได้รับภูมิคุ้มกันโรคจากการดื่มน้ำนมของมารดา

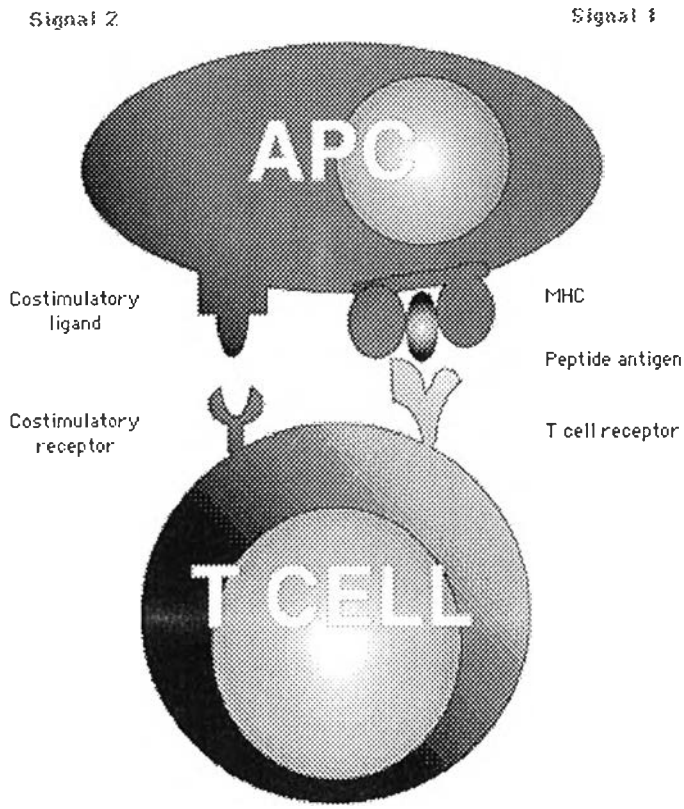
4) **passive artificially acquired immunity** เกิดขึ้นจากการได้รับภูมิคุ้มกันสำเร็จรูป เช่น การฉีด Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ให้กับบุคคลที่สัมผัสกับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี

ขั้นตอนในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (phase of immune response)

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เริ่มต้นจากสิ่งที่แปลกปลอม หรือแอนติเจนเข้ามาในร่างกาย ร่างกายจะมีขบวนการต่างๆ เพื่อกำจัดแอนติเจนได้เป็น 3 ขั้นตอนตามลำดับดังนี้

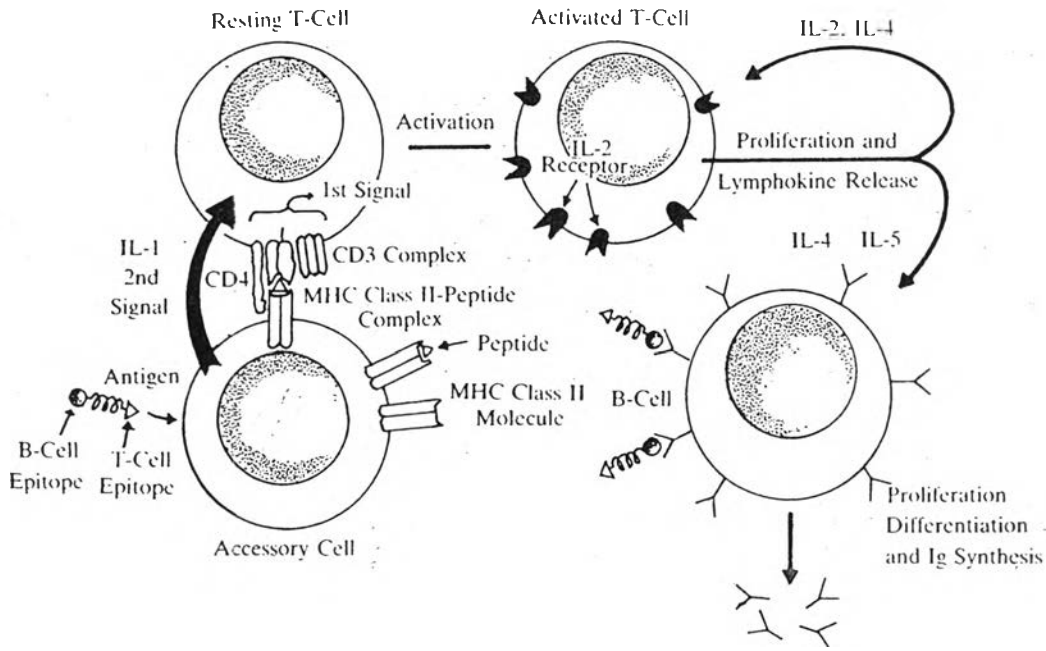
1. **Recognition phase** การรับรู้และการตอบสนองต่อแอนติเจนแบ่งออกตามลักษณะของแอนติเจนคือ

1.1 ถ้าเป็น **T dependent antigen** หมายถึงแอนติเจนก่อนจะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองจะต้องถูกนำผ่าน T lymphocyte ก่อนโดยที่แอนติเจนจะต้องเป็นโปรตีนเท่านั้น แอนติเจนจะถูกจับกินก่อนโดยแมคโครฟาจ หรือ Antigen presenting cell (APC) ย่อยเป็นเปปไทด์สั้นๆ แต่มีคุณสมบัติในการเป็นแอนติเจนสูงและเปปไทด์นี้จะถูกนำไปติดไว้บน Major Histocompatibility Complex molecules(MHC) ก่อนนำออกมาที่ผิวเซลล์ของ APC กล่าวคือ T –lymphocyte นั้นจะต้องมี receptor ที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้น และจะต้องมี MHC ชนิดเดียวกันกับของแมคโครฟาจที่แอนติเจนนั้นเกาะอยู่ หรือมีreceptorที่จะรับรู้ MHC ของแมคโครฟาจนั้นจึงจะถูกกระตุ้นได้ เรียกข้อจำกัดของความร่วมมือนี้ว่า MHC restriction ถ้าเป็นhelper T- cell จะร่วมมือหรือรับรู้แอนติเจนที่อยู่ชิดกับ MHC class II molecule แอนติเจนที่ถูกนำเสนอจะมี T cell receptor และ CD3 มาจับและอยู่ร่วมเป็นโมเลกุลเชิงซ้อนกับ MHC Class II บนผิวของ accessory cell (APC) แล้วก็จะเกิดสัญญาณที่ 1 (first signal) ในการกระตุ้น T cell ต่อมาเมื่อ APC หลั่ง IL-1 (น้ำหนักโมเลกุล 15,000 daltons) ออกมาก็จะได้สัญญาณที่ 2 ที่จะกระตุ้น T cell (รูปที่ 5)ภายในไม่กี่นาทีต่อมาจะมีการย่อยส่วน phospholipid ที่ผิวและ phosphorylation ของโปรตีนภายในเซลล์จะเริ่มสร้าง mRNA ที่จะสร้างลิมโฟไคน์ต่าง ๆ ออกมาเช่น IL-2, IL-4 และแสดง IL-2 receptor ที่ผิวประมาณ 48 ชั่วโมงต่อมา DNA ก็จะเริ่มสังเคราะห์เพื่อแบ่งเซลล์ขณะที่ IL-4, IL-5 จะกระตุ้น B cell ให้แปรรูปและเพิ่มจำนวนเพื่อสร้าง immunoglobulin ต่อไป (รูปที่ 6)



<u>รูปที่ 5</u> แสดงสัญญาณ 1 และ 2 ที่กระตุ้น T-lymphocyte

เมื่อ T cell ถูกกระตุ้นแล้วก็จะหลั่งลิมโฟไคน์ซึ่งเป็นสารละลายที่ไม่จำเพาะต่อแอนติเจนแต่จะมีหน้าที่จำเพาะบนเซลล์ต่าง ๆ ที่มันมีผลต่อ ลิมโฟไคน์เป็นกลุ่มหนึ่งของ cytokine (สารละลายที่ผลิตโดยเซลล์หนึ่งที่มีผลหลายอย่างต่อเซลล์อื่น) ส่วนสารที่ผลิตโดยเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งมีผลต่อเม็ดเลือดขาวอื่นเรียกว่า interleukins ซึ่งก็เป็นลิมโฟไคน์ด้วย (ตารางที่ 7)ลิมโฟไคน์มีมากมาย หน้าที่ที่สำคัญคือออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของเซลล์, การทำงาน, การเพิ่มจำนวนของลิมโฟซัยท์ และ phagocytes ทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะต่อแอนติเจนก็ได้ และยังควบคุมการทำลายของ phagocytes และเนื้อเยื่ออื่น ๆ



รูปที่ 6 แสดงความร่วมมือระหว่าง APC, T และ B lymphocyte ที่จะกระตุ้นให้ T Lymphocyte หลั่งลิมโฟไคน์ และB lymphocyte เพิ่มจำนวนแปรรูปเพื่อสร้างแอนติบอดี

ลิมโฟไคน์ จัดกลุ่มตามหน้าที่สำคัญมีดังนี้

. **มีผลต่อการเคลื่อนไหวของเซลล์** phagocyte ได้แก่ chemotactic factor (CF) สำหรับดึงดูด monocyte (CF-M), polymorph (CF-P), ลิมโฟซัยท์ (CF-L) ให้เข้ามายังส่วนเนื้อเยื่อที่มีปฏิกิริยาตอบโต้เกิดอยู่ หรือห้ามการเคลื่อนที่โดยปกติของแมคโครฟาจ(macrophage inhibition factor, MIF) หรือของเม็ดเลือดขาว (leukocyte inhibition factor, LIF)

. **มีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์** เช่น ทำให้ลิมโฟซัยท์ทั่วไปแบ่งตัวคือ MF (mitogenic

factor), ส่วน Immune interferon (IFN- γ) ทำให้เมตาบอลิสมของเซลล์มะเร็งเสียไป, B cell growth factor (BCGF) ทำให้ B cell แบ่งตัว, IL-2 ทำให้ T cells เจริญและแบ่งตัว, colony stimulating factor (CSF) ทำให้เซลล์ต้นตระกูลของ phagocyte ในไขกระดูกเปลี่ยนไปเป็น monocyte และ PMN

. **มีผลต่อการทำงานของเซลล์** เช่น จะเพิ่มความสามารถของแมคโครฟาจ แบบทั่ว ๆ ไปไม่จำเพาะ (macrophage activating factor, MAF) หรือแบบจำเพาะต่อแอนติเจน (SMAF) ที่คล้ายกันคือ IFN- γ จะเพิ่มความสามารถของแมคโครฟาจในขบวนการ phagocytosis และ ADCC เพิ่มความสามารถของ NK cell ในการทำลายเซลล์มะเร็งและเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส IL–2 กระตุ้นT lymphocyte ให้หลั่ง IFN และทำให้ Tc ทำงานได้ดีขึ้น (ยาที่มีฤทธิ์ขัดขวางการสร้าง IL-2 โดย T lymphocyte ได้แก่ cyclosporine)

. **มีผลต่อการมีชีวิตของเซลล์** เช่น lymphotoxin ห้ามการเจริญของเซลล์เนื้องอก, interferon ทำให้ NK cell ออกฤทธิ์ทำลายดียิ่งขึ้น

. **การถ่ายทอดภูมิคุ้มกัน ได้แก่** Transfer factor (TF) ซึ่งเป็น single stranded polynucleotide ที่สามารถถ่ายทอดภูมิต้านทานจากนาย ก. ไปยังนาย ข. ซึ่งไม่มีภูมิคุ้มกันนั้นมาก่อนให้มีภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนชนิดเดียวกับที่นาย ก. มีภูมิต้านอยู่ โดยเหตุที่ TF มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,100 – 1,600 จึงไม่เป็นแอนติเจน และไม่ถูกทำลายโดยปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน จึงนิยมใช้สารสกัดจากลิมโฟซัยท์ที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนมาทดลองรักษาโรคภูมิต้านทานบกพร่องโรคติดเชื้อเรื้อรัง และโรคมะเร็งบางชนิด

สำหรับ cytotoxic T – cell จะรับรู้แอนติเจนที่ชิดกับ MHC class I molecule

การร่วมมือกันระหว่างแมคโครฟาจ และ T-lymphocyte อาจเกิดขึ้นจากการที่เซลล์ทั้งสองชนิดมาอยู่ใกล้และสัมผัสกัน หรือเกิดจาก soluble mediator ที่หลั่งออกมาจากแมคโครฟาจ ซึ่งมีรัศมีการทำงานในระยะใกล้ เรียก interleukin –1 (IL-1) ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของ T - lymphocyte

1.2 T independent antigen หมายถึง แอนติเจนที่ไม่ต้องอาศัย T-lymphocyte และแมคโครฟาจในการกระตุ้น B- lymphocyte โดยแอนติเจนนี้สามารถไปกระตุ้นผิว B lymphocyte โดยตรง สอง แห่งคือ antigen receptor บนผิวซึ่งจำเพาะต่อแอนติเจนนั้น (เป็น first signal) และกระตุ้น mitogenic receptor (เป็น second signal) ทำให้ B-lymphocyte นั้นแบ่งตัวกลายเป็น plasma cell เพื่อสร้างแอนติบอดี้ที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้นได้ เช่น lipopolysaccharide

ของแบคทีเรีย นอกนั้นแอนติเจนส่วนใหญ่จะเป็น T- dependent antigens แอนติบอดี้ที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นด้วย T independent antigen จะเป็น Ig M และไม่มี memory

ตารางที่ 7 ชื่อและหน้าที่ของไซโตซนิดต่าง ๆ

Abbreviation	Aliases	Functions
IL-1α	Interleukin-1α	Stimulates T-cell functions
IL-1β	Interleukin-1β	
IL-2	Interleuking-2	Stimulates T-cell growth
	T-cell growth factor	Costimulates B-cell differentiation
IL-3	Interleukin-3	Stimulates multipotential hemopoietic cell growth (one of the CSFs)
	Mass cell growth factor	Stimulates mast cell growth
IL-4	Interleukin-4	Costimulates B cell differentiation
	B-cell growth factor	Synergizes with IL-3 in mast cell growth
	B-cell stimulatory factor 1	Enhances IgG1 and IgE production
	IgG1/Ige enhancing factor	Stimulates class II MHC molecule expression on B cells and macrophages
	Mast cell growth factor	Costimulates proliferation of several hemopoietic progenitors
	T-cell growth factor 2	
IL-5	Interleukin-5	Costimulates B-cell growth
	B-cell growth factor II	Stimulates *in vitro* antibody responses
	Eosinophil differentiation factor	Enhances IgA production by stimulated B cells
	IgA enhancing factor	Enhances eosinophil differentiation
	T-cell replacing factor	
IL-6	Interleukin-6	Stimulates hemopoietic progenitors
	B-cell stimulating factor 2	Induces growth of hybridomas
	IFN-β_2	Increases product of acute phase proteins by hepatocytes
	Hepatocyte-stimulating factor	
	Hybridoma/plasmacytoma growth factor	
IL-7	Interleukin-7	Stimulates pre-B cells and, under certain conditions, immature and mature T cell (one of the CSFs)
IL-8	Interleukin-8	Stimulates chemotaxis of neutrophils and T cell and stimulates granulocyte activity
	Neutrophil-activating protein 1	
	T-lymphocyte chemotactic factor	
IL-9	Interleukin-9	T-cell growth factor
	Human P40	
IL-10	Interleukin-10	Inhibits cytokine synthesis by T_H1 cells and activated macrophages
	cytokine synthesis inhibitory factor	T-cell growth factor
		T_c-cell differentiation factor

I20234946

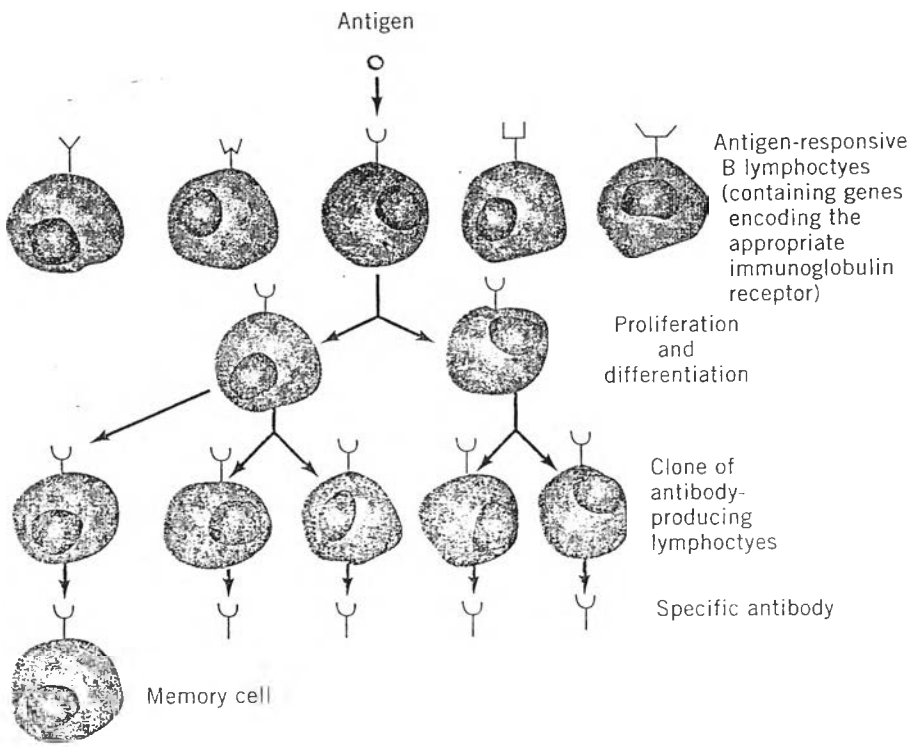
IL-11	Interleukin-11	Stimulates the maturation of hematopoietic cells
IL-12	Interleukin-12 NK-cell stimulatory factor	Induces IFN-γ production form T and NK cells Augments the cytotoxic activity of NK cells Stimulates fifferentiation of $CD4^+$ T cells to T_H1 cells
IL-13	Interleukin-13	Blocks inflammatory monokine production
IL-14	Interleukin-14	B-cell growth factor
IL-15	Interleukin-15	Shares IL-2 bioactivities
IFN-γ	Interferon-γ Immune interferon	Induces class II MHC molecule expression on macrophages Inhibits all actives of IL-4 on B cells Inhibits viral replication
LT	Lymphotoxin Tumor necrosis factor-β (TNF-β)	Causes lysis of target cells Endothelial activation Causes lysis of target cells
TNF	Tumor necrosis factor TNF-α Cachectin	Regulates other immune cells Endothelial activation Local inflammation
CSF	Colony-stimulating factors	Stimulate the growth of colonies of granulocytes and macrophages from bone marrow progenitor cells; some activate mature macrophages
TGF-β	Transforming growth factor-β TFG-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4, TGF-β5	Inhibits and stimulates extracellular matrix formation; also inhibits B-, T-, and NK-cell activity

2.Activation phase เป็นระยะที่มีขบวนการต่างๆ เกิดขึ้นภายในลิมโฟซัยท์หลังจากรับรู้แอนติเจน มีกลไกการติดต่อระหว่างเซลล์ , การแบ่งตัวของเซลล์ , การหลั่งสารที่มีผลต่อการตอบโต้เชื้อ (mediators) เป็นขบวนการที่เกิดขึ้นที่ต่อมน้ำเหลืองหรือม้าม ประกอบไปด้วย

2.1 Proliferation เป็นการเพิ่มจำนวนของลิมโฟซัยท์ที่รับรู้แอนติเจน

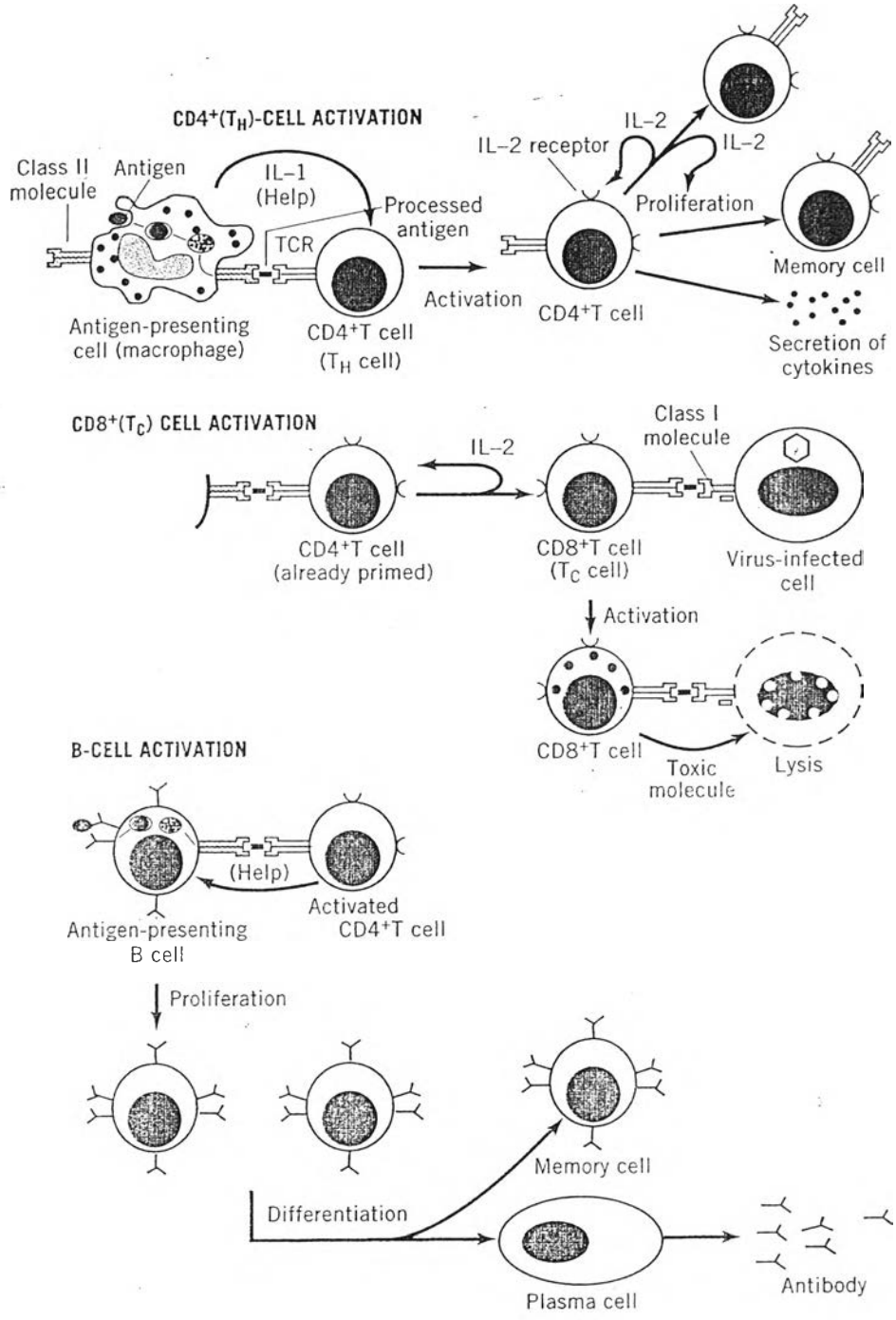
2.2 Differentiation คือการเปลี่ยนรูปของลิมโฟซัยท์ที่เพิ่มจำนวนเพื่อเปลี่ยนไปเป็น effector cells หรือ memory cells

ถ้าเป็น B-lymphocyte จะแปรรูปไปเป็น plasma cell และหลั่งแอนติบอดีออกมากำจัดแอนติเจนและตายไปภายหลังกำจัดแอนติเจน บางส่วนจะแปรรูปเป็น memory B cells และอายุยืนยาว เพราะจะมี B cell clone ที่จำเพาะกับแอนติเจนนั้นจำนวนมากขึ้น ทำให้เกิดการตอบสนองที่เรียกว่า secondary response (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 แสดง Model of clonal B lymphocyte selection, proliferation

ถ้าเป็น T lymphocyte ที่รับรู้แอนติเจนจากการนำเสนอของ APC ก็จะมี differentiation เช่นกันคือ CD_4^+ T lymphocyte จะเปลี่ยนไปเป็น memory T cells (รูปที่ 8)



รูปที่ 8 แสดงขั้นตอนการกระตุ้น CD_4^+ T-cell, $CD8^+$ T-cell และ B-cell

3. Effector phase เป็นระยะที่ลิมโฟซัยท์ที่ถูกกระตุ้นออกฤทธิ์กำจัดแอนติเจนในกรณีของ humoral immunity จะมีแอนติบอดีที่ทำหน้าที่เป็น effector molecule โดยจับกับแอนติเจนแล้วทำให้หมดฤทธิ์ (neutralization) หรือช่วยให้เกิดการกำจัดแอนติเจนได้ดีขึ้นโดยเสริมกระบวนการ phagocytosis หรือกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทำให้เกิดการสลายตัวของแอนติเจนที่เป็นจุลชีพ หรือเกิดการเกาะกลุ่ม, ตกตะกอนและถูกกำจัดออกโดย RE system ในส่วนของ cell-mediated immunity จะมี activated T_H cells และ cytotoxicT-cell (CTL) ทำหน้าที่เป็น effector cells โดยหลั่งไซโตไคน์เพื่อเสริมการจับกินจุลชีพในเซลล์ของแมคโครฟาจ และยังสามารถกระตุ้น T_H เองให้มีการเพิ่มจำนวนและแปรรูปถ้าเป็น CTL ก็จะสลายเซลล์ที่มีเชื้อโรคอยู่ข้างใน

จะเห็นได้ว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบ่งออกได้เป็น 2 แบบตามเซลล์ที่รับผิดชอบ คือ

1) Humoral –mediated immune response (HMIR)
2) Cell-mediated immune response (CMIR)

<u>Humoral mediated immune response</u>

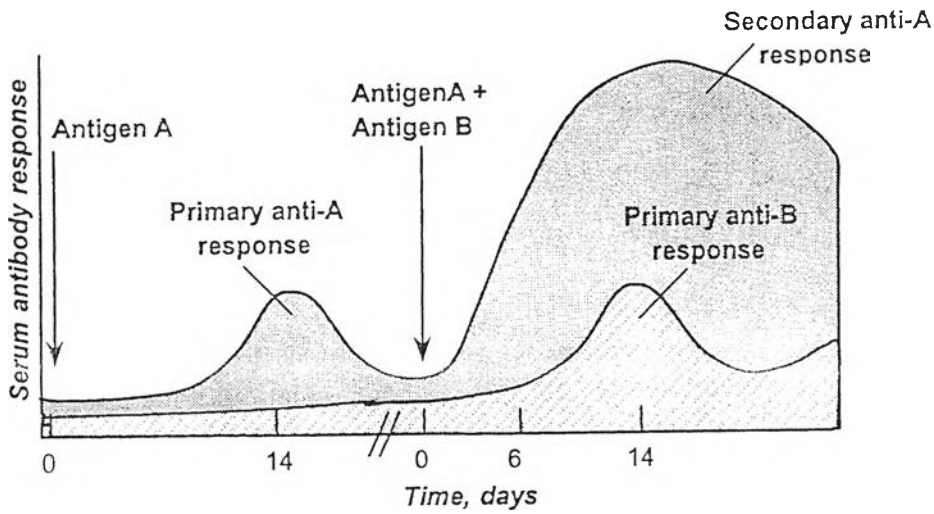
คือการสร้างแอนติบอดีโดยแอนติเจนจะเป็นตัวเลือกจับกับ B lymphocyte ที่มีตัวรับ (surface Ig) ที่จำเพาะ ทำให้เกิดสัญญาณกระตุ้นให้ B lymphocyte แบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ต่อมาเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นพลาสมาเซลล์ ซึ่งจะสร้างและหลั่งแอนติบอดีที่จำเพาะกับแอนติเจนนั้นออกมาในเลือดและสิ่งคัดหลั่ง ตามปกติ B lymphocyte ที่ถูกกระตุ้นนี้จะมีอายุสั้นเพียงไม่กี่วัน แต่จะมีบางส่วนที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีความจำ (memory B cells) ซึ่งจะมีอายุยืนยาวกว่าและจะเป็นเซลล์ที่จะตอบสนองต่อแอนติเจนนั้นๆ ได้เร็วขึ้น

ในกรณีที่ร่างกายได้รับแอนติเจนเป็นครั้งแรกระบบภูมิคุ้มกันจะต้องใช้เวลาในการกระตุ้นลิมโฟซัยท์ให้รับรู้และแบ่งตัวสร้างแอนติบอดีจนตรวจพบได้ในสัปดาห์ที่สอง เรียกว่า primary antibody response ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น IgM และจะอยู่ได้ระยะหนึ่งแล้วจะมีปริมาณลดลงระหว่างนี้ B lymphocyte บางตัวจะกลายเป็น memory B cell ถ้าร่างกายได้รับแอนติเจนตัวเดิมอีก จะมีการกระตุ้น memory B cell ให้แบ่งตัวและสร้างแอนติบอดีได้มากและรวดเร็วกว่าครั้งแรก เรียกว่า secondary antibody response ซึ่งจะอยู่ได้นานและมีประสิทธิภาพในการจับกับแอนติเจนได้เหนียวแน่นกว่าและเป็นชนิด IgG มากกว่า Ig M (รูปที่ 9) หลักการนี้นำไปใช้ในการฉีดวัคซีนหลายครั้ง เพื่อให้ร่ายกายสร้างแอนติบอดีที่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้นานหลายปี

<u>Cell-mediated immune response</u>

เป็นภูมิต้านทานผ่านเซลล์ โดยแอนติเจนเข้ามากระตุ้น T lymphocyte ด้วยการนำเสนอของ antigen presenting cell (APC) ให้กลายเป็น activated T lymphocyte ซึ่งแอนติเจนจะกระตุ้นทั้ง

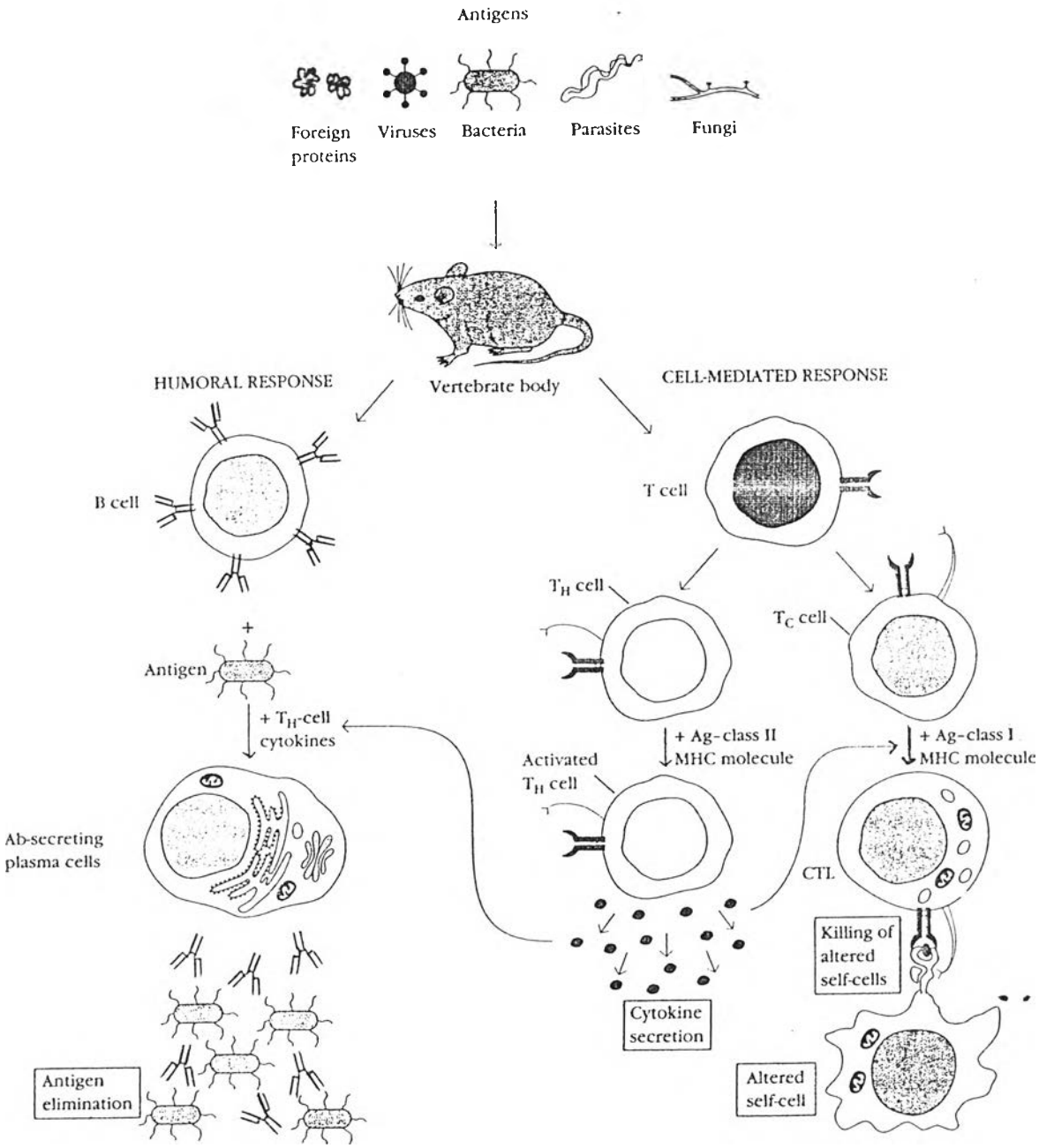
cytotoxic T cell (Tc) และ helper T cell (TH) แล้วแต่ว่าจะนำเสนอโดย MHC class I หรือ class II molecule activated T cell จะทำหน้าที่หลั่งไซโตไคน์ต่างๆ ไปกระตุ้นแมคโครฟาจทำให้จับกันเชื้อโรคได้ดีขึ้นและไซโตไคน์บางตัวจะไปกระตุ้น B cells ที่รับรู้แอนติเจนเดียวกันให้มีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงไปเป็น plasma cell ส่วน activated Tc ที่กลายเป็น cytotoxic T lymphocyte (CTL) จะทำหน้าที่สำคัญใน CMIR คือฆ่าเชื้อโรคที่อยู่ในเซลล์ ภูมิต้านทานชนิดนี้มีลักษณะเหมือนกับ HMIR คือมี primary และ secondary response เพราะ activated T cells สามารถเปลี่ยนเป็น memory T cell ได้เช่นกัน



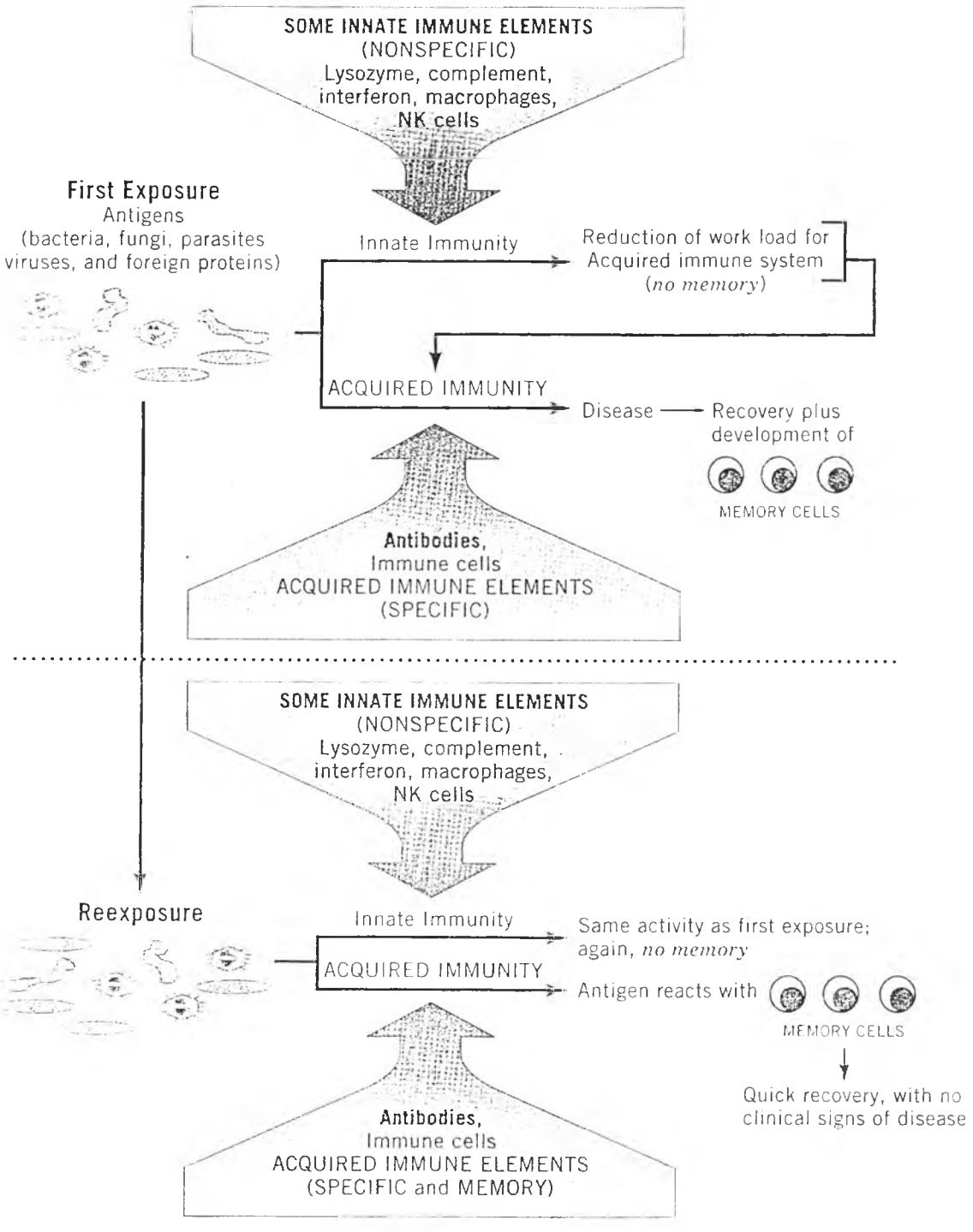
รูปที่ 9 ความแตกต่างระหว่าง primary และ secondary antibody response เมื่อได้รับแอนติเจน A ครั้งที่1 และ 2 และแอนติเจน B ครั้งที่ 1

ปฏิกิริยาตอบสนองที่ก่อให้เกิดภูมิต้านทานชนิดต่าง ๆ มีความเชื่อมโยงและสัมพันธ์กัน โดยมีลิมโฟซัยท์ และแมคโครฟาจเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการรับรู้และแสดงผลของปฏิกิริยาเราไม่สามารถแยก HMIR และ CMIR ออกจากกันโดยเด็ดขาด เพราะเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดี เช่น B cell ก็ทำหน้าที่เป็นเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจนให้ T cell ได้ หรือไซโตไคน์ที่หลั่งจาก activated Th จะไปกระตุ้น B cell ให้สร้างแอนติบอดี (รูปที่ 10)

นอกจากนี้ภูมิต้านทานโดยกำเนิดก็มีความเชื่อมโยงกับภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะนี้เช่นกัน เช่น ประสิทธิภาพการจับกินแบคทีเรียของฟาโกซัยท์ จะดีขึ้นถ้ามีแอนติบอดีไปจับกับแบคทีเรียหรือไซโตไคน์ซึ่งเป็นผลิตผลของ CMIR ไปกระตุ้นให้เกิด activated macrophage ทำให้ฆ่าแบคทีเรียได้ดีขึ้น และไซโตไคน์บางชนิด เช่นกลุ่มที่เป็น chemotactic factor จะทำให้เซลล์ต่างๆ มาชุมนุม และทำให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่มีการติดเชื้อ



<u>รูปที่ 10</u> แสดงการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของ HMIR และ CMIR หลังจากถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนและการหลั่งไซโตไคน์จาก Th cell จะช่วยกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีของ B cell



<u>รูปที่ 11</u> เป็นภาพสรุปการตอบสนองของระบบภูมิต้านทานของร่างกายหลังจากได้รับแอนติเจน

ที่กล่าวมาทั้งหมดเรียกว่าเป็นการสร้างภูมิคุ้มกันทางธรรมชาติ (natural immunity) [65] ซึ่งอาจเป็นสิ่งที่มีอยู่แล้วในร่างกายที่เรียกว่าภูมิต้านทานโดยกำเนิด (innate immunity) ได้แก่ กรดในกระเพาะอาหาร, น้ำย่อย, เยื่อบุผิว, ผิวหนัง, เม็ดเลือดขาว เป็นต้น หรือได้รับแอนติบอดีของแม่ผ่านรก (passive natural immunity) หรือเป็นภูมิคุ้มกันที่ได้จากการติดเชื้อโดยธรรมชาติ (active natural immunity) แบบหลังนี้จะมีภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงและอยู่ได้นานตลอดชีวิต แต่เนื่องจากวิธีนี้(ป่วยจะมีการติดเชื้อก่อน บางรายมีความความเจ็บป่วยรุนแรงอาจเสียชีวิต ดังนั้นจึงมีการคิดค้นวัคซีนขึ้นมา (artificial immunity) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว

วัคซีนแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1 active artificial immunization

ได้แก่ การให้วัคซีนเพื่อกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกัน

2 passive artificial immunization

ได้แก่ การให้แอนติบอดี หรือ sensitized T cell หรือ specific transfer factor ซึ่งอาจนำ มาจากคนที่เคยเป็นโรคแล้วมีระดับแอนติบอดีในเลือดสูง ๆ หรือฉีดวัคซีนให้อาสาสมัครหรือสัตว์ทดลองเพื่อให้สร้างแอนติบอดี

3 Immunopotentiators

ได้แก่ การให้ยาหรือสารเคมีบางอย่างซึ่งสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอให้มีความแข็งแรงมากขึ้น ตัวอย่างเช่น interleukin 2, interferon, thymic hormones เป็นต้น

ชนิดของวัคซีน

แบ่งตามลักษณะทางชีวภาพหรือเคมีชีวภาพ ดังนี้

1) Biological types of vaccine

1.1 Live attenuated vaccine

เป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อที่มีชีวิตอยู่แต่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์หรือทำให้ความรุนแรงลดลง ตัวอย่างเช่น BCG, mumps, measles, rubella, oral polio เป็นต้น

1.2 Killed vaccine

เป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อที่ตายแล้ว ตัวอย่างเช่น rabies, pertussis, influenza, parenteral cholera และ typhoid vaccine

1.3 Toxoid

เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วย toxin ของแบคทีเรียที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลงแล้ว เช่น tetanus, diphtheria toxoid

2) Biochemical types of vaccine

2.1 Intact microorganisms

เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยจุลชีพทั้งตัว ได้แก่วัคซีนที่ใช้กันอยู่ทั่วไปในปัจจุบันเป็นส่วนใหญ่

2.2 Component vaccine

เป็นวัคซีนที่นำส่วนที่สำคัญของจุลชีพที่เกี่ยวข้องกับภูมิต้านทานต่อจุลชีพนั้นๆ ทำให้ได้ภูมิต้านทานที่มีความจำเพาะมากขึ้น เนื่องจากการใช้จุลชีพทั้งตัวจะทำให้ได้แอนติเจนหลายอย่างทั้งที่จำเป็น และไม่จำเป็นในการสร้างภูมิคุ้มกัน เช่น surface antigen ของ hepatitis B virus

2.3 Subunit vaccines

เป็นการนำ polypeptide chain หรือ polysaccharide component ของจุลชีพมาทดสอบ immunogenicity และ protecitive efficacy ทำให้ได้ subunit ที่ดีที่สุดในการนำมาทำวัคซีน

2.4 Synthetic vaccines

เป็นการสังเคราะห์สายของ polypeptide chain โดยคาดหวังว่าจะได้วัคซีนที่มีความจำเพาะและความบริสุทธิ์สูง สามารถผลิตได้ครั้งละมาก ๆ และมีราคาถูก กำลังมีการศึกษา ค้นคว้าวัคซีนประเภทนี้ในโรค AIDS, malaria และ hepatitis

2.5 Recombinant vaccines

เป็นวัคซีนที่สร้างโดยการนำเฉพาะ genes หรือ DNA ของจุลชีพที่สร้างแอนติเจนที่มีความสำคัญในการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อจุลชีพนั้นมาสอดแทรกเข้าไปใน DNA ของเซลล์อื่น ๆ เช่น E. Coli, vaccina virus, yeast, insect หรือ mammalian cells โดยเซลล์เหล่านี้จะต้องแบ่งตัวได้เร็ว ดังนั้นจึงทำให้ DNA copies ของ vaccine antigens มีมากขึ้นด้วย ตัวอย่างเช่น recombinant hepatitis B vaccine ที่ทำในยีสต์ saccharomyces cerevisiae

2.6 Live recombinant vaccines

โดยการตัดต่อ genes ของจุลชีพที่ต้องการผลิตวัคซีนเข้ากับจุลชีพอื่นที่ฉีดเข้าสู่ร่างกายได้ เช่น วัคซีนต่าง ๆ หรือเชื้อโรคอื่นที่พอจะแบ่งตัวได้บ้าง โดยไม่ทำให้เกิดโรคหรือพยาธิสภาพขึ้น แต่เมื่อ live vector เหล่านี้แบ่งตัวในร่างกายจะทำให้มีการเพิ่มจำนวน copy ของ genes ที่สร้างวัคซีนที่ต้องการด้วยทำให้ไม่ต้องฉีดกระตุ้นบ่อยครั้ง

Adjuvants

คือ สารที่ผสมเข้าไปในวัคซีนเพื่อให้จุลชีพนั้นแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นในร่างกาย ทำให้กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น มักใส่ในวัคซีนตัวตายหรือ toxoid หรือ recombinant vaccine เช่น recombinant DNA hepatitis B vaccine (EngerixB®) ส่วนวัคซีนตัวเป็นซึ่งมีความสามารถในการแบ่งตัวดีอยู่แล้วจึงไม่จำเป็นต้องใส่สาร adjuvant สารที่นิยมใช้ส่วนใหญ่เป็น aluminum salt หรือ calcium salt

Vaccine immunogemicity

ความสามารถในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันอาจวัดได้จากการดูระดับแอนติบอดี (HMIR) หลังการรับวัคซีน หรือดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ (CMIR) ซึ่งอาจวัดได้จากการดู delayed type skin test response หรือการดู lymphocyte transformation หรือ Cytokine production เช่น IL-2 หรือการทำ lymphocytotoxicity test

การที่จะพิจารณาเลือกใช้ระดับแอนติบอดี (HMIR) หรือการดู CMIR response เพื่อเป็นการประเมิน vaccine immunogemicity นั้น ขึ้นอยู่กับว่าโรคนั้น ๆ ถูกร่างกายจำกัดโดยแอนติบอดี หรือ CMIR จุลชีพที่อาศัยในเซลล์ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดโดย CMIR เชื้อไวรัสแม้ว่าจะถูก CMIR กำจัดเป็นหลัก แต่พบว่าแอนติบอดีก็มีความสำคัญในการทำลายไวรัสเช่นกัน ดังนั้นในทางปฏิบัติจริง การวัดระดับแอนติบอดี ต่อ viral vaccine ก็มีความสำคัญและทำได้ง่ายกว่าการดูการตอบสนองทางCMIR

การวัดระดับแอนติบอดีโดยวิธี radioimmunoassay (RIA) มีความไวและความแม่นยำมากกว่าวิธี Enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA)

Vaccine efficacy

คือประสิทธิภาพของวัคซีนที่ทำให้บุคคลที่ได้รับวัคซีนนั้นไม่เป็นโรคน้อยกว่าคนที่ไม่ได้วัคซีน ดังนั้นความหมายจึงไม่เหมือนกับ vaccine immunogenicity เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายแม้ว่าจะมีแอนติบอดี หรือ CMIR เกิดขึ้นแต่ก็อาจเป็นโรคได้ ซึ่งอาจพบได้ในกรณีที่ฉีด hepatitis B vaccine แก่ผู้ป่วยไตวายฟอกเลือดบางคน แม้ว่าตรวจพบว่ามีแอนติบอดีเกิดขึ้นแต่ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้เป็นโรค hepatitis B น้อยลงกว่าคนที่ไม่ได้รับวัคซีนนี้เลย

การคำนวณหา vaccine efficacy อาจใช้สูตร

Protective efficacy reate (PER) หรือ Efficacy ratio

$$PER = \frac{(\text{อัตราการเป็นโรคในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน} - \text{อัตราการเป็นโรคในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน}) \times 100}{\text{อัตราการเป็นโรคในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน}}$$

$$\text{Efficacy ratio} = \frac{\text{อุบัติการในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน}}{\text{อุบัติการในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน}}$$

Routes and Sites of Vaccination

วัคซีนโดยทั่วไปจะให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เพราะมีการดูดซึมดี วัคซีนบางอย่างให้รับประทานหรือสูดหายใจเข้าทางจมูกเพื่อให้เกิดภูมิต้านทานเฉพาะที่ เช่น รับประทาน typhoid vaccine หรือการสูดดม influenza vaccine

การฉีดวัคซีนเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal) เป็นอีกทางหนึ่งที่เชื่อว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าทางอื่นเนื่องจาก

- ชั้นผิวหนังซึ่งมีลักษณะ dense จึงช่วยดักจับวัคซีนไว้ได้นานขึ้น ไม่ซึมเข้ากระแสโลหิตเร็วเกินไป (depct effect) ทำให้มีโอกาสสัมผัสกับเซลล์ต่างๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้นานขึ้นและมากขึ้น
- ในชั้นผิวหนังมีเซลล์สำคัญ ซึ่งทำหน้าที่เสนอแอนติเจนที่ดี เรียกว่า Antigen presenting cell (Langerhan's cell) และมี lymphocyte อยู่เป็นจำนวนมากจึงสามารถรับรู้แอนติเจนได้ดี
- เซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน (Antigen presenting cell) จะนำแอนติเจนเข้าไปกระตุ้นลิมโฟไซท์ในต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง ซึ่งแตกต่างจากการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามที่ถูกส่งต่อไปยังม้าม

- การฉีดเข้าชั้นผิวหนังจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด CMIR ได้ดีกว่าการฉีดเข้ากล้ามหรือใต้ผิวหนัง

นอกจากนี้การฉีดเข้าชั้นผิวหนังยังสามารถประหยัดปริมาณวัคซีนที่ใช้ลงได้มากกว่าการฉีดวัคซีนเข้าชั้นกล้ามเนื้อแต่อย่างไรก็ตามการฉีดเข้าชั้นผิวหนังต้องมีความระมัดระวัง โดยต้องฉีดให้เข้าชั้นนี้จริง ถ้าฉีดพลาดเข้าชั้นใต้ผิวหนังจะทำให้ประสิทธิภาพลดลง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนที่มี adjuvant ผสมอยู่ด้วย เช่น hepatitis B vaccine อาจทำให้เกิดตุ่มนูนแข็งสีคล้ำซึ่งเป็นชั่วคราวก็ได้

ตำแหน่งที่ใช้ฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อคือบริเวณต้นแขน การฉีดเข้าบริเวณสะโพก อาจพลาดเข้าไขมันได้ ทำให้การดูดซึมไม่ดี สำหรับการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง อาจฉีดที่บริเวณต้นแขนหรือหน้าขาก็ได้ เพื่อให้มีการกระตุ้นที่มีต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และขาหนีบตามลำดับ

Passive Immunization

เป็นการฉีด gamma globulin แก่ผู้ที่สัมผัสโรคโดยที่ยังไม่เคยรับวัคซีนเนื่องจากการฉีดวัคซีนต้องอาศัยเวลาในการสร้างภูมิคุ้มกันประมาณ 1-2 สัปดาห์ ซึ่งอาจจะไม่ทันการ gamma globulins ที่ใช้ในการป้องกันโรคมี 2 ชนิดคือ

1. Polyspecific gamma globulins

ได้มาจาก plasma หรือ placental blood ของคนตั้งแต่ 1,000 คนขึ้นไปมารวมกันเพื่อให้ได้ antibody activities ต่อเชื้อโรคหลาย ๆ อย่าง ซึ่งตั้งสมมติฐานว่า donors เหล่านี้เคย รับวัคซีนหรือติดเชื้อต่าง ๆ มาก่อน เช่น การฉีดป้องกัน hepatitis A , measles, german measles เป็นต้น

2. Specific **หรือ** hyperimmune gamma globulins

ได้มาจากการฉีดวัคซีนกระตุ้นอาสาสมัคร หรือบุคคลที่ติดเชื้อเองตามธรรมชาติ แล้วนำพลาสมาที่มีแอนติบอดีขนาดสูงต่อเชื้อนั้น ๆ มาให้แก่ผู้ป่วย ตัวอย่างของ gamma globulin ชนิดนี้คือ rebies immunoglobulin, hepatitis immunoglobulin, cytomegalovirus immunoglobulin, และ varicella zoster immunoglobulin เป็นต้น นอกจากนี้อาจเตรียมจากม้าได้อีก แต่มีโอกาสแพ้ได้มากกว่าการเตรียมจากคน

ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน

เกิดขึ้นได้ในบางราย ความรุนแรงมีได้ตั้งแต่เล็กน้อย เช่น เจ็บ ไข้ ปวด บวม แดง จนถึงขั้นรุนแรงเกิดผื่นลมพิษ, หอบหืด, serum sickness หรือ systemic anaphylaxis ได้

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันส่วนต่างๆ ในโรคไตวายเรื้อรัง [66]

ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังพบว่ามีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันได้ทุกๆ ส่วนได้แก่ Phagocytosis, HMIR, CMIR, Complement system, cytokine production และ natural killer cell

1. Phagocytosis

ซึ่งเป็นขบวนการสำคัญในการทำลายเชื้อโรคโดย ingestion และ killing ของ PMN พบว่าเมื่อ CCr น้อยกว่า 15 มล./นาที ประสิทธิภาพของ phagocytosis จะลดลง มีความผิดปกติในหน้าที่ของ PMN หลายขั้นตอนตั้งแต่ adherence, chemotaxis, phagocytosis,และ bacterial killing

2. Humoral-mediated immune response (HMIR)

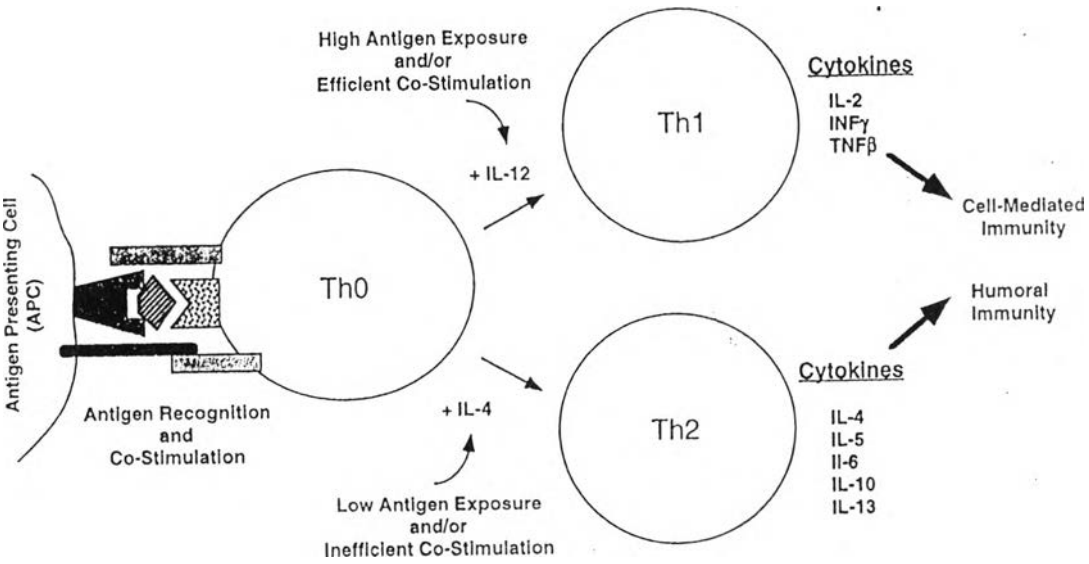
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีระดับของ B lymphocyte ต่ำ มีความผิดปกติในการสร้างภูมิต้านทาน (Antibody) มีการตอบสนองหลังการกระตุ้นด้วยแอนติเจนต่างๆ น้อยกว่าปกติ ระดับแอนติบอดีที่ได้จะต่ำด้วย ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนคือการฉีดวัคซีนแบบ active immunization ด้วย hepatitis B vaccine ต้องใช้ปริมาณแอนติเจน (dose ของวัคซีน) สูงกว่าปกติ จึงจะสามารถกระตุ้นให้สร้างภูมิต้านทานได้ และภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นคงอยู่ไม่นาน ทำให้ต้องฉีดกระตุ้นบ่อยกว่าในคนปกติ มีหลักฐานพบว่า B lymphocyte ในผู้ป่วยไตวายอยู่ในสภาพที่ถูกกระตุ้น (activated state) แต่การสร้างภูมิต้านทานกลับลดลง เชื่อว่าความผิดปกตินี้เกิดจาก uremic toxin ซึ่งทำให้ตัวเชื่อมโยงระหว่าง T lymphocyte, cytokine และ B lymphocyte ผิดปกติ จึงทำให้ไม่สามารถสร้างแอนติบอดีได้ดีหลังถูกแอนติเจนกระตุ้น พ.ศ. 2535 Vincenzo F. และคณะ[67]ได้ทำการศึกษาการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำให้การฟอกเลือด พบว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน มีระดับ $CD4^+$ lymphocyte ต่ำกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. Cell-mediated immune response (CMIR)

CMIR เป็นความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ T lymphocyte พบว่าในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีภาวะ Cutaneous anergy, การอยู่รอดของกราฟท์ยาวนานขึ้น (prolong graft survival), เพิ่มอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส และหลังติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีโอกาสเกิดเป็นพาหะของโรคอย่างเรื้อรังสูงขึ้น, พบการติดเชื้อภายในเซลล์และมะเร็งมากขึ้น

ระดับของ T cell มีค่าลดลงทั้ง CD4 helper cell และ CD8 suppressor cel อัตราส่วนCD4 ต่อCD8 จึงไม่เปลี่ยนแปลง แต่suppressor activity เพิ่มขึ้น (CD4 T helper cell แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ Th1 cell เป็นเซลล์ที่ผลิต Interleukin-2 (IL-2) และ Interferon-γ (γ-IFN) มีหน้าที่เกี่ยวกับ

delayed type hypersensitivity และ Th-2 Cell เป็นเซลล์ที่ผลิต IL-4, IL-5 และ IL-10 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ humoral immunity (รูปที่ 12)



รูปที่ 12 แสดงชนิด ,ไซโตไคน์ของ T helper cell subsets

นอกจากมีความผิดปกติของปริมาณจำนวนของ T cell แล้ว พบว่าหน้าที่ของ T cell ผิดปกติด้วย เช่น มีการลดลงของการตอบสนองในการแบ่งตัวต่อ pathogen, T cell-dependent B cell differentiation

ปริมาณ TCR1/CD3 receptor ที่ผิวของ CD4- T lymphocyte ต่ำกว่าปกติ, ปริมาณของ ICAM-1 ซึ่งเป็น adhesive molecule ที่ผิวของ cell ลดลง ทำให้การยึดเกาะของ CD4-T lymphocyte ด้วย extracellular matrix protein ลดลง

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมี T lymphocyte ที่อยู่ในสภาพที่ถูกกระตุ้น มีตัวรับ IL-2 receptor หรือ CD25 ที่ผิวของเซลล์จำนวนมากผิดปกติ และมีการหลุดลอกของตัวรับนี้จากผิวของเซลล์เข้าสู่ในเลือด เชื่อว่าปฏิกิริยาระหว่าง IL-2 กับ IL-2 receptor และ monocyte dependent stimulation ใน ขั้นตอนของ Antigen presentation มีความผิดปกติ

4. **ระบบคอมพลีเมนต์**

มักพบในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ทำ chronic hemodialysis เนื่องจากมีปฏิกิริยาระหว่างเลือดและเมมเบรนที่เป็นตัวกรองของ dialyzer เกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์พบว่ามี C5a และ C3a สูงขึ้น รวมทั้ง C5b-9 ก็สูงขึ้นด้วย ซึ่งคอมพลีเมนต์จะกระตุ้นการสร้าง reactive oxygen species ใน PMN และกระตุ้นการสร้าง IL-1 ใน monocyte การใช้ Biocompatible membrane จะลดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้

5. Cytokine production

5.1Interleukin 1 (IL-1) มีระดับสูงขึ้น อาจเกิดจาก uremic toxin กระตุ้น monocyte ให้อยู่ใน activation state และมีการหลั่ง IL-1 มากขึ้นอีก นอกจากนี้ยังมี Cytokine อื่นๆ ที่หลั่งออกมามากขึ้น เช่น Tumor necrotic factor (TNF) ตามปกติ Cytokine ต่างๆ นี้จะทำให้ระบบภูมิต้านทานของร่างกายทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจะมีผลตรงข้าม คือ มีภูมิต้านทานบกพร่อง มีผู้อธิบายว่าอาจเป็นจากการที่มีความอ่อนล้าของ monocyte เนื่องจากถูกกระตุ้นอยู่เรื่อยๆ และซ้ำซาก เมื่อมีภาวะติดเชื้อจริงจึงไร้ประสิทธิภาพ ในขณะเดียวกันพบ IL-1 receptor antagonist ในเลือดสูงขึ้นด้วยซึ่งมีหน้าที่แย่งจับกับ IL-1 receptor เพื่อลดการกระตุ้นจาก IL-1

5.2Interleukin –2 (IL-2) พบว่าระดับ serum ของ IL-2 จะลดลงแต่ IL-2 receptor ที่ผิวของ T lymphocyte มากขึ้น IL-2 receptor ที่เพิ่มขึ้นนี้ทำให้ T lymphocyte ตอบสนองต่อการกระตุ้นของ phytohemagglutinin ลดลงซึ่งเป็นผลจาก uremic toxin ผลลัพธ์สุดท้ายคือ IL-2 activity ลดลง

6. Natural Killer Cell (NKCell)

NK cell มีหน้าที่สำคัญในการกำจัด malignant cell และ virus-infected cell เชื่อว่า NK cell น่าจะมีจำนวนลดลงและหน้าที่ในการทำลายลดลง เนื่องจากมีหลักฐานว่าพบอุบัติการของโรคมะเร็งสูงขึ้น แต่บางรายงานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตไม่พบว่ามีจำนวนของ NK cell ลดลง [68]

กลไกการเกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง[66]

สาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเป็นหลัก คือ uremic toxin นอกจากนี้ยังมีปัจจัยร่วมอื่นๆ อีกหลายประการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่โรคพื้นฐานเดิม เช่น เบาหวาน. โรคมะเร็ง เป็นต้น, ภาวะทุพโภชนาการซึ่งพบได้บ่อยในทุกระยะของโรค แม้ว่าจะได้รับการล้างไตแล้วก็ตาม, ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซัม เช่น iron overload, การได้รับยาบางอย่างที่มีผลกดภูมิต้านทาน นอกจากนี้การล้างไตทั้งวิธีฟอกเลือด (Hemodialysis) หรือการล้างไตทางหน้าท้อง (CAPD) ล้วนแล้วแต่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อทั้งสิ้น เช่น vascular access infection ในกลุ่มผู้ป่วยที่ฟอกเลือด, exit site infection หรือ tunnel infection ของสาย Tenckhoff's catheter, peritionitis ในกลุ่มที่ล้างไตทางหน้าท้อง

1) Uremic toxin

แบ่งเป็น 3 ประเภทตามขนาดน้ำหนักโมเลกุล คือ

1. low molecular toxin มีน้ำหนักโมเลกุลไม่เกิน 300 ดาลตัน ได้แก่ urea, creatinine, uric acid, phosphate, P-cresol, spermidine, guanidino compound เป็นต้น
2. middle molecular toxin มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 300-15,000ดาลตัน ได้แก่ parathyroid hormone, β2- microglobulin เป็นต้น
3. high molecular toxin มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า 15,000 ดาลตัน ได้แก่ myoglobin, granulocyte inhibitory protein uremic toxin

มีรายงานต่างๆ ที่แสดงถึงผลของ uremic toxin ในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังว่ามีผลต่อประสิทธิภาพในการทำงานของเม็ดเลือดขาวในด้านการทำลายเชื้อโรค [69]

- Urea มีผู้ทดลองเลี้ยง monocyte ในสารที่มีความเข้มข้นของ urea สูงคล้ายในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ามีการยับยั้งการสร้างสาร superoxide ใน monocyte ได้
- Phosphate มีรายงานว่าระดับ phosphate ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ phagocytosis ของเม็ดเลือดขาว โดยพบว่าระดับ phosphate ในเลือดที่สูงยิ่งทำให้ phagocytic activity ลดลง
- Phenol และ Phenolic acid มีฤทธิ์ยับยั้ง idonation activity ของ myeloperoxidase, glucose utilization ในเม็ดเลือดขาว
- P-cresol มีฤทธิ์กดการทำงานของ whole blood respiratory burst ของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil

- Polyamine, spermine และ spermidine มีฤทธิ์กดการเคลื่อนที่ของ neutrophil
- Guanidino compounds มีผลต่อการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นของ B Cell และมีผลต่อ helper T Cell ด้วย
- Granulocyte inhibitory protein I, II (GIP) มีคุณสมบัติยับยั้ง degranulation
- Immunoglobulin light chains มีคุณสมบัติยับยั้ง glucose uptake และ chemotaxis ทำให้ประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อโรคของ PMN ลดลง
- Parathyroid hormone (PTH) ทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับ phagocytosis, chemiluminescene production ของ neutrophil โดย PTH จะเพิ่ม cytosolic calcium ทำให้ไมโตคอนเดรีย ทำงานผิดปกติและลดการสร้าง ATP นอกจากนี้มีรายงานว่าการตัดต่อมพาราไธรอยด์ (Parathyroidectomy) สามารถแก้ไขความผิดปกติของ T Cell ได้ด้วย

2) ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition)

ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังพบปัญหาทุโภชนาการได้บ่อย โดยมีสาเหตุ ดังนี้

- เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนจากภาวะ uremia ทำให้รับประทานไม่เพียงพอทั้งจำนวนพลังงานและปริมาณโปรตีน
- มีการสูญเสียกรดอะมิโนทางน้ำยาล้างไต ในผู้ป่วยที่เข้ารับการล้างไต
- มีกลุ่มอาการ gastroparesis เนื่องจากมีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติในภาวะ uremia โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย
- ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้องการใส่น้ำยาล้างไต ทำให้เกิดอาการรับประทานอาหารได้ลดลง
- มีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซัมของโปรตีน เช่น ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) ทำให้มีการนำโปรตีนในกล้ามเนื้อมาใช้มากขึ้น, มีสารที่ยับยั้งฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin antagonist) ในการทำให้เกิด anabolism ของร่างกาย, ในผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยวิธีฟอกเลือด จะเกิดปฏิกิริยา Blood-membrane reaction (ระหว่างเลือดกับ dialyzer membrane) เกิด inflammatory mediator ทำให้เกิด proteolysis ขึ้น

ผลของภาวะ protein – calory malnutrition ทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบภูมิคุ้มกันโดยทำให้เกิด thymic atrophy, มีการลดลงของ small lymphocyte และพบ poorly formed Hassall 's

corpuscle, peripheral และ visceral lymph node atrophy มีการลดจำนวนและขนาดของ follicle และ cell ใน paracortical area ความผิดปกตินี้จะเกิดกับ T cell มากกว่า B cell

นอกจากมีการขาดโปรตีนและพลังงานแล้ว พบว่ายังมีการขาด vitamin และ trace elements ด้วย เช่น การขาด folic acid ทำให้เกิดความบกพร่องใน HMIR , การขาดธาตุสังกะสีและวิตามินซี ทำให้เกิดความบกพร่องใน CMIR, การขาด pyridoxine ทำให้ monocyte และ macrophage ทำงานลดลง

3) Renal anemia

ภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเกิดจากการขาด Erythropoietin เป็นหลัก เมื่อเกิดภาวะซีดจะมีผลทำให้ปริมาณออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและเซลล์ต่างๆ ลดลง ระบบภูมิต้านทานของร่างกายได้รับผลกระทบด้วย มีการศึกษาพบว่า neutrophil มีเมตาบอลิซัมผิดปกติ มีการใช้น้ำตาลในเซลล์ต่ำลง, phagocytosis และการทำลายเชื้อโรคลดประสิทธิภาพลดลง การแก้ไขภาวะซีดด้วย rHu EPO (recombinant human erythropoietin) ทำให้การทำงานของ neutrophil ดีขึ้น [70] กลไกอาจจากการแก้ไขภาวะซีด หรือ rHu EPO มีผลกระตุ้นภูมิต้านทานให้ดีโดยตัวเอง นอกจากนี้ยังทำให้การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน การสร้างและหลั่ง cytokine และ immunoglobulin ดีขึ้นด้วย

4) Iron overload

การให้ธาตุเหล็กมากเกินความจำเป็นและการรับเลือดทำให้ร่างกายมีการสะสมเหล็กมากผิดปกติ ทำให้เกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซัมของเหล็ก ตรวจพบว่ามีระดับ ferritin ในเลือดสูงผิดปกติ ภาวะ iron overload นี้ทำให้ประสิทธิภาพของ phagocytosis และ killing activity ของ PMN ลดลง พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับของ ferritin ในเลือดมากกว่า 1,000 ไมโครกรัม/ลิตร จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในเลือดสูงเป็น 3 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับของ ferritin น้อยกว่าระดับดังกล่าว

เหล็กเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเติบโตของแบคทีเรียและทำให้เกิดความผิดปกติของ phagocytosis ทำให้มีการสร้าง H_2 O_2 ลดลงเนื่องจากถูกเปลี่ยนเป็น H_2O มีการยับยั้งเอนซัมย์ myeloperoxidase ทำให้การตอบสนองต่อ phagocytosis ลดลง และยังมีผลให้เกิดการสร้างอนุพันธ์ออกซิเจนอิสระ (O_2 free radical) มากขึ้น ซึ่งมีพิษต่อเซลล์ของตัวเอง

เพื่อลดอุบัติการณ์ของภาวะเหล็กเกิน ควรหลีกเลี่ยงการให้เลือด การรับประทานธาตุเหล็กเกินความจำเป็น ควรใช้rHu EPO เมื่อผู้ป่วยซีดจากภาวะไตวายเรื้อรัง การใช้ deferoxamine ซึ่งเป็นยาที่จับเหล็ก (iron chelator) จะช่วยลดภาวะเหล็กเกินได้ แต่ต้องระวังผลที่ตามมาจากการใช้ยานี้ คือ การติดเชื้อ mucormycosis เพิ่มขึ้น

5) increased cytosolic calcium

ภาวะ secondary hyperparathyroidism จากโรคไตวายเรื้อรังทำให้มีการเพิ่มของ cytosolic calcium และลด glucose uptakeในเซลล์ของpancreatic islet cell, thymocyte, cardiac myocyte, hepatic cell, adipocyte, kidney cell และ osteoblast การเพิ่มขึ้นของ intracellular Ca^{2+} จะทำให้มีการลดลงของ ATP-ase activity, มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ phospholipid ของเซลล์เมมเบรนซึ่งมีผลต่อ membrane fluidity, permeability ต่อไอออน, มีการยับยั้ง mitochondrial oxidation และลดการสร้าง ATP

การควบคุมไม่ให้ระดับ PTH สูง โดยการให้ 1,25 dihydroxy vitamin-D_3 หรือการให้ Calcium channel blocker หรือการผ่าตัด Parathyroidectomy สามารถแก้ไขหน้าที่ของ PMN ที่ผิดปกติให้ดีขึ้น [71]

6) Drugs

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังบางรายอาจได้รับยาบางอย่างซึ่งมีผลทำให้ภูมิคุ้มกันแย่ลง เช่น steroid, ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและลบ, ยาจับเหล็ก ได้แก่ deferoxamine โดยยานี้จะทำให้เชื้อราตระกูล Rhizopus เจริญเติบโต เนื่องจากยาจับกับเหล็กกลายเป็น deferoxamine-iron complex ซึ่งเป็นสารประกอบที่ Rhizopus ใช้เป็นอาหาร การที่มีภาวะไตวายทำให้ร่างกายขับสารนี้ได้ลดลง จึงมีเหลือตกค้างอยู่ในร่างกายนานกว่าปกติ Rhizopus จึงนำสารนี้ไปใช้เป็นอาหารได้อย่างสมบูรณ์

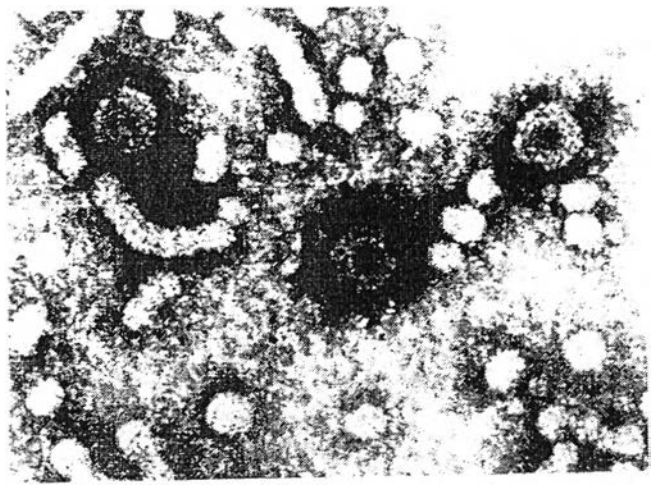
สรุป ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง จะมีความผิดปกติเกิดขึ้นในระบบต่าง ๆ มากมาย รวมทั้งระบบภูมิคุ้มกันซึ่งเกิดความผิดปกติได้ทุกขั้นตอน อันเป็นผลมาจากสาเหตุหลัก คือ ภาวะยูรีเมีย , ขาดสารอาหาร เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดเชื้อโรคต่าง ๆ และเกิดความรุนแรงได้มากขึ้น ความสำคัญประการหนึ่งที่จะลดการติดเชื้อลงได้คือการป้องกันการติดเชื้อ เช่นหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ หรือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโดยการให้วัคซีน ซึ่งพบว่าต้องให้ปริมาณและจำนวนครั้งมากกว่าคนปกติจึงจะทำให้มีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนได้ จึงนับได้ว่าความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นนี้เป็นปัญหาสำคัญที่ควรให้ความสนใจและหาวิธีการแก้ไขให้ดีขึ้นต่อไป

ไวรัสตับอักเสบ บี (Hepatitis B)

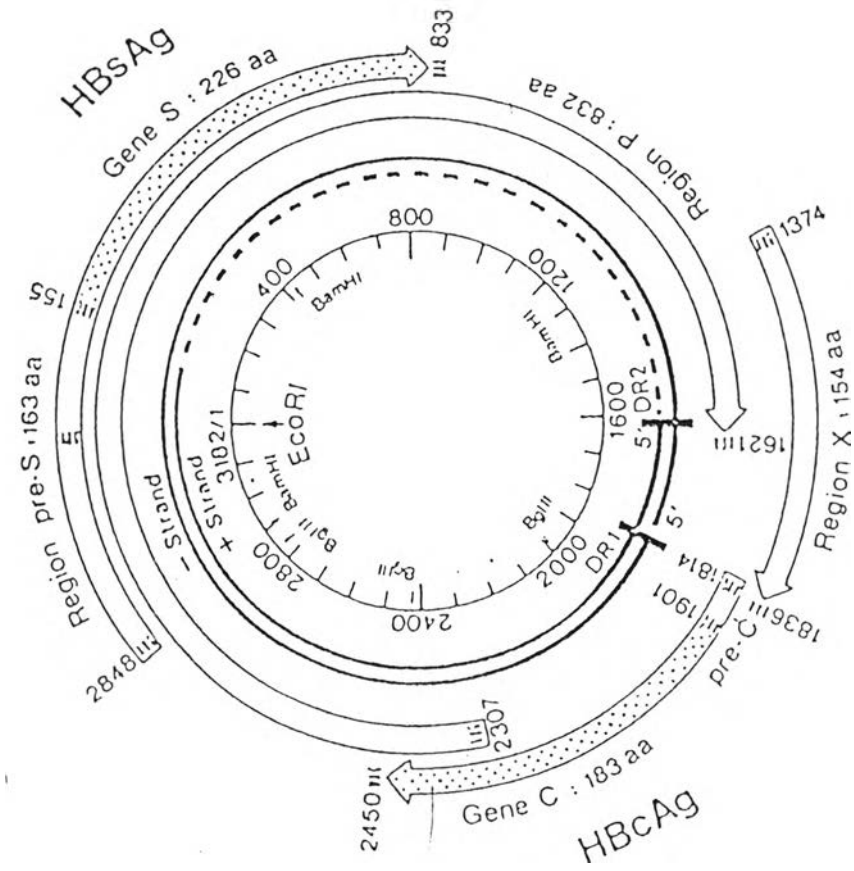
โครงสร้างไวรัสตับอักเสบ บี
ระบาดวิทยา,อุบัติการณ์และการติดต่อ
ธรรมชาติของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี
การตรวจทางห้องปฏิบัติการเซโรวิทยาเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี
วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบ บี

โครงสร้างของไวรัสตับอักเสบ บี[72-76]

ไวรัสตับอักเสบ บี เป็น DNA ไวรัสขนาดเล็ก ที่มีขนาด 43 นาโนเมตร มีทั้งชนิดกลมและแท่ง (รูปที่ 13) ประกอบไปด้วยเปลือกชั้นนอกเรียกว่า HBsAg ตรงกลางเป็นตัวไวรัสเรียกว่า HBcAg และ HBeAg ภายในแกนกลางประกอบไปด้วย double stranded DNA , HBV specific polymerase (รูปที่ 14)



รูปที่ 13 ภาพถ่ายจากกล้องอิเลคตรอนแสดงไวรัสตับอักเสบ บี (ขยาย 132,000 เท่า)



รูปที่ 14 แสดงโครงสร้างของไวรัสตับอักเสบ บี

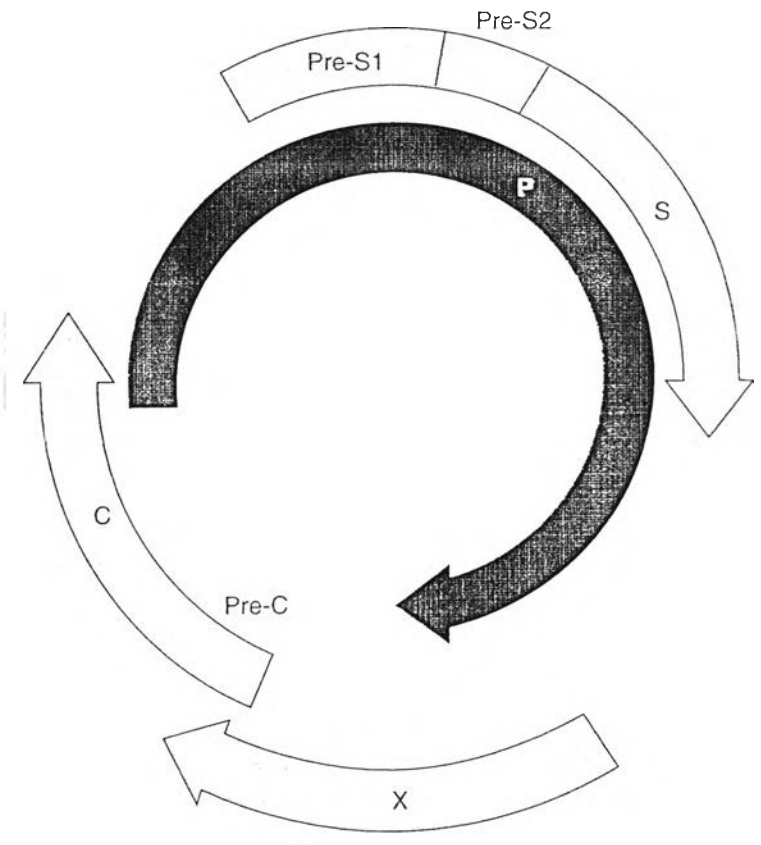
double stranded DNA ของไวรัสนีมี 2 ประเภท คือ long stranded (-) มีความยาวประมาณ 3,200 nucleotides และ short stranded (+) มีความยาวเฉลี่ยร้อยละ 50-70 ของ long stranded (-)

long stranded (-) transcript จะประกอบไปด้วย 4 open reading frames (ในขณะที่ short stranded (+) transcript จะไม่มีส่วนของ open reading frames) จุดเริ่มต้นในการอ่าน code การสร้างโปรตีนมี codon เริ่มต้นเป็น AUG บน messenger RNA โปรตีนที่ถูกสร้างแบ่งได้เป็น 4 ส่วนตาม open reading frames คือ S, C, X, และ P ทั้ 4 ส่วนจะมีส่วนที่ซ้อนกันอยู่โดยเฉพาะส่วน P จะอยู่ซ้อนกับส่วนที่เหลือ (รูปที่ 15)

-**ส่วน** S จะสร้างโปรตีนสำหรับเปลือกผิวไวรัส ส่วนนี้ประกอบด้วย S , PreS2 และ PreS1 genes ส่วน S และ PreS2 จะมีความยาวที่แน่นอนในแต่ละ subtype ของไวรัส ส่วนของ PreS1 จะแตกต่างกันไปตามชนิดของ subtype ส่วน PreS1 จะเริ่มต้นในตำแหน่ง nucleotide ที่ 2,854 , PreS2 เริ่มต้นที่ 3,211 และ S เริ่มต้นที่ 155 ไปสิ้นสุดในตำแหน่ง 832

HBs subtypes จะมี antigen ร่วมหรือ determinant เป็น a และมี subtypes determinant เป็น y และ d และ w หรือ r ในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็น ad ประเทศทางตะวันตกเป็น ay แต่วัคซีนที่ผลิตจาก ay subtype สามารถป้องกันการติดเชื้อชนิด ad ได้ไม่แตกต่างกัน

HBs โปรตีนประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 226 ตัว ส่วน d determinant ในตำแหน่งที่ 122 เป็น lysine ในขณะที่ y determinant เป็น arginine



<u>รูปที่ 15</u> แสดงโครงสร้างเฉพาะโปรตีน S, C, X และ P ของไวรัสตับอักเสบ บี

-**ส่วน** C gene ทำหน้าที่สร้างโปรตีน core (HBc) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 183 หรือ 185 ตัว ขึ้นอยู่กับ genotype ของไวรัส ใน open reading frames ของ gene C จะประกอบไปด้วย 212 หรือ 214 codons, HBc มี codon แรกเป็น AUG ในตำแหน่งที่ 29 เป็นต้นไป ส่วนที่อยู่ก่อน AUG (codonที่ 29) ขึ้นมาเป็นส่วนที่เรียกว่า precore จะเป็นส่วนที่สร้าง hydrophobic polypeptide ที่เรียกว่า HBeAg และเป็นส่วนที่ช่วยให้ส่วนของ core ติดอยู่กับส่วนเปลือกไวรัส

-**ส่วน** P จะเป็นตัวสร้าง DNA polymerase ทำหน้าที่เกี่ยวกับ reverse transcriptase activity

-**ส่วน** X เป็นส่วน code ที่สร้าง polypeptide ที่มีขนาด 145-154 amino acid เชื่อว่า HBxAg มีบทบาทสำคัญในการควบคุม gene expression และควบคุมการแบ่งตัวของไวรัส นอกจากนี้ อาจจะมีส่วนเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด hepatocellular carcinoma ได้

พยาธิกำเนิดของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี เชื่อว่ามีกลไกหลัก คือ immune – mediated และสามารถทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้โดยตรง

ระบาดวิทยา,อุบัติการณ์และทางติดต่อของเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บีพบได้ทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในแถบ Southeast Asia , China ,Africa เป็นต้น การติดเชื้อพบได้บ่อยในกลุ่มอายุ 15-30 ปี ในแง่ของระบาดวิทยาแบ่ง HBsAg ออกเป็นชนิดย่อย โดยมีส่วนร่วมของ HBsAg คือ "a" และมีส่วนแสดงที่แตกต่างกันออกไปอีก 2 ชนิดคือ "d" หรือ "y" และ "w" หรือ "r" ดังนั้น จึงมี adw, adr, ayw และ ayr subtype ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบเป็น ay ประมาณร้อยละ 85 และ ad ประมาณร้อยละ 15 ส่วนประเทศทางตะวันออกไกล รวมประเทศไทยส่วนใหญ่เป็น ad

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อแตกต่างกันไปในแต่ละส่วนของโลก (ตารางที่ 8)

เชื้อไวรัสตับอักเสบ บี สามารถติดต่อผ่านทางเลือด, น้ำเหลือง, สารคัดหลั่งต่าง ๆ และจากมารดาสู่ลูก ตัวอย่างเช่น

- perinatal or vertical route

  เป็นทางติดต่อที่สำคัญและบ่อยที่สุดในบริเวณที่มีพาหะของ HBV สูง รวมทั้งประเทศไทย บุตรที่คลอดจากมารดาที่มี HBsAg และ HBeAg positive จะมีโอกาสติดเชื้อ HBV ได้ถึงร้อยละ 90

ตารางที่ 8 แสดงอุบัติการณ์ของ HBV infection ตามสภาพพื้นที่

	Endemic status		
	Low	Intermidiate	High
Prevalence :			
Chronic infection[a]	<2%	2-7%	8-15%
Total infection[b]	<2%	20-60%	>60%
	North America	Eastern Europe	Southeast Asia
	Western Europe	Southern Europe	China
	Australia	Former Soviet Union	Philippines
	New Zealand	Central Asia	Indonesia
	South America	Japan	Middle east Africa
	[Southern]	Israel	Amazon Blasin
		South America	Pacific islands
		[Northern]	Arctic [Eskimo]

a chronic infection refers to the percentage of population who have been HBsAg positive > 6 months

b total infection refers to the percentage of population infected with HBV at sometime in their lives, including those who do not progress to chronic infection

- sexual transmission

  sexual partners ของคนที่มี HBV infection ร้อยละ 16-40 จะมีโอกาสติดเชื้อ HBV การสัมผัส กอด หรือ จูบ ถ้าไม่มี blood to blood หรือ salivary to blood contact ยังไม่พบหลักฐานว่าจะทำให้มีการติดต่อ

- blood to blood products transfusion

  ไม่ใช่ทางติดเชื้อหลักเนื่องจากมีการตรวจหา HBV virus ก่อนที่จะนำเลือดมาให้ผู้รับ

- needle stick and other open wound injuries

โดยได้รับเชื้อที่ปะปนมากับเข็ม เช่น กลุ่มฉีดยาเสพติดเข้าเส้น , บุคคลากรที่ถูกเข็มตำ หรือ ติดเข้ามาทางบาดแผล

- tattooing / manicures

  จากการสักผิวหนัง หรือเจาะหู

- renal dialysis

  เนื่องจากมีการ expose blood กับเครื่องมือหรืออุปกาณ์ต่าง ๆ ในขบวนการฟอกเลือด

- breast feeding

  ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่ามีการติดต่อผ่านทางน้ำนม

ใน endemic area ที่มี high prevalence ของ HBV การได้รับเชื้อมักเกิดในช่วง childhood ซึ่งอาจเป็น prenatal (mother to child หรือ child to child) ในบริเวณที่มี intermediate prevalence จะมีการติดเชื้อใน older children, adolescents และ adult ส่วนใน low prevalence area การติดเชื้อ HBV จะเกิดในกลุ่มที่มี high risk lifestyles เช่น intravenous drug abuse

ธรรมชาติของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี

ประมาณมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ที่มีอาการเอ็นซัมย์ของตับจะลดลงสู่ระดับปกติภายใน 10 สัปดาห์ หลังจาก onset ของโรค ประมาณร้อยละ 5-10 จะมีการดำเนินโรคเป็นชนิดเรื้อรัง ซึ่งขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น

-อายุน้อยกว่า จะมีโอกาสเกิด chronic infection มากกว่า ดังนี้ ทารกประมาณร้อยละ 90 , เด็กประมาณร้อยละ 30-40, และผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ5-10

-ภาวะทางภูมิคุ้มกัน เช่น ในผู้ป่วยที่เป็น immunocompromised host รวมทั้งผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง จะมีโอกาสเกิด chronic hepatitis ได้บ่อยกว่าคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติ เนื่องจากมีภูมิคุ้มกันบกพร่องไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้ดี

-อาการในขณะที่ติดเชื้อเฉียบพลัน คือ ถ้ามีอาการอาการน้อย หรือไมมีอาการ จะกลายเป็น chronic hepatitis ได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการชัดเจน

Acute hepatitis B infection

มีระยะฟักตัวนานประมาณ 45-90 วัน ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการอะไรเลย หรือมีเพียง mild gastrointestinal upset หรือรุนแรงมากขึ้นจนถึงขั้น life-threatening fulminant hepatitis

ในรายที่ typical ผู้ป่วยจะมีอาการ prodroma; นำมาก่อน ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย อาจมีอาการไข้ร่วมด้วย ซึ่งจะมีอาการนานประมาณ 4-15 วัน นอกจากนี้ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยจะมีอาการของ immune complex เช่น ปวดข้อ , ผื่น , polyarteritis nodosa ในช่วงหลังของระยะนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการปัสสาวะเป็นสีชาเข้ม และเริ่มมีอาการเหลืองชัดเจน ในขณะที่ไข้จะหายไป อาการเหลืองมักจะหายไปภายใน 1-4 สัปดาห์ ตับโตพบได้ประมาณร้อยละ 70 และม้ามโตได้ประมาณร้อยละ 20

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบเฉียบพลันมีประมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่มีการดำเนินโรคอย่างรุนแรง ที่เรียกว่า acute fulminant hepatitis อัตราการตายสูง ในกลุ่มนี้มักติดเชื้อจาก precore mutant และมีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น ฉีดยาเสพติดเข้าเส้น , เพศหญิง หรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด ดี ร่วมด้วย ผลของการติดเชื้อ acute hepatitis B แสดงตามรูปที่ 16

Laboratory

CBC ในช่วงprodromal phase มักมี mild leukopenia , neutropenia และ mild lymphocytosis เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการเหลือง CBC จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ

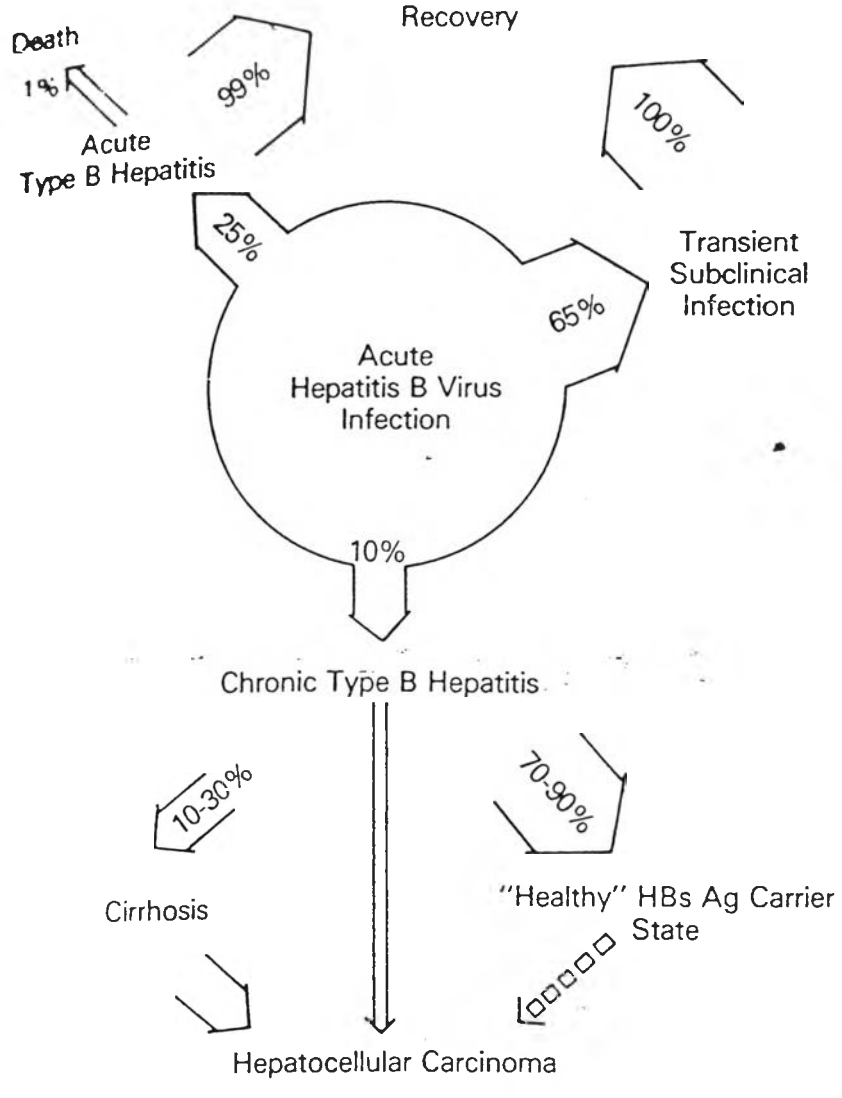
LFT --- serum bilirubin จะขึ้นสูงมาก ๆ ในรายที่มีอาการทางคลีนิคนาน ๆ

--- serum AST และ ALT ส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นเกิน 8-20 เท่าของค่า upper limit ของค่าปกติ มักขึ้นสูงสุดในช่วงที่เริ่มมีอาการเหลือง ระดับของ ALT มักสูงกว่า AST ส่วนใหญ่ระดับของเอ็นซัมย์จะกลับสู่ปกติภายใน 8-10 สัปดาห์

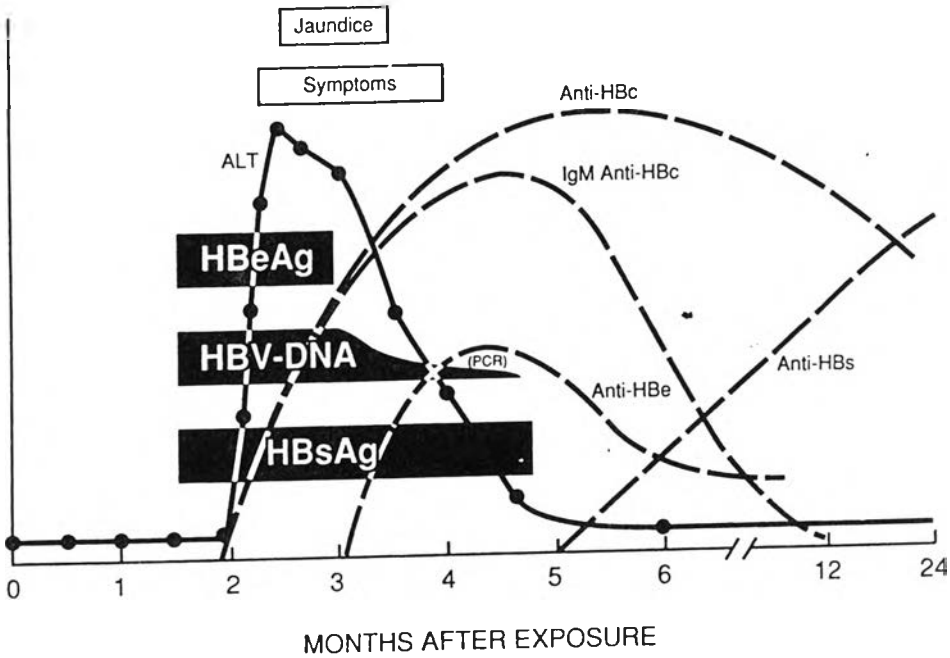
--- serum alkaline phosphatase มักจะสูงกว่า 2-3 เท่าของ upper limit ของค่าปกติ

--- prothrombin time (PT) ถ้ามีค่านานมากกว่า 2 วินาทีของค่าควบคุมและไม่สามารถแก้ไขได้ด้วย parenteral vitamin K จะบ่งถึง severe hepatitis ถ้า PT มีจำนวนมากขึ้นหรือคงอยู่นาน ๆ เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

HBsAg และ HBeAg จะเป็น viral marker ที่พบเป็นอันดับแรก HBsAg จะขึ้นสูงสุดในช่วงที่ serum transaminase และตรงกับ onset ของอาการเหลือง IgM anti HBc Ab จะเริ่มขึ้นหลังจากตรวจพบ HBsAg ไม่นาน , HBeAg จะหายไปในช่วงที่ HBsAg ถึงระดับสูงสุด และหลังจากที่ HBsAg หายไปจาก serum ไม่นาน ก็จะตรวจพบ anti HBs Ab (รูปที่ 17)



รูปที่ 16 แสดง outcome ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี



รูปที่ 17 แสดงลักษณะทางคลีนิค , virology และ serology ในรายที่เป็น typical HBV acute hepatitis B

Chronic hepatitis B infection

เป็นภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน ตรวจพบมี persistant HBV viremia นานมากกว่า 6 เดือน หลังการติดเชื้อเริ่มแรก ร่วมกันมีการอักเสบของตับ (serum AST และ ALT สูงขึ้น) บางรายที่ไม่มีการเพิ่มสูงสุดของเอ็นซัมย์นี้และไม่มีอาการใด ๆ เรียกว่า asymptomatic carrier

Chronic hepatitis B infection ประมาณร้อยละ 40-70 มักมีการดำเนินโรคแบบมี acute exacerbation เป็นช่วง ๆ ซึ่งในช่วงนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร เอ็นซัมย์ตับสูงขึ้น บางครั้งอาจมีอาการรุนแรงร่วมกับ HBeAg หายไป และเกิด anti HBe Ab พร้อมกับมีการลดลงของ HBV DNA เรียกภาวะนี้ว่า spontaneous e seroconversion บางรายตามมาด้วย HbsAg หายไป แต่ในผู้ป่วยคนไทยอาจมีการ select mutant stain เช่น precore mutant HBV และอาจมี

ความรุนแรงมากจนเกิดตับวายได้ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี แบบเรื้อรังเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิด hepatocellular carcinoma เพิ่มขึ้น 10-390 เท่าของคนปกติ

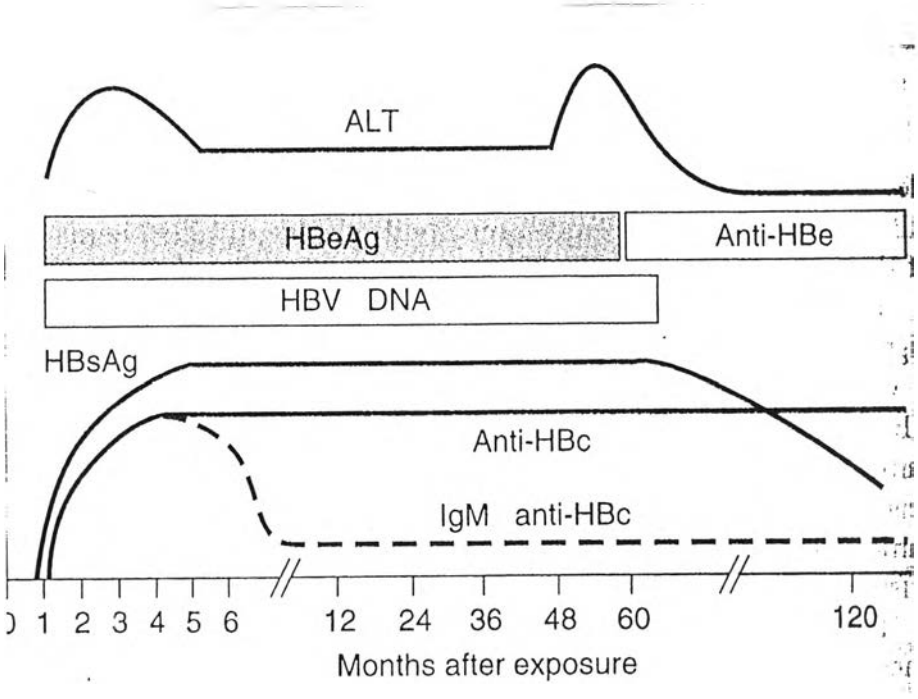
นอกจากนี้ในรายที่มี HBeAg negative และ antiHBe Ab positive ร่วมกับมีการเพิ่มของเอ็นซัมย์ตับ ต้องตรวจหา HBV DNA ถ้ามีค่าสูงบ่งบอกว่าเป็น precore mutant แต่ถ้าไม่พบ HBV DNA ต้องหาสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดตับอักเสบขึ้นมา เช่น Hepatitis D virus , Hepatitis C virus , alcohol หรือ ยา เป็นต้น

<u>การตรวจทางห้องปฏิบัติการเซโรวิทยาเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี</u>
(72-73,77)

การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี มีความจำเป็นต้องส่งตรวจหาทางเซโรวิทยา ได้แก่ HBV antigen และ antibodies หรือการตรวจหา HBV DNA ของไวรัสจากเลือดหรือเนื้อเยื่อของตับ เนื่องจากการดำเนินของโรคมีทั้งแบบเฉียบพลัน และเป็นพาหะ จึงมีความจำเป็นต้องทราบว่าควรส่งตรวจ marker ใด และจะต้องแปลผลได้อย่างถูกต้อง การวินิจฉัยจะต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และอาการทางคลีนิคมาแปลผลร่วมกับผลที่ส่งตรวจ เพื่อป้องกันความผิดพลาดทางห้องปฏิบัติการจากผลบวกหรือผลลบปลอม

<u>HBsAg</u> เป็นแอนติเจนที่สำคัญในการวินิจฉัยว่ามีการตดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี เมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อนี้เข้ามาในร่สงกายเราจะสามารถตรวจพบได้จากเลือดใน 1 ถึง 10 สัปดาห์ต่อมาก่อนที่จะมีอาการทางคลีนิค หรือมีการเพิ่มขึ้นของเอ็นซัมย์ alanine aminotransferase (ALT) (รูปที่ 17) ในระยะเฉียบพลัน HBsAg จะตรวจพบอยู่ได้นานประมาณ 4-6 เดือน แต่ถ้ายังพบเกินระยะเวลา 6 เดือน จะถือว่าเป็นระยะเรื้อรัง (รูปที่ 18) พบว่าในคนที่มีระบบภูมิคุ้มกันปกติ การเข้าสู่ระยะเรื้อรังพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 และในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการหายไปของ HBsAg ประมาณร้อยละ 0.5 ต่อปี แต่ในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี จะทำได้ไม่ดีจึงมีการดำเนินเข้าสู่การติดเชื้อระยะเรื้อรังได้มากกว่า

ในระยะเฉียบพลันร่างกายจะมีการสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมา AntiHBsAb ขึ้นมา ในบางรายไม่สามารถตรวจพบ AntiHBsAb นี้ได้ในเลือดหลังจากที่ HBsAg หมดไป เราเรียกช่วงนี้ว่า window period วึ่งอาจเป็นระยะเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน ในระยะ window period นี้ การส่ง IgM AntiHBcจะช่วยในการวินิจฉัยระยะนี้ได้ (รูปที่ 17)



รูปที่ 18 แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ระยะเรื้อรัง

HBcAg เป็นแอนติเจนที่อยู่ในเซลล์ตับ ไม่สามารถวินิจฉัยได้จากในเลือด ส่วน antiHBc (ที่ส่งตรวจทั่วไปเป็นค่าของ total antiHBc = IgM+IgG) สามารถตรวจได้ในเลือดและคงอยู่ตลอดไปหลังจากการติดเชื้อ จะตรวจพบเป็น IgM antiHBc ซึ่งอาจตรวจพบได้นานถึง 2 ปี และยังอาจมีระดับสูงขึ้นได้ในระหว่างการติดเชื้อแบบเรื้อรัง สาเหตุที่สำคัญในการเพิ่มขึ้นที่พบบ่อย คือมีการติดเชื้อ HDV ซ้ำเติม หรือ HCV ซึ่งพบได้น้อยกว่า

IgG antiHBc จะตรวจพบคงอยู่ได้คู่กับ antiHBs เมื่อผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน หรือในกลุ่มที่กลายเป็นการติดเชื้อแบบเรื้อรัง

การพบ AntiHBc เพียงอย่างเดียวพบได้ในสภาวะต่อไปนี้

- window period ของการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน
- หลังจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลันมานานหลายปีแล้ว AntiHBs ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้
- เป็นการติดเชื้อเรื้อรังมานานหลายปี แต่ระดับ HBsAg ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้

HBeAg สร้างมาจาก precore protein บ่งบอกถึง HBV replication และ infectivity seroconversion ของ HBeAg เป็น AntiHBe ในระยะเฉียบพลันพบได้ก่อน seroconversion ของ HBsAg เป็น AntiHBs อย่างไรก็ตาม seroconversion นี้คงเกิดได้ซ้ำหลายปีในผู้ป่วยติดเชื้อเรื้อรัง โดยจะตรวจพบ HBeAg ร่วมกับการตรวจพบ HBV DNA ในเลือด และมี active liver disease

หลังจากที่มี seroconversion ของ HBeAg นั้น มักจะตรวจ HBV DNA ในเลือดไม่พบ และจะมีการหายของโรค ในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบ HBeAg ในเลือด แต่พบ AntiHBe และ HBV DNA และโรคยังคง active ได้ เรียกว่า precore mutant เนื่องจากมีความผิดปกติเกิดmutation ที่บริเวณ nucleotide ตำแหน่งที่ 1,896 ทำให้เกิด translation stop codon TAG จึงไม่สามารถสร้าง HBeAgได้

HBV DNA สามารถตรวจหาได้ทั้งในเลือดและในตับ มีความสัมพันธ์กับไวรัสที่กำลังมีการแบ่งตัว สามารถนำมาใช้เพื่อติดตามผลการรักษา วิธีการตรวจสามารถทำได้โดยวิธี Hybridization , signal amplification branched DNA , หรือ polymerase chain reaction (PCR) วิธี PCR เป็นวิธีที่มีความไวและถูกต้องมาก เป็นการเพิ่มจำนวน DNA ให้มีจำนวนมากขึ้น เพื่อที่จะสามารถตรวจวัดได้แม้ว่าจะมีปริมาณ DNA น้อย ๆ

Pre S antigen , antibody HBsAg เป็นโครงสร้างส่วนผิวของไวรัสตับอักเสบ บี ประกอบไปด้วย major , middle และ large protein โปรตีนเหล่านี้สร้างจาก open reading frames บริเวณ S ซึ่งประกอบไปด้วย gene S และ Pre S (ในบริเวณ S protein จะเป็นโปรตีนส่วนใหญ่ใน HBsAg ชนิด spherical Pre S จะประกอบด้วยจุดเริ่มต้น 2 แห่ง คือ จุดเริ่มต้นของ Pre S1และ Pre S2) รายละเอียดของ S , Pre S1และ Pre S2โปรตีน แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงรูปแบบโปรตีนของชนิด S และ Pre S โปรตีน

Protein	**รูปแบบโปรตีน**					**จำนวน** amino acid
Major				S		226
Middle			PreS2	S		281
large		PreS1	PreS2	S		389-400

ความสำคัญของ PreS โปรตีน

Pre S มีความสำคัญ คือ สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ พบในผู้ป่วยตับอักเสบ บี ที่กำลังหายก่อนร่างกายสร้าง Anti HBs Ab

ปริมาณ middle protein มีส่วนของ Pre S2 และ S จะมีส่วนที่รวมตัวกับ polymerized human serum albumin (PHSA) เป็นจุดที่ให้ไวรัสตับอักเสบ บี จับกับเซลล์ตับ

ในการติดเชื้อ HBV เมื่อไวรัสมีการแบ่งตัวจะแสดงส่วน membrane bound HBsAg และ HBcAg บนเซลล์ตับ เพื่อเป็น antigen สำหรับ cellular และ humoral mediated immune response Pre S protein ก็สามารถแสดงบนเซลล์ตับ และยังพบว่าการกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานของ S antigen และ Pre S2 antigen เป็นอิสระต่อกัน ส่วน Pre S2 สามารถกระตุ้น T helper cell activity ดังนั้น จึงเชื่อว่าส่วน Pre S2 มีส่วนช่วยกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ต่อ HBsAg เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการสร้าง Anti HBs

<u>ตารางที่ 10</u> สรุปการแปลผลในการส่งตรวจ HBV serology

Commonly Encountered Serologic Patterns of Hepatitis B Infection

HBsAg	Anti- HBs	Anti- HBc	HBeAg	Anti- HBe	Interpretation
+	-	IgM	+	-	Acute HBv infection, high infectivity
+	-	IgG	+	-	Chronic HBV infection, high infectivity
+	-	IgG	-	+	Late – acute or chronic HBV infection, low infectitvity
+	+	+	+/-	+/-	1. HBsAg of one subtype and heterotypic anti – HBs (common) 2. Process of seroconversion from HBsAg to anti – HBs (rare)
-	-	IgM	+/-	+/-	1. Acute HBV infection 2. Anti – HBc window
-	-	IgG	-	+/-	1. Low – level HBsAg carrier 2. Remote past infection
-	+	IgG	-	+/-	Recovery from HBV infection
-	+	-	-	-	1. Immunization with HBsAg (after vaccination) 2. Remote past infection (?) 3. False – positive

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบ บี[78-79]

เป็นที่ทราบและยอมรับกันทั่วไปว่า การป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี เป็นสิ่งที่มีความสำคัญ การฉีดวัคซีนป้องกันจึงเป็นวิธีที่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กแรกเกิด

วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบ บี มี 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1)passive immunization ได้แก่ Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ให้ในคนที่เป็น post exposure

2)active immunization ฉีดเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันเอง (pre exposure)

แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามวิธีการผลิต ได้แก่

plasma derived vaccine

DNA recombinant yeast vaccine

<u>plasma derived vaccine</u>

เดิมเป็นที่ใช้กันมาก ทำมาจากพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็นพาหะของโรคที่นำมาแยกส่วนเฉพาะ HBsAg ออกมาแล้วทำลายฤทธิ์ของไวรัสด้วยความร้อน หรือฟอร์มาลิน มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้ดีมาก แต่ในปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมใช้แล้ว เนื่องมาจากเป็นวัคซีนที่ทำมาจากพลาสมาของคน อาจจะไม่ปลอดภัย อาจมีไวรัสตัวอื่นปะปนมาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง HIV แม้ว่าจะยังไม่มีรายงานชัดเจนก็ตาม นอกจากนี้ขบวนการผลิตมีราคาสูงกว่า DNA recombinant vaccine

<u>DNA recombinant vaccine</u>

ผลิตจากการนำรหัสพันธุกรรมที่กำหนดการสร้าง HBsAg และใส่ให้กับเซลล์ yeast Saccharomyces cerevisiae ผ่านขบวนการทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์ ทำให้มีการสร้าง HBsAg ออกมา จากนั้นนำไปทำให้บริสุทธิ โดยผ่านขบวนการทางฟิสิกส์และเคมีหลายขั้นตอน HBsAg ที่ได้จะรวมตัวกันกลายเป็นอนุภาคทรงกลมที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 20 นาโนเมตร ประกอบด้วย non-glycosylated HBsAg polypeptide และ lipid matrix ที่ประกอบไปด้วย phospholipid เป็นส่วนใหญ่ มีคุณสมบัติเป็นแอนติเจนกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันได้ วัคซีนชนิดนี้ไม่มีส่วนของ HBeAg และ HBcAg ผ่านการทดสอบในลิงชิมแปนซีพบว่ามีความปลอดภัย

การสร้างภูมิต้านทานและระดับของภูมิต้านทานของ plasma derived vaccine และ DNA recombinant vaccine มีความใกล้เคียงกันมากไม่แตกต่างกัน โดยระดับที่ถือว่าป้องกันโรคได้ คือ AntiHBsAb titers ตั้งแต่ 10 mIU/มล

ตัวอย่าง DNA recombinant vaccine ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่

1. Engerix B® มีขนาดของ HBsAg เท่ากับ 20 ไมโครกรัม/มล ผลิตโดย บริษัท Smith Kline & Beecham ประเทศเบลเยี่ยม
2. HBVax II® ขนาด 10 ไมโครกรัม/มล ผลิตโดยบริษัท Merck Sharp & Dohme ประเทศสหรัฐอเมริกา

มีข้อมูลการให้วัคซีน Engerix B® ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ฉีดให้ผู้ใหญ่อายุ 15-30 ปี 3 ครั้ง ห่างกัน 0 , 1และ 6 เดือน ขนาด 20 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อพบว่ามี seroconversion หลังฉีดวัคซีนครั้งที่ 1 , 2 และ 3 เป็นร้อยละ 33.3 , 91.7 และ 100 ตามลำดับ ระดับภูมิต้านทาน AntiHBsAb titer โดยวิธี RIA method , Abbott เฉลี่ยเป็น 12.3 , 54.9 และ 981.4 mIU/มล ตามลำดับ

ตารางที่ 11 แสดง AntiHBsAb seroconversion rate หลังจากฉีดวัคซีนตามอายุ และลักษณะของผู้รับวัคซีน

อายุ/ลักษณะของผู้รับวัคซีน	Seroconversion rate
Neonate	>95
2-19 yr	~ 99
20-29 yr	~ 95
30-39 yr	~ 90
40-49 yr	~ 85
50-59 yr	~ 70
>59 yr	~ 50
Renal failure , HIV infection , other immunosuppression	~ 50-70
Liver disease	~ 60-70

ขนาดของการให้วัคซีนขึ้นอยู่กับ อายุ , ปัจจัยเสี่ยง หรือมีภาวะอื่นร่วม (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 recommended doses of currently licensed hepatitis B vaccine[80]

group	RecombivaxB*		Engerix B*	
	ไมโครกรัม	มล	ไมโครกรัม	มล
Infant of HBsAg negative mother and children < 11yr	2.5	0.25	10	0.5
Infant of HBsAg positive mother ; prevention of perinatal infection	5.0	0.5	10	0.5
Children and adolescents 11-19 yr	5.0	0.5	20	1.0
Adult ≥ 20 yr	10	1.0	20	1.0
Dialysis patients and other immunocompromised persons	40	1.0#	40	2.0##

* both vaccines are routinely administratered in a three dose series. EngerixB has also been licensed for a four dose series administratered at 0, 1, 2 and 12 months.

\# special formulation

two 1.0 มล doses administratered at one site , in a four dose schedule at 0, 1, 2 and months

ตารางที่ 13 group with increased risk of HVB infection for whom hepatitis B vaccine is recommended[75]

Medical , dental and laboratory workers and others with exposure to human blood
Homosexual men
Heterosexuals with multiple sex partners or with sexually transmitted diseases
Highly HBV endemic populations e.g. Alaskan natives
Household contacts of HBsAg positive individuals
Parenteral drug users who share needles
Hemophilia patients
Patients for whom multiple blood or blood product infusions are anticipated
Prison inmates and staff
Staff and patients of institutions for mentally disabled
Travelers to high HBV endemic areas with anticipated exposure to human blood , sexual contacts with locals or prolonged living in households with locals newborn infants of serum HBsAg positive mothers

ความคงทนของวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบ บี

วัคซีนสามารถมีความคงทนที่อุณหภูมิห้องปกติเป็นเวลาหลายสัปดาห์ โดยไม่สูญเสียคุณภาพในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน แต่อย่างไรก็ตามควรเก็บไว้ในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ผลข้างเคียงของ DNA recombinant vaccine

พบได้น้อยและส่วนใหญ่ไม่รุนแรง สามารถหายได้เอง เช่น ไข้ , มึนงง , ปวดศีรษะ , คลื่นไส้ , อาเจียน , ปวดท้อง , ปวดข้อ , ปวดกล้ามเนื้อ , ผื่นแดง , คัน , ลมพิษ ส่วนอาการรุนแรงอื่น ๆ พบได้น้อยมาก เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง , เส้นประสาทอักเสบ (Guillain-Barre's syndrome) , anaphylaxis shock

นอกจากวัคซีนที่ได้กล่าวมา ยังมีวัคซีนชนิดอื่น ๆ อีก หรือกำลังมีการค้นคว้าเพื่อให้ได้วัคซีนใหม่ที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาติดตามต่อไปเกี่ยวกับความปลอดภัยในคน เช่น

- HBV vaccine จาก Hepatocellular carcinoma cell line

- DNA recombinant vaccinia virus
- DNA recombinant mammalian cells

Revaccination [76-81]

ระยะเวลาของภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นหลังจากการฉีดวัคซีนไม่แน่นอน ขึ้นอยู่กับปัจจัยบางอย่าง เช่น อายุ , โรคประจำตัว , การตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน เป็นต้น อย่างไรก็ตามหลังจากที่ฉีดวัคซีนแล้ว 1-3 เดือน ควรมีการตรวจหาระดับ AntiHBsAb titerในกลุ่มเสี่ยงหรือรายที่มีปัญหาในการสร้างภูมิต้านทานต่อเชื้อโรค เช่น ทารกที่คลอดจากมารดา HBsAg เป็นบวก , ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง , บุคลากรดูแลผู้ป่วยล้างไต หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์

โดยทั่วไปในรายที่ระดับ AntiHBsAb titer น้อยกว่า 10 mIU/มล ถือว่าเป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน (non responder) การฉีดวัคซีนเพิ่มอีก 1 dose พบว่ามีการตอบสนองให้สร้างภูมิต้านทานได้ร้อยละ 15-20 แต่ถ้าฉีดเพิ่มเป็น 3 doses จะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพิ่มได้เป็นร้อยละ 30-50 แต่ถ้าระดับของภูมิต้านทานมีค่าอยู่ระหว่าง 10-100 mIU/มล ควรมีการฉีดกระตุ้นอีก 1 เข็มภายใน 1 ปี ส่วนผู้ที่มีระดับของภูมิต้านทานมากกว่า 100 mIU/มล ถือว่าเป็นกลุ่มที่ตอบสนองดี ควรฉีดกระตุ้นให้อีกภายใน 5-7 ปี หรือเมื่อระดับภูมิต้านทานเหลือน้อยกว่า 10 mIU/มล

Pre-immunization screening [81]

ควรตรวจเลือดส่งหา HBsAg , AntiHBsAb และ AntiHBcAb ก่อนในผู้ที่ต้องการจะฉีดวัคซีน ผลการตรวจควรเป็นลบทั้งหมด อย่างไรก็ตามควรใช้วิธีการตรวจที่ไว เช่น RIA หรือ ELISA เนื่องจากการใช้วิธีอื่น เช่น reversed passive hemaglutination (RPHA) ในการตรวจ HBsAg พบว่าจะมีผู้ป่วยร้อยละ 3 ที่ผลการตรวจเป็นลบ แต่ RIA หรือ ELISA เป็นบวก การฉีดวัคซีนในคนกลุ่มนี้จึงไม่ทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมา เช่นเดียวกับการตรวจหา AntiHBsAb และ AntiHBcAb ด้วยวิธีที่ไม่ไวพอ อาจทำให้ผลเป็นลบได้ แต่ว่าคนนั้นมีระดับ AntiHBsAb titer ที่ต่ำ ๆ เมื่อฉีดวัคซีนเข้าไปเพียงเข็มเดียวก็อาจทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันได้อย่างรวดเร็วและมีระดับสูงมาก แบบที่เรียกว่า anamnestic response ได้ อย่างไรก็ตามมีคนจำนวนร้อยละ 4-10 แม้ว่าจะใช้วิธี RIA ตรวจก็ยังพบลักษณะของ anamnestic response ได้ ในกรณีที่ AntiHBcAb เป็นบวก แต่ HBsAg และ AntiHBsAb เป็นลบ ซึ่งอาจแปลว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี แต่อยู่ในระดับที่ต่ำ ดังนั้น จึงอาจต้องส่งเลือดตรวจหา HBV DNA ต่อ ถ้าไม่พบจึงฉีดวัคซีนได้ แต่ถ้าไม่สามารถส่งตรวจได้ก็อาจฉีดวัคซีนได้เลย เพราะมีรายงานว่าไม่มีผลร้ายแรงใด ๆ นอกจากจะเสียเงินในการซื้อวัคซีน อย่างไรก็ตามการส่งตรวจ HBV DNA นั้นจะเสียค่าใช้จ่ายมากกว่าการฉีดวัคซีนครบ 3 ครั้ง

การศึกษาในอดีตที่ผ่านมาที่ศึกษาเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบ บี ให้กับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่

พ.ศ. 2522 Stevens C.E. และคณะ[10] ให้ Heptavax B 40 ไมโครกรัม (1 มล) เข้าชั้นกล้ามเนื้อรวม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1 และ 6) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือดจำนวน 660 ราย พบว่ามีการสร้างภูมิคุ้มต้านทานได้ 63%

พ.ศ. 2527 Benhamou E. และคณะ [12] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด 215 ราย สุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม โดยฉีด HEVAC B เข้ากล้ามเนื้อ 5 ไมโครกรัม (1 มล) รวม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1 และ 2) ในกลุ่มที่ 1; 10 ไมโครกรัม รวม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0 , 1 และ 2) ในกลุ่มที่ 2 และ 5 ไมโครกรัม รวม 4 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1, 2 และ 4) ในกลุ่มที่ 3 มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันในการฉีดวัคซีน ภายใน 1 ปี หลังการฉีดครั้งแรกเป็นร้อยละ 45.6, 75.0 และ 69.4 ในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ เมื่อให้วัคซีนกระตุ้นอีกครั้งหลังจากฉีดครั้งแรก 14 เดือน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถสร้างระดับภูมิคุ้มกันได้ตั้งแต่ 50 mIU/มล ขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 68, 82 และ 75 ตามลำดับ จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการเพิ่มขนาดของวัคซีนและจำนวนครั้งของการฉีดกระตุ้น ทำให้มีการเพิ่มการสร้างภูมิคุ้มกันได้

ต่อมาในปี 2528 de Graeff P.A และคณะ [14] ได้ศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนในกลุ่มควบคุมที่เป็นบุคลากรในโรงพยาบาลจำนวน 22 ราย โดยการฉีดวัคซีน MSD (Merck, Sharp & Dohme) 20 ไมโครกรัม (1 มล) และ 40 ไมโครกรัม (2 มล) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือดจำนวน 37 ราย รวม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0,1 และ 6) พบว่าในกลุ่มควบคุมมีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนได้ร้อยละ 95 ในขณะที่กลุ่มศึกษามีเพียงร้อยละ 74 เมื่อติดตามกลุ่มนี้ต่อไป 2 ปี ระดับภูมิต้านทานจะลดลง และร้อยละ 23 ตรวจไม่พบภูมิต้านทาน

พ.ศ.2530 Van Geelen J.A. และคณะ [19] ทำการฉีด plasma derived vaccine (MSD) ขนาด 40 ไมโครกรัม 4 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1, 5 และ 6) ให้กับผู้ป่วยฟอกเลือด (กลุ่มที่ 1) และคนปกติ (กลุ่มที่ 2) ขนาด 20 ไมโครกรัม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1 และ 6) เข้าชั้นกล้ามเนื้อ ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ 1 มีการสร้างภูมิคุ้มกันได้ร้อยละ 40 หลังจากฉีดเข็มที่ 2 2 เดือน แต่หลังจากฉีดครบ 4 เข็ม การสร้างภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นถึงร้อยละ 86 และอยู่นานอย่างน้อยถึงเดือนที่ 12 ในขณะที่กลุ่มที่ 2 ภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นเร็วกว่า ระดับของภูมิต้านทานสูงกว่า และจำนวนผู้ที่ตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันก็สูงกว่า

พ.ศ.2531 Seaworth B. และคณะ [82] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในระยะที่ยังไม่ได้ล้างไต s Cr ≥ 2 มก/ดล ; mean 4.5, range 2.0 -9.8 โดยสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก 21 ราย ฉีดวัคซีนชนิด recombinant DNA (Recombivax ®) 20 ไมโครกรัม กลุ่มที่สอง 20 ราย ฉีด Recombivax® เช่นกันแต่เพิ่มขนาดเป็น 2 เท่าคือ 40 ไมโครกรัม และกลุ่มที่สาม 20 ราย ฉีดชนิด plasma –derived 40 ไมโครกรัม ทุกรายได้รับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ ในเดือน 0, 1 และ 6 ในเดือนที่ 7 และ 12 ได้ส่งเลือดตรวจหา Anti HBs พบว่ามีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น S/N ratio ตั้งแต่ 10 ขึ้นไป เป็นร้อยละ 42, 69 และ 75 ในเดือนที่ 7 และร้อยละ 17, 53 และ 81 ในเดือนที่ 12 ในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ จากการศึกษานี้ได้เทียบกับการศึกษาอื่นในผู้ป่วยที่ล้างไตแล้ว แนะนำว่าควรให้วัคซีนก่อนการล้าง เนื่องจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในกลุ่มที่ยังไม่ได้ล้างไตจะดีกว่า

พ.ศ.2534 Ono K. และ Kashiwagi S. [42] ได้ศึกษาการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบชนิด recombinant DNA (Bimmugen® 20 ไมโครกรัม /มล) เข้าชั้นผิวหนัง โดยแบ่งผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก 14 ราย ฉีดขนาด 5 ไมโครกรัม ทุก 2 สัปดาห์, กลุ่มที่สอง 13 ราย ฉีดขนาด 2.5 ไมโครกรัม ทุก 2 สัปดาห์ครบ 5 ครั้ง ต่อจากนั้นฉีดทุกสัปดาห์ กลุ่มสุดท้าย 8 ราย ฉีด 10 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ครบ 5 ครั้ง หลังจากนั้นฉีด 5 ไมโครกรัม เข้าชั้นผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ จนผล Anti HBs Ab เป็นบวกทุกราย ผลการศึกษาจำนวนวัคซีนที่ฉีดจนได้ผล Anti HBs Ab เป็นบวกเท่ากับ 25 + 4.2 ไมโครกรัม , 26.5 + 3.7 ไมโครกรัม และ 43.1 + 4.1 ไมโครกรัม ตามลำดับ ในกลุ่มที่ 1 มีอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันเร็วกว่ากลุ่มอื่น (9.7 + 1.6 สัปดาห์) ส่วนกลุ่มที่ 3 มีการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต่ำที่สุด แต่ดีขึ้นหลังจากได้รับการฉีดเข้าชั้น ผิวหนัง (ID)

ผู้ป่วยทุกรายเมื่อหยุดฉีดวัคซีนแล้วระดับภูมิคุ้มกันจะลดลง คณะศึกษาคิดว่าการฉีดเข้าชั้นผิวหนังเป็นวิธีที่ดี, ประหยัด ในผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือด แต่ควรมีการเจาะเลือดติดตามผลภูมิคุ้มกันเป็นระยะ ๆ เพื่อให้วัคซีนกระตุ้น

พ.ศ. 2535 มีการศึกษาที่ลงตีพิมพ์ออกมาพร้อม ๆ กัน ได้แก่ Bergia R. และคณะ [25] แบ่งผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 53 ราย (ยังไม่ได้ล้างไต 25 ราย, ฟอกเลือดแล้ว 28 ราย) ฉีดวัคซีนชนิด recombinant DNA (Engerix B®) 40 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อ 4 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1, 2 และ 6), กลุ่มที่สอง 43 ราย (ฟอกเลือดทุกราย) ฉีดวัคซีนชนิด plasma derived (HBVax) 40 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อ 3 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1 และ 6) ผู้ป่วยตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนร้อยละ 81.4 และ 62.8 ตามลำดับ ในกลุ่มที่ 1 เมื่อฉีดกระตุ้นอีกในเดือนที่

12 เพิ่มการตอบสนองเป็นร้อยละ 89.5 % ในกลุ่มที่ 2 เมื่อฉีดกระตุ้นเดือนที่ 12 ในรายที่ไม่สร้างภูมิคุ้มกันเมื่อได้วัคซีนครบ 3 ครั้ง การตอบสนองเพิ่มเป็นร้อยละ 79.1 การศึกษานี้สนับสนุนการใช้วัคซีน recombinant DNA มีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมากกว่า

Buti M. และคณะ [20] ได้รายงานผลการฉีด Engerix B® ขนาด 20 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อรวม 4 ครั้ง ในผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือด ผลการตอบสนองต่อวัคซีนเท่ากับร้อยละ 73 เมื่อติดตามต่อไป 3 ปี ภูมิคุ้มกันยังคงอยู่ร้อยละ 59 พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ (titer) ของภูมิคุ้มกันและอายุกับการคงอยู่ของภูมิคุ้มกัน และแนะนำให้มีการเจาะเลือดดูระดับภูมิคุ้มกันทุก 6 เดือน ร่วมกันฉีดวัคซีนกระตุ้นเมื่อระดับต่ำกว่า 10 mIU/มล

มีอีกการศึกษาหนึ่งโดย Dentico P. และคณะ [83] ศึกษาในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดแล้ว 273 รายเป็นลักษณะ two-step แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่ม 1 92 ราย ฉีด plasma-derived vaccine (HBVAX®) 40 ไมโครกรัม 3 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1 และ 6) ; กลุ่มที่ 2 121 ราย ฉีด plasma-derived vaccine เช่นกัน แต่ใช้ HEVAC-B® ขนาด 5 ไมโครกรัม 5 ครั้ง (เดือน 0, 1, 2, 4 และ 12) ; กลุ่มที่ 3 60 ราย ฉีด recombinant DNA (Engerix B®) 40 ไมโครกรัม รวม 4 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1, 2 และ 6) ทั้ง 3 กลุ่มฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อทั้งหมด ในปีแรกมีอัตราการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันคิดเป็นร้อยละ 65 , 73 และ 80 ตามลำดับ และได้ทำการศึกษาต่อไปอีกจนถึงปีที่ 7 พบว่าอัตราการตอบสนองลดลงในแต่ปีจนเหลือร้อยละ 43 และ 53 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ 3 ทำการศึกษาต่อเพียง 2 ปี เท่านั้น ซึ่งมีอัตราการตอบสนองเท่ากับปีแรก (ร้อยละ 80) แม้ว่ากลุ่มที่ 3 จะมีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมากกว่ากลุ่มที่ 1 และ2 ก็ตาม แต่จะมีระดับของภูมิคุ้มกัน (titer จะน้อยกว่า)

Marangi AL. และคณะ [23] ได้ทำการศึกษาแบบ 2 step ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง 40 ราย (ฟอกเลือดแล้ว 28 ราย) ทุกรายจะได้รับการฉีด Engerix B® 40 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อ ในเดือนที่ 0,1,2 และ 6 หลังจากนั้นเจาะเลือดตรวจหาระดับภูมิต้านทานในเดือนที่ 7 ถ้ามากกว่า 100 mIU/มล จะฉีดวัคซีนกระตุ้นอีก 1 ครั้ง ในเดือนที่ 18 (กลุ่มที่ 1) ถ้าน้อยกว่า 100 mIU/มล จะฉีดกระตุ้นในเดือนที่ 12 และ 18 (กลุ่มที่ 2) ในเดือนที่ 19 ถ้าผลระดับภูมิต้านทานน้อยกว่า 10 mIU/มล จะฉีดวัคซีน Engerix B® ขนาด 5 ไมโครกรัม เข้าชั้นผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ จนได้ระดับภูมิต้านทาน $\geq$ 10 mIU/มล ฉีดห่างออกเป็นทุก 1 เดือน รวม 6 ครั้ง (กลุ่มที่ 3) ผลคือผู้ป่วยทุกรายที่เข้าศึกษามีการกระตุ้นจนสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ หลังจากฉีด Engerix B® 40 ไมโครกรัม ครบ 4 ครั้งมีการสร้างภูมิคุ้มกันได้ร้อยละ 77.5% ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันของทั้ง

3 กลุ่มเป็น 1,461 ± 98 , 594 ± 684 และ 131 ± 133 mIU /มล ตามลำดับ การศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าการให้วัคซีนแบบ two-step สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิให้เกิดขึ้นได้ร้อยละ 100

พ.ศ. 2537 คณะของ Marangi AL. [24] ยังได้รายงานผลการศึกษาแบบ two-step ที่มีลักษณะเหมือนกับปี พ.ศ.2535 แต่มีการศึกษาติดตามต่อในระยะยาวถึง 36 เดือน ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจำนวน 63 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 มีจำนวน 41 ราย กลุ่มที่ 2 มีจำนวน 17 รายและกลุ่มที่ 3 มีจำนวน 5 ราย หลังจากฉีด Engerix B® 40 ไมโครกรัม ครบ 4 ครั้ง มีผู้ป่วยที่สามารถตอบสนองสร้างภูมิคุ้มกันได้เป็นร้อยละ 79.4 และทุกรายที่เข้ารับการศึกษา มีการสร้างภูมิคุ้มกันได้ในเวลาต่อมา มีการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของภูมิคุ้มกันในเดือนที่ 19 และ 36 ของทั้ง 3 กลุ่ม ผลเป็นดังนี้ 1,344 ± 84 (22 ราย) และ 1,322 ± 114 mIU/มล (14 ราย) ในกลุ่มที่ 1 ; 422 ± 174 (12 ราย) และ 305±239 mIU/มล (6 ราย) ในกลุ่มที่ 2 ; 3.6±1.2 (5 ราย) และ 127 ± 65 mIU/มล (4 ราย) ในกลุ่มที่ 3 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ 1 กับอีก 2 กลุ่มในทั้ง 2 ช่วงเวลา มีการฉีดวัคซีนกระตุ้นในกลุ่มที่ 1 เพียง 1 ราย, กลุ่มที่ 2 5 ราย กลุ่มที่ 3 2 ราย จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ควรพิจารณาให้วัคซีนด้วยลักษณะนี้ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ดี

ต่อมาในปี 2539 Mitwalli A [11] ได้ฉีดวัคซีน Engerix B ® เข้ากล้ามเนื้อให้กับ ผู้ป่วยฟอกเลือด 27 ราย และล้างไตทางหน้าท้อง 15 ราย โดยกลุ่มแรกฉีด 20 ไมโครกรัม 4 ครั้ง ในเดือนที่ 0, 1, 2 และ 12 กลุ่มที่ 2 40 ไมโครกรัม 4 ครั้ง ในเดือนที่ 0, 1, 2 และ 12 เช่นกัน กลุ่มที่ 3 ฉีด 40 ไมโครกรัม ครั้งในเดือนที่ 0, 1, 6 และ 12 ผลการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันเป็นร้อยละ 667, 82.3 และ 80 ตามลำดับ เพศหญิงสามารถตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันได้มากกว่าเพศชาย ร้อยละ 89 และ 67 การล้างไตด้วยวิธีฟอกเลือด (hemodialysis) มีการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการล้างไตทางหน้าท้อง (ร้อยละ 93.3 และ 66.7) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.053) เขาสรุปว่าการเพิ่มขนาดวัคซีนเป็น 2 เท่าของขนาดปกติ ฉีดเมื่อเดือนที่ 0, 1, 2 และ 12 ดูจะทำให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า

พ.ศ.2539 Mettang T. และคณะ[83]ศึกษาเปรียบเทียบการฉีด Engerix B 40 ไมโครกรัม เข้าชั้นกล้ามเนื้อ และ 10 ไมโครกรัม เข้าชั้นผิวหนังในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไต (ฟอกเลือดและล้างไตทบทวนหน้าท้อง) แล้ว รวม 4 ครั้ง (เดือนที่ 0, 1, 3 และ 6) พบว่า ภูมิต้านทานเกิดขึ้นเป็น 61% และ 64% ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษานี้เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Andre F. [6] , Propst T. [32] และ Ono K. [42] ที่ฉีด

วัคซีนเข้าผิวหนัง แล้วพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนน้อยกว่า อาจเป็นจากการออกแบบ การศึกษาที่ต่างกัน และการศึกษานี้ใช้ปริมาณวัคซีนน้อยกว่าการศึกษาอื่น ๆ

เร็ว ๆ นี้ เมื่อ พ.ศ.2543 Andre F.C. และคณะ [6] ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี Engerix B ® ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการฟอกเลือดด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังด้วยขนาด 5 ไมโครกรัม (0.25 มล) ทุก 2 สัปดาห์จนกระดับภูมิคุ้มกันมากกว่า 1,000 mIU/มล หรือใช้เวลาฉีดภายใน 2 ปี เปรียบเทียบกับการฉีดเข้าในชั้นกล้ามเนื้อ สามารถทำให้มีภูมิต้านทานเกิดขึ้นได้ร้อยละ 97.6 (ID) และ 90.5 (IM) (P = 0.16) ขนาด 40 ไมโครกรัม (2 มล) 4 ครั้ง ในเดือนที่ 0, , 2 และ 6 การฉีดเข้าชั้นผิวหนังใช้ขนาดวัคซีนในการสร้างภูมิต้านทานเพียง 40.5 $\pm$ 4.8 ไมโครกรัม ขณะที่การฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อใช้ขนาดวัคซีน 115.3 + 5.8 ไมโครกรัม (P < 0.0001) ถ้าฉีดกระตุ้นเพื่อให้ได้ภูมิต้านทานสูงสุด (> 1,000 mIU/มล) ใช้ขนาดวัคซีนเท่ากับ 109.8 $\pm$ 10.4 ไมโครกรัม และ 150.5 $\pm$ ไมโครกรัม ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (P = 0.0004) แต่อย่างไรก็ตามใช้เวลากว่าจะถึงระดับสูงสุดนั้นเป็น 12.7 + 1.1 และ 8.7 + 0.8 เดือน ตามลำดับ (P = 0.006) จะเห็นได้ว่าส่วนใหญ่การศึกษาในกลุ่มที่เข้ารับการล้างไตแล้ว ซึ่งกลุ่มนี้การตอบสนองต่อการสร้างภูมิต้านทานด้อยกว่ากลุ่มที่ระดับครีเอตินินน้อย ๆ และยังไม่เข้าสู่ระยะของการล้างไต (predialytic CRF) บ่งบอกว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสัมพันธ์กับระดับของเสียในร่างกาย [27,44-46] จึงมีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนในระยะก่อนการล้างไต (predialysis)

นอกจากนี้ Lefebure A.F. และคณะ [47] ได้ศึกษา พบว่า การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะมีการสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้เพียงร้อยละ 36 ซึ่งลดลงกว่าในระยะอื่น ๆ ของโรคไตวายเรื้อรัง ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการได้รับยากดภูมิต้านทาน

คณะวิจัยของเราจึงได้ทำการศึกษาถึงการสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคไวรัสตับอักเสบบี เปรียบเทียบระหว่างการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีขนาดต่ำเข้าชั้นผิวหนังและขนาดมาตรฐาน (เป็นสองเท่าของคนปกติ) เข้าชั้นกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังก่อนฟอกเลือด โดยมีสมมติฐานว่าการฉีดวัคซีนโดยวิธีฉีดเข้าเข้าผิวหนังในระยะก่อนล้างไตสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีและสามารถลดขนาดของวัคซีนได้มากกว่าระยะที่ล้างไตแล้ว