วารสารเทคนิคการแพทย์ เชียงใหม่
BULLETIN OF CHIANG MAI
ASSOCIATED MEDICAL SCIENCES

Vol. 8 No. 1
January 1975

FUNCTIONAL DEFICIENCIES OF NEUTROPHILS.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ปัญจะ กุลพงษ์, M.D., Dip. Am. Bd. of Ped *

Host defense ของร่างกายเราต่อ infection โดยทั่วไปแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ

1 **Specific immunity** ได้แก่การที่ร่างกายมีปฏิกริยาตอบโต้ต่อ foreign antigen โดยอาศัย primary effector cells 2 ชนิดได้แก่ B-lymphocytes ซึ่งมีหน้าที่สร้างantibody และ T-lymphocytes มีหน้าที่ด้าน cell-mediated immunity ความผิดปกติของระบบนี้อาจจะเกิดขึ้นใน effector cell พวกใดพวกหนึ่ง หรือทั้งสองพวกก็ได้

2. **Nonspecific elements of host defense** ตำราต่าง ๆ กล่าวถึงกันน้อยไป ความจริงพวกนี้เป็นระบบป้องกันร่างกายที่สำคัญในชีวิตประจำวัน และความผิดปกติของระบบนี้จะทำให้เกิด infection ได้อย่างมาก ระบบนี้ประกอบด้วย Physical-anatomical barriers, phagocytosis and bacterial killing (bactericidal) activity และ complement system เป็นต้น

บทความนี้จะกล่าวถึง ความผิดปกติด้าน nonspecific host defense mechanisms ที่พบได้เสมอ

A. Defects in Physical-Anatomical Barriers

ความผิดปกติของระบบ physical-anatomical barrier เป็นสาเหตุที่ทำให้ร่างกาย susceptible ต่อ recurrent infection ที่พบได้บ่อยที่สุด จนกระทั่งถือเป็นกฎเกณฑ์ว่า ถ้ามี recurrent infection ที่ส่วนหนึ่งส่วนใดของร่างกายเพียงแห่งเดียวก่อนอื่นให้นึกถึงความผิดปกติประเภทนี้

* Hematology Division, The Anemia and Research Center, Chiang Mai University.

TABLE I. PHYSICAL-ANATOMICAL DEFECTS LEADING TO INCREASED INFECTIONS.

PHYSIOLOGICAL MECHANISM	ABNORMALITIES
1. Vascular perfusion	- Sickle cell disease, diabetes, nephrotic syndrome.
2. Drainage	- Urethral stenosis - Bronchial obstruction: Asthma, cystic fibrosis, foreign body, depressed cough (alcohol), tracheoesophageal fistula (reflux). - Eustachian tube obstruction.
3: Intergumentary barrier	- Eczema, burns, skull fracture.
4. Bacterial flora	- Antibiotic therapy.

ผู้ป่วยด้วยโรคต่าง ๆ ที่มี vascular perfusion ไม่ดี เช่น sickle cell anemia มี pulmonary infarcts ทำให้มี lung infection ได้บ่อย ๆ angiopathy ที่มักจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน หรือ edema ในnephrotic syndrome ก็เช่นกัน ทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณผิวหนังไม่ดีเท่าที่ควรและเกิด infection ของผิวหนังได้บ่อย อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายที่โดยปกติมี outflow ถ้าถูกอุดตันก็จะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด local infection ขึ้นตลอดเวลาและรักษายากมากจนกว่าจะแก้ปัญหาการอุดตันเสียก่อน ผิวหนังนอกจากจะเป็นเยื่อหุ้มที่ป้องกันมิให้เชื้อโรคผ่านเข้าสู่ร่างกายแล้วมันยังมีสารหลายชนิดที่ฆ่าเชื้อโรคได้ เมื่อผิวหนังหลุดออกไปก็จะทำให้อวัยวะส่วนนั้นไม่มีความต้านทานเลย ที่พบได้เสมอก็คือผู้ป่วยด้วยโรคต่าง ๆ ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับ antibiotic เป็นเวลานานอาจจะมี bacterial flora เปลี่ยนไป ทำให้เกิด enterobacterial pneumonia หรือ septicemia ได้บ่อย และอาจรุนแรงถึงตายได้

B. Defects in Phagocytic and Bactericidal Functions of Phagocytes.

เนื่องจากหน้าที่ที่สำคัญในการป้องกันและต่อต้าน infection ในร่างกายขึ้นอยู่กับปริมาณและความสามารถของ phagocytes อันประกอบด้วย polymorphonuclear neutrophil (PMN), eosinophil และ monocytes ในเลือด ร่วมกับ macrophages ใน reticuloendothelial system ดังนั้นเราอาจแบ่งความผิดปกติของระบบนี้ออกเป็น 2 พวก กล่าวคือ

I. Quantitative Defects: ความผิดปกติอันเนื่องมาจากร่างกายมี phagocytes

น้อยลง เช่นที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย neutropenia และในภาวะ hyposplenia

II. Functional Defects: Phagocytes ของร่างกายมีความผิดปกติด้านความสามารถในการกิน หรือฆ่าเชื้อโรคด้วยสาเหตุต่าง ๆ

Quantitative Defects

1. Neutropenia กลไกของการเกิด bacterial infection ในบริเวณใต้ผิวหนังและเยื่อเมือกในผู้ป่วยที่มี neutropenia จากสาเหตุต่าง ๆ ยังไม่ทราบแน่ชัด ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมี ferunculosis, abscess, otitis media, ulcerative stomatitis และ pneumonia ได้บ่อย ยิ่งกว่านั้นการที่มี phagocyte น้อยลง ทำให้ไม่สามารถที่จะหยุดยั้งการแผ่กระจายของเชื้อเหล่านี้ ดังนั้น จึงมีโอกาสที่จะลุกลาม เช่น ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย neutropenia และในภาวะ hyposplenia

II. FUNCTIONAL DEFECTS; Phagocytes ของร่างกายมีความผิดปกติด้านความสามารถในการกินหรือฆ่าเชื้อโรคด้วยสาเหตุต่าง ๆ

QUANTITIVF DEFECTS

1. NEUTROPENIA กลไกของการเกิด bacterial infection ในบริเวณใต้ผิวหนังและเยื่อเมือกในผู้ป่วยที่มี neutropenia จากสาเหตุต่าง ๆ ยังไม่ทราบแน่ชัด ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมี ferunculosis, abscess, otitis media, ulcerative stomatitis และ pneumonia ได้บ่อย ยิ่งกว่านั้นการที่มี phagocyte น้อยลง ทำให้ไม่สามารถที่จะหยุดยั้งการแผ่กระจายของเชื้อเหล่านี้ ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะลุกลามแผ่กระจาย หรือกลายเป็น systemic infection ได้ง่าย แม้ว่าผู้ป่วยด้วย neutropenia จะมี eosinophil และ monocyte เพิ่มขึ้นก็ยังไม่ช่วย ทั้งนี้เพราะเซลล์ทั้งสองชนิดนี้กินเชื้อแบคทีเรียได้ไม่ดีเท่า PMN ยิ่งกว่านั้น monocytes ก็ไม่สามารถจะฆ่าเชื้อที่มันกินเข้าไปได้ดีเหมือน PMN

2. Hyposplenia หน้าที่สำคัญอย่างหนึ่งของม้าม ก็คือ ช่วยร่างกายกำจัด poorly opsonized particles ต่าง ๆ ในเลือด ซึ่งส่วนมันอาศัย RES cells ของมัน และอาศัย B-lymphocytes ช่วยสร้าง specific antibodies มาช่วยกำจัดอย่างรวดเร็ว ดังนั้นถ้าขาดม้ามร่างกายจะสูญเสียสมรรถภาพในการกำจัดเชื้อโรคไปอย่างมาก

ผู้ป่วยที่เกิดมาไม่มีม้าม (congenital asplenia), Hereditary splenic hypoplasia หรือภายหลัง splenectomy โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก มักจะเกิด sudden, overwhelming septicemia และ meningitis จากเชื้อ pneumococci, H. influenzae หรือ meningococci ผู้ป่วยด้วย Sickle cell anemia มี splenic infarction บ่อยๆ จนกระทั่งระยะหลังมีม้ามหดตัวเล็กลงมาก (Autosplenectomy) และมี RES cells ทำหน้าที่ได้น้อย พวกนี้มักจะมี pneumococcal infection เกิดขึ้นได้บ่อยๆ เช่นกัน

Functional Defects of Blood Phagocytes

ผู้ป่วยประเภทนี้จะมี chronic and recurrent bacterial หรือ fungal infection ทั้งๆที่มีจำนวน circulating phagocytes ในเลือดเพียงพอ และมีระดับ serum immunoglobulins กับ lymphocyte-mediated delayed hypersensitivity (CMI) เป็นปกติ

เนื่องจาก phagocytosis สามารถจะแยกออกได้เป็น 4 ระยะที่สำคัญได้แก่ (1) Chemotaxis คือการเคลื่อนตัวของ phagocytes ไปยังบริเวณที่มีการกระตุ้น (2) Opsonization การเปลี่ยนแปลงผิวหนังของเชื้อแบคทีเรียหรือสารต่างๆ ทำให้ถูกกินด้วย phagocytes ได้สะดวกขึ้น (3) Phagocytosis (Ingestion) การกินเชื้อโรคเข้าไปในเซลล์ และ (4) Intracellular microbicidal reactions คือการทำลายเชื้อโรคภายใน phagocytes ดังนั้นความผิดปกติของระบบนี้จึงแบ่งออกเป็น 4 ประเภทเช่นกัน ดังจะเห็นได้ใน Table II.

TABLE II. FUNCTIONAL DEFECTS OF PERIPHERAL BLOOD PHAGOCYTES.

I. **Disorders of Leukotaxis and Leukocyte Movement.**
   1. **Diminished Chemotactic Factors in Blood.**
      a. **presence of Chemotactic Factor Inhibitors:** Children, alcoholic cirrhosis, Hodgkin's disease.
      b. **Decreased Complement Components:** Newborn, congenital C_5 deficiency, acute glomerulonephritis.
      c. **Drugs:** Colchicine, steroids.
   2. **Impaired Cellular Response to Normal Chemotactic Stimults.** (Intrinsic Leukocyte Defects)
      a. **Congenital:** Lazy leukocyte syndrome (LLS) and related disorders, Chediak-Higashi syndrome.
      b. **Acquired:** Newborn, diabetes mellitus, terminal shock, alcohol, rheumatoid arthritis.

II. **Disorders of Opsonization.**
   a. **Congenital:** Congenital deficiency of C_3, hypercatabolic C_3, hypercatabolic C_3 deficiency, C_5 dysfunction, sickle cell disease.
   b. **Acquired:** Newborn.

III. **Disorders of Phagocytosis.**
   a. **Phagocytic Immaturity:** acute leukemia, aplastic anemia, neutropenia syndromes.

b. **Alteration of Phagocyte Cell Membrane**
: Tuftsin deficiency - congenital, splenectomy
: Globulins - multiple myeloma, macroglobulinemia, rheumatoid synovial fluid.
: Drugs - morphine analog, levorphanol
: Influenza virus
. SLE, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

c. **Diminished Cellular Energy:** Intravenous hyperalimentation.

IV. **Disorders Associated with Impaired Intraleukocytc Microbicidal Activity.**

a. **Congenital:** Chronic granulomatous disease, myeloperoxidase deficiency, G-6PD deficiency, syndrome of lipochrome pigmentation, Job's syndrome, lysosomal defects (Chediak-Higashi syndrome).

b. **Acquired:** Severe thermal injury, irradiation therapy, mixed cryoglobulinemia, phenylbutazone, amytal, hydrocortisone:

I. Disoders of Leukotaxis and Leukocyte Movement.

Neutrophile movement มีอยู่ 2 แบบด้วยกัน ได้แก่

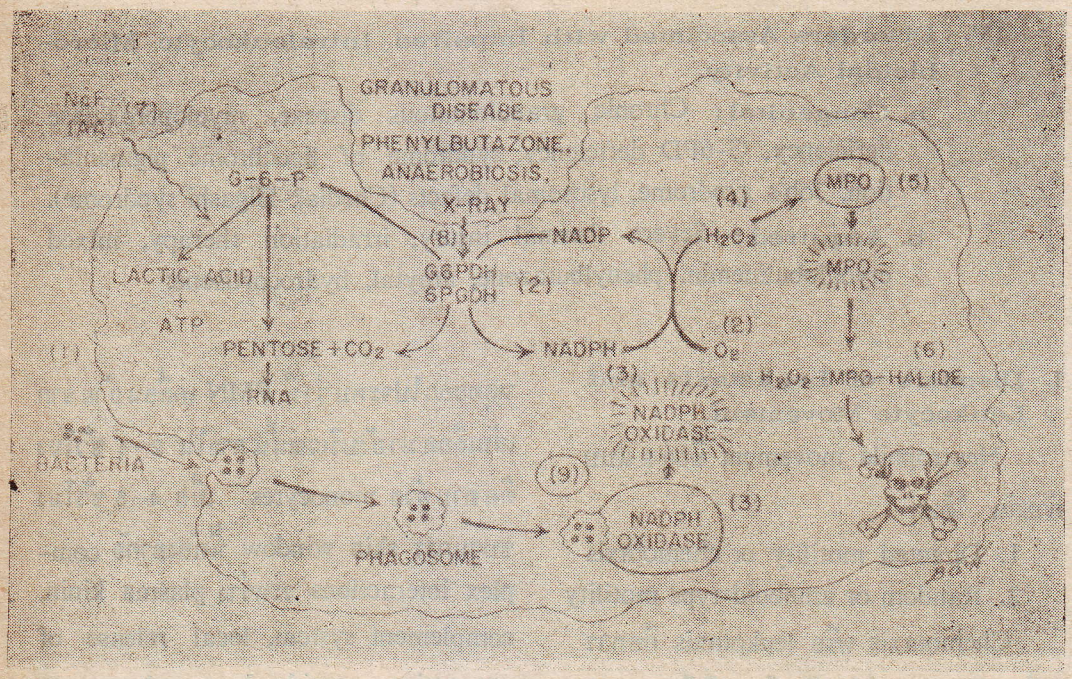
1. Directed motility or chemotaxis
2. Random or ameboid-type motility

Chemotaxis หรือ leukotaxis คือการเคลื่อนตัวของเซลล์ไปยังบริเวณที่มี stimuli ทำให้เกิด leukocyte accumulation ตรงบริเวณนั้นๆ ขบวนการนี้ต้องอาศัยทั้ง humoral และ cellular factors ซึ่งความผิดปกติในปัจจัยเหล่านี้อย่างใดอย่างหนึ่ง สามารถจะทำให้การเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวเปลี่ยนแปลงไปได้ วิธีการดั้งเดิมในการศึกษา chemotaxis ก็คือการศึกษา inflamatory response โดยใช้วิธี Rebuck skin window technique ในคนปกติถ้าเราขูดผิวหนังเบาๆ ให้ epidermis หลุดออกไปจะพบว่ามี PMN เคลื่อนย้ายจากเส้นเลือดมายังบริเวณนั้นภายใน 2–4 ชั่วโมง ติดตามด้วย monocytes เมื่อ 4–6 ชั่วโมง ขบวนการ skin window นี้ต้องอาศัย complex interactions ระหว่าง plasma kinin, complement system, local release of vasoactive peptide by-products และ amines ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ membrane permeability (histamine, catecholamine) เป็นต้น chemotactic factor แต่ละตัวกระตุ้นเม็ดเลือดขาวต่างชนิดกัน และส่วนใหญ่ของ chemotactic factors มาจาก complement เท่าที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน complement products ที่มี chemotactic activity มีอยู่ 3 ตัวด้วยกัน คือ

1. Trimolecular complex of C5, C6, C7, ($\overline{C567}$).

2. C3a. ซึ่งเป็น peptide fragment ชิ้นเล็ก ๆ ที่ถูกย่อยหลุดออกมาจากตัว C3 โดยฤทธิ์ของ plasmin, trypsin, protease หรือ C3 convertase ก็ได้

3. C5a. เป็น low molecular weight peptide ที่เป็นชิ้นส่วนของ C5 ที่มีทั้ง chemotactic และ anaphylotoxic activities.



Leukocytes มิใช่ว่าจะถูกกระตุ้นด้วย chemotactic factor ฝ่ายเดียว ตัวมันเองก็สามารถที่จะสร้าง factors เหล่านี้ได้บ้าง เช่น PMN อาจจะทำปฏิกิริยากับ serum แล้วทำให้เกิด kallikrein, C3a, C5a และ $\overline{C567}$ ขึ้น แต่ eosinophils และ monocytes ทำให้เกิดแต่ C3a และ C5a เท่านั้น นอกเหนือจาก leukocytes แล้ว ตัวแบคทีเรียเอง, bacterial protein or filtrate และ และ lipopolysaccharides ยังมี chemotactic activity ในตัวมันเองด้วย

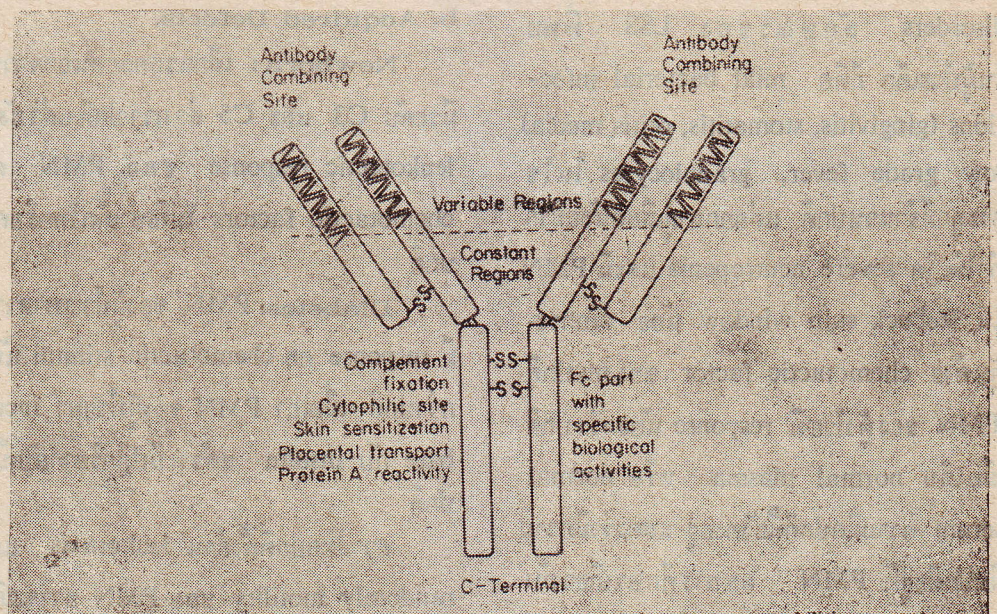


Diagram of γG molecule showing various biologic functions or capabilities present on Fc portion of γG globulin.

I. 1 DIMNISHED CIRCULATING CHEMOTACTIC FACTORS.

a. Presence of Chemotactic Factor Inhibitors. คนปกติจะมีทั้ง C.F. inhibitor และ antagonist ของมันอยู่ในสภาพสมดุลย์ มีผู้ป่วยเด็กหลายรายที่มี C.F.I. antagonist ในเลือดหายไปหมด ทำให้มี C.F.I. activity เพิ่มขึ้นทำลาย C.F. activity พวกนี้มีประวัติ recurrent staph. infection ของปอดและผิวหนัง นอกจากนี้แล้ว C.F.I. activity สูงกว่าปกติยังพบใน alcoholics (cirrhosis) และ Hodgkin's disease บางราย

b. Complement Deficiency. เด็กแรกคลอด มีระดับ C3 และ C5 ต่ำกว่าปกติ และเป็นสาเหตุอย่างหนึ่งที่ทำให้เด็กเหล่านี้มี infection ได้ง่ายกว่าเด็กโต เด็กบางคนเกิดมาโดยมี congenital deficency of C5 ทำให้มี recurrent bacterial infection ตลอดเวลา โรคอื่นที่มีระดับ complement ต่ำกว่าปกติ คงจะมีความผิดปกติของ chemotaxis ร่วมด้วย เช่นผู้ป่วยที่มีระดับ C3 ต่ำ ร่วมกับacute glomerulonephritis เป็นต้น

c. DRUGS. ยาบางชนิดที่มี anti-inflammatory action เช่น colchicine และ steroids ออกฤทธิ์ห้าม motility และmigration ของ PMN ได้

I.2 IMPAIRED CELLULAR RESPONSE TO NORMAL CHEMOTACTIC STIMULUS

a. CONGENITAL DEFECTS. Lazy leukocyte syndrome (LLS) and related

disorders ลักษณะของ LSS ที่พบในผู้ป่วยเด็ก ก็คือ mild bacterial infections (gingivitis, stomatitis, otitis media) low grade fever, granulocytes ในไขกระดูกมีจำนวนปกติ แต่ออกมาสู่เลือดน้อยมาก ทำให้เกิด severe neutropenia และมี PMN ใน Rebuck skin window น้อย เมื่อกระตุ้นด้วย chemotactic factor ของคนปกติ PMN ของผู้ป่วยมี response น้อยกว่าปกติ เมื่อเติม normal plasma หรือ normal serum ความผิดปกตินี้ยังคงอยู่ แสดงว่ามีความผิดปกติอยู่ที่ PMN ผลการศึกษาเกี่ยวกับ defense mechanism ด้านอื่น เช่น CMI, HMI, leucocyte phagocytosis และ bactericidal activity ยังคงเป็นปกติ นอกจากนั้นยังพบผู้ป่วยบางรายที่มีลักษณะเหมือน LLA แต่ไม่มี neutropenia และมี Rebuck skin window เป็นปกติ และบางรายเกิดร่วมกับ X-linked congenital agammaglobulinemia

Chediak-Higashi syndrome เป็น rare autosomal-recessive trait ลักษณะสำคัญก็คือมี recurrent severe pyogenic infection, partial oculocutaneous albinism, giant cytoplasmic granules ในเซลล์ต่างๆ ของร่างกายหลายชนิดรวมทั้งเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากจะมี response ไม่สู้ดีต่อ chemotactic factor แล้ว ยังมี intracellular microbicidal defect ของ PMN ด้วย (ดังจะกล่าวถึงในตอนท้าย)

b. Acquired Defects.

Newborn: เด็กแรกคลอดนอกจากจะมีระดับ C3 และ C5 ต่ำกว่าปกติแล้วยังมี leukotactic response ของ PMN ต่อ chemotactic factors ไม่ดีเท่าเด็กโตหรือคนปกติ

Diabetes: PMN ของผู้ป่วยเบาหวานมี response ต่อ chemotactic stimuli น้อยกว่าปกติ เมื่อเอา PMN ของผู้ป่วยมา incubate กับ insulin แล้วจะมีปฏิกริยากลับเป็นปกติ

ความผิดปกติทั้งด้าน leukotaxis และ randomly motility ของ PMN อาจจะเกิดขึ้นชั่วระยะในผู้ป่วย **terminal shock, rheumatoid arthritis, alcohol** administration ซึ่งกลับเป็นปกติได้เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาหรือพ้นสภาพนั้นแล้ว

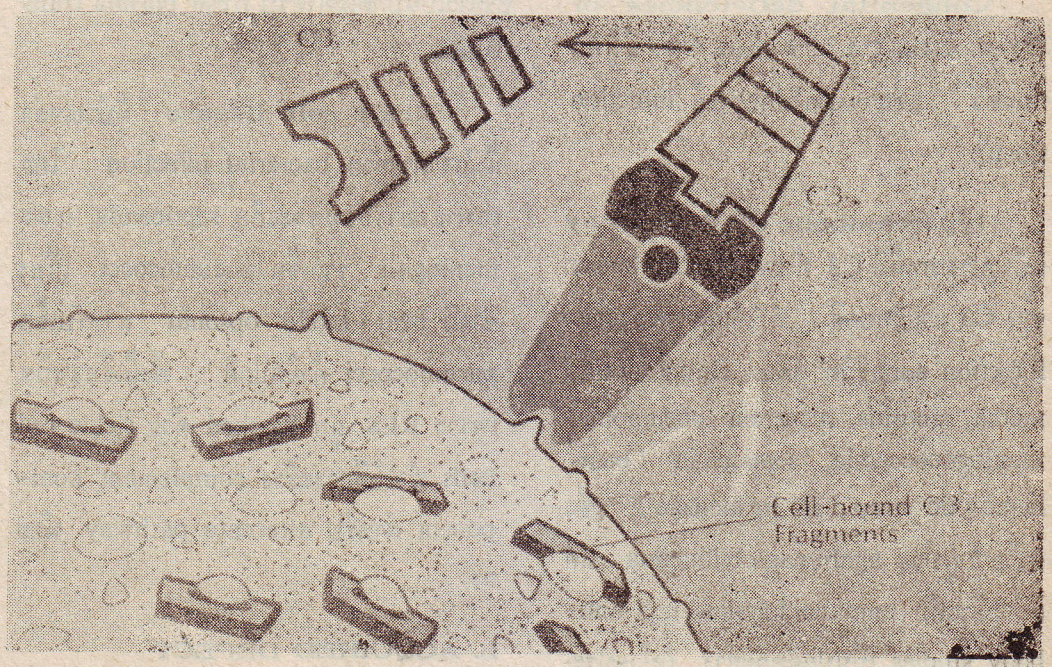
II. Disorders of Opsonization.

Opsonins หรือ phagocytosis promoting factors ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติด้าน physicochemical ของผิวแบคทีเรีย ทำให้มันถูกกินด้วยเม็ดเลือดขาวสะดวกขึ้น opsonins มีอยู่ 2 ประเภทคือ (1) heat-stable opsonins ได้แก่ specific antibodies ต่อ surface antigen ของแบคทีเรีย (= specific antibody opsonins) เช่น IgG และ IgM. พวกนี้ต้องใช้ในปริมาณสูง และ (2) heat-labile opsonins พวกนี้เกี่ยวข้องกับ complement components. Opsonin ที่สำคัญต่อการป้องกัน pyogenic และ enteric bacteria คือ C3.

Phagocytes ในเลือดกิน opsonized bacteria ได้ 3 ทางด้วยกัน ได้แก่

(1). F(ab)$_2$ portion ของ antibody ไปจับกับ surface antigen บนผิวแบคทีเรีย และ Free Fc portion ของ antibody จะจับกับ surface receptor ของ phagocyte.

(2). ส่วนใหญ่ของ opsonization อาศัยวิธี complement activation ซึ่งเริ่มต้นจากการที่มี IgG หรือ IgM antibodies ไปจับกับ surface antigen ของแบคทีเรียแล้ว activate C$_1$ (โดยที่ C1q. ไปจับกับ Fc portion ของ Ig เหล่านี้) แล้วมีปฏิกิริยาต่อไปจนเกิด $\overline{C42}$ หรือ C3 convertase ซึ่งเป็นตัวที่ย่อย C3 ออกเป็น 2 ส่วนได้แก่ C3a (มีทั้ง chemotactic และ anaphytotoxic activities) และ C3b ซึ่งติดอยู่กับผิวของแบคทีเรีย C3 convertase ในปริมาณเพียงเล็กน้อยสามารถจะทำให้เกิด C3b ได้เป็นจำนวนมาก ทั้ง PMN และ monocytes มี C3b specific receptor sites บนผิวของเซลล์ ดังนั้นโดยวิธีนี้เชื้อแบคทีเรียที่ถูก opsonized และมี C3b ติดอยู่ที่ผิวจึงถูกยึดติดกับผิวของ phagocytes ที่ C3b receptor.



(3). วิธีการที่สามนี้เพิ่งจะทราบกันเมื่อไม่นานมานี้เองว่า C3b fixation อาจจะเกิดขึ้นโดย properdin ผ่านทาง Alternate complement pathway (โดยไม่ผ่าน classical pathway คือการเกิด $\overline{C142}$ ก่อน) ในสภาพของ nonimmune state ทั้งนี้โดยอาศัย

Factors A and B, properdin, magnesium และ proteins อื่นด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าวิธีการนี้อาจจะเกิดขึ้นใน infection ต่างๆ ในระยะแรกก่อนที่จะมี antibody formation ต่อมาภายหลังเมื่อ specific antibody ถูกสร้างขึ้นก็จะมีการ opsonization โดยวิธีการข้อ 1 และ 2 ต่อไป ในระยะท้ายของ infection ร่างกายเราอาจจะไม่ต้องอาศัย complement system เลยก็ได้ เพราะในขณะนั้นร่างกาย supersaturated ด้วย specific antibody แล้ว

a. CONGENITAL

Congenital deficiencies of C1-2, C1s, C4, C2 and C3 มีผู้พบกันแล้ว แต่ส่วนมากไม่ค่อยจะมี infection บ่อยนัก

Hypercatabolic C3 deficiency ผู้ป่วยประเภทนี้มี C3 ต่ำเพราะมี catabolism ของ C3 มากผิดปกติ ทำให้เกิด pyogenic infection ตลอดชีวิต ได้แก่ chronic otitis media, sinusitis, recurrent pneumonia. meningococcemia, septicemia (beta-hemolytic strep., H. influenzae). ซึ่งคล้ายกับผู้ป่วย agammaglobulinemia แต่ผู้ป่วยมีระดับ Immunoglobulins และ antibody studies เป็นปกติทุกอย่าง ผู้ป่วยประเภทนี้บางรายมี molecular defect ของ C3 ร่วมด้วย ทำให้มี C3 ลดลง (Type II. of essential hypercatabolism of C3.)

C5 dysfunction การกินเชื้อ yeast ต้องอาศัย C5 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงพบว่าเด็กที่มี C5 opsonic activity ต่ำมาแต่กำเนิดจึงมี recurrent candida albicans infection, refractory seborrheic dermatitis, intractable diarrhea, failure to thrive และ septicemia จากเชื้อ staph. aureus และ enterobacteria เมื่อวัดระดับ C5 ในผู้ป่วยพบว่ามี physicochemical เป็นปกติทุกอย่าง ยกเว้นการสร้าง chemotactic factor และ opsonic activity ที่น้อยกว่าปกติมากจึงเรียกว่า C5 dysfunction ผู้ป่วยมีอาการเป็นปกติเมื่อได้รับ fresh plasma transfusion.

Sickle cell disease ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะตายด้วย bacterial infection โดยเฉพาะอย่างยิ่งมักจะเกิด septicemia และ meningitis จากเชื้อ pneumococci เนื่องจากมี heat-labile opsonin สำหรับเชื้อ pneumococci ต่ำผิดปกติ ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นเพราะ RES. ถูก blocked ด้วย sickle red cells ทำให้มีการสร้าง complement component สำหรับ alternate pathway น้อยลง

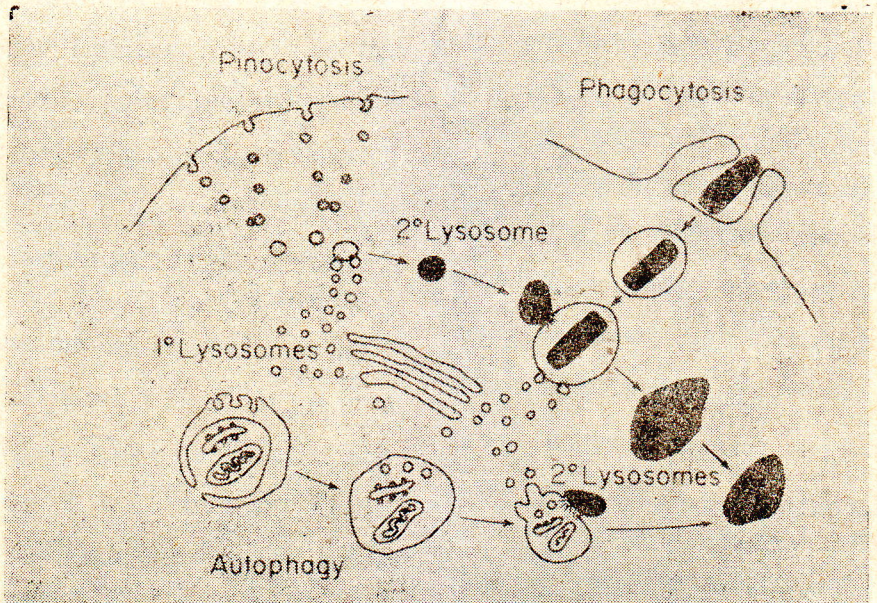
b. ACQUIRED DEFECT

Newborn opsonic activity ของเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับ C3 ซึ่งตัวมันเองก็มีความสัมพันธ์กับอายุของเด็ก เด็กแรกคลอด

แม้จะเป็น full-term ก็มี opsonic activity ต่ำเพราะมี C3 และ C5 เพียง 50 % ของ adult level

III. Disorder of Phagocytosis

Phagocytosis เป็นหน้าที่ของ mature phagocyte ซึ่งต้องมี specific receptors บนผิวและมี energy potential phagocytosis เกิดขึ้นเนื่องจากมี surface tension ระหว่างตัวแบคทีเรีย, suspending medium และตัว phagocyte immature granulocytes มี negative charge สูง แล้วจะค่อยๆ ลดลงเป็นลำดับเมื่อมันแก่ตัว จนสุดท้ายกลายเป็น PMN และเป็นเหตุผลที่ทำให้ PMN มี contact และ phagocytosis ได้มากกว่า immature granulocytes บนผิวของ PMN, monocytes และ tissue macrophages มี specific receptor site สำหรับ opsonize แบคทีเรีย เมื่อแบคทีเรียถูกยึดติดกับผิว phagocyte มันจะถูกนำเข้าไปภายในเซลล์โดยขบวนการพิเศษที่อาศัยทั้ง extracellular factors (ได้แก่อุณหภูมิ, pH, osmotic pressure) และ intracellular factors เช่น energy potential ได้แก่ ATP เป็นต้น PMN และ monocytes ได้ ATP โดยทาง anaerobic glycolysis แต่ alveolar macrophage ในปอดได้ ATP ส่วนใหญ่ทาง oxidative phosphorylation,



The vacuolar system – the digestive tract of phagocytic cells.

แต่เดิมมานั้นเราทราบกันว่า ที่ receptor sites บนผิวของ PMN มี specific cytophilic gamma globulin ชนิดหนึ่งเกาะติดอยู่เรียกว่า **Leukokinin** ซึ่งสามารถกระตุ้น phagocytic activity ของ PMN ให้เพิ่มขึ้นได้ 2–3 เท่าตัว ระยะหลังต่อมาจึงทราบว่า activity ของมันอยู่ในส่วนเล็กๆเพียงส่วนเดียวของ molecule ซึ่งเรียกว่า Tuftsin Tuftsin เป็น highly basic tetrapeptide ประกอบด้วย L-threonyl-L-lyrsyl-L-prolyl -L-arginine (molecular weight 500.). โดยปกติมันจะถูกแยกออกจาก leukokinin ด้วย leukokininase ซึ่งเป็น enzyme เกาะอยู่บนผิวของ PMN เมื่อหลุดออกมา Tuftsin จะทำหน้าที่กระตุ้น phagocytosis ของทั้ง PMN และ lung and peritoneal macrophage โดยตรงไม่ใช่ที่แบคทีเรียเหมือนฤทธิ์ของopsonin.

a. PHAGOCYTIC IMMATURITY

เนื่องจาก mature PMN สามารถจะกินเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่า immature granulocytes (metamyelocytes, myelocytes), eosinophils และ monocytes ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยด้วยโรคต่างๆที่ขาด mature circulating phagocytes เช่น ในacute leukemia, aplastic anemia หรือneutropenic syndromes จึงเกิด severe bacterial infection ได้ง่าย

b. ALTERATION OF PHAGOCYTE CELL MEMBRANE

- **Tuftsin deficiency** อาจจะพบเป็น **familial defect** ทำให้ผู้ป่วยมี infection ได้บ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากเชื้อ staph. หรือบางรายอาจจะเกิดจาก **splenectomy** ทั้งนี้เพราะม้ามเป็นอวัยวะที่สร้าง Tuftsin

– พลาสม่าของผู้ป่วยด้วย **multiple myeloma**และ macroglobulin และ synovial fluid ของผู้ป่วย **rheumatoid arthritis** มีสารบางชนิดซึ่งอาจจะเป็น gamma globulins ออกฤทธิ์กด phagocytosis ได้.

– สารต่างๆ ที่สามารถเปลี่ยนแปลง negative charge บนผิวของ phagocyte จะกดphagocytosis ได้อย่างมาก เช่น **morphine analog, levorphanol** เป็นต้น

– เชื้อไวรัสบางชนิด เช่น **Influenza virus** สามารถจะเกาะติดกับผิวของ phagocyte ทำให้มี Phagocytic activity ลดลง

– ผู้ป่วยบางคนที่เป็น **systemic lupus** และ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria มีการเปลี่ยนแปลงที่ผิวของ phagocytes ทำให้มีadhesiveness และ phagocytic activity ลดน้อยลง

c. DIMINISHED CELLULAR ENERGY

เนื่องจากทั้ง PMN และ monocytesต้องอาศัย ATP ที่ได้มาจาก anaerobic glycolysis ดังนั้นในภาวะต่างๆที่มี glycolysis inhibition เช่น ภาวะที่มี low phosphate concentration ที่พบในเลือดของผู้ป่วย protein calorie malnutrition ที่ได้รับ intravenous

แต่เดิมมานั้นเราทราบกันว่า ที่ receptor sites บนผิวของ PMN มี specific cytophilic gamma globulin ชนิดหนึ่งเกาะติดอยู่เรียกว่า **Leukokinin** ซึ่งสามารถกระตุ้น phagocytic activity ของ PMN ให้เพิ่มขึ้นได้ 2–3 เท่าตัว ระยะหลังต่อมาจึงทราบว่า activity ของมันอยู่ในส่วนเล็กๆเพียงส่วนเดียวของ molecule ซึ่งเรียกว่า Tuftsin Tuftsin เป็น highly basic tetrapeptide ประกอบด้วย L-threonyl-L-lyrsyl-L-prolyl -L-arginine (molecular weight 500.). โดยปกติมันจะถูกแยกออกจาก leukokinin ด้วย leukokininase ซึ่งเป็น enzyme เกาะอยู่บนผิวของ PMN เมื่อหลุดออกมา Tuftsin จะทำหน้าที่กระตุ้น phagocytosis ของทั้ง PMN และ lung and peritoneal macrophage โดยตรงไม่ใช่ที่แบคทีเรียเหมือนฤทธิ์ของopsonin.

a. PHAGOCYTIC IMMATURITY

เนื่องจาก mature PMN สามารถจะกินเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่า immature granulocytes (metamyelocytes, myelocytes), eosinophils และ monocytes ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยด้วยโรคต่างๆที่ขาด mature circulating phagocytes เช่น ในacute leukemia, aplastic anemia หรือneutropenic syndromes จึงเกิด severe bacterial infection ได้ง่าย

b. ALTERATION OF PHAGOCYTE CELL MEMBRANE

- **Tuftsin deficiency** อาจจะพบเป็น **familial defect** ทำให้ผู้ป่วยมี infection ได้บ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากเชื้อ staph. หรือบางรายอาจจะเกิดจาก **splenectomy** ทั้งนี้เพราะม้ามเป็นอวัยวะที่สร้าง Tuftsin

– พลาสม่าของผู้ป่วยด้วย **multiple myeloma**และ macroglobulin และ synovial fluid ของผู้ป่วย **rheumatoid arthritis** มีสารบางชนิดซึ่งอาจจะเป็น gamma globulins ออกฤทธิ์กด phagocytosis ได้.

– สารต่างๆ ที่สามารถเปลี่ยนแปลง negative charge บนผิวของ phagocyte จะกดphagocytosis ได้อย่างมาก เช่น **morphine analog, levorphanol** เป็นต้น

– เชื้อไวรัสบางชนิด เช่น **Influenza virus** สามารถจะเกาะติดกับผิวของ phagocyte ทำให้มี Phagocytic activity ลดลง

– ผู้ป่วยบางคนที่เป็น **systemic lupus** และ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria มีการเปลี่ยนแปลงที่ผิวของ phagocytes ทำให้มีadhesiveness และ phagocytic activity ลดน้อยลง

c. DIMINISHED CELLULAR ENERGY

เนื่องจากทั้ง PMN และ monocytesต้องอาศัย ATP ที่ได้มาจาก anaerobic glycolysis ดังนั้นในภาวะต่างๆที่มี glycolysis inhibition เช่น ภาวะที่มี low phosphate concentration ที่พบในเลือดของผู้ป่วย protein calorie malnutrition ที่ได้รับ intravenous

hyperalimentation ทำให้เกิด phagocytic defect ได้

IV. DISORDERS ASSOCIATED WITH IMPAIRED INTRALEUKOCYTE MICROBICIDAL ACTIVITY

ขบวนการต่างๆ ที่ทำให้เกิดการทำลายเชื้อแบคทีเรียหรือวัตถุอื่นๆที่ถูกกินโดย Phagocyteนั้นประกอบด้วย

(1) Formmation of phagocytic vacuole (phagolysosome) ผิวนอกของ phagocyte จะยื่นออกไปหุ้มเชื้อแบคทีเรียที่ผิว (envagination) จนผลสุดท้ายหลุดเข้าไปอยู่ภายใน vacuole ผิวของ vacuolc นี้มี saturated fatty acids อยู่ในปริมาณค่อนข้างสูง ทำให้มันมี less water permeable และสลายยาก ภายใน vacuole มีการสร้าง phosphatidyl choline เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก โดยอาศัย acylase enzyme, cellular lipase, peroxides ทำให้มี saturated fatty acids unsaturated fatty acid ratioเพิ่มขึ้น

(2) Degranulation ของ cytoplasmic lysosomal granules เข้าไปใน phagocytic vacuoles granules ของเม็ดเลือดขาว ถือเป็น lysosome อย่างหนึ่งเนื่องจากมันประกอบด้วย bactericidal และ digestive enzymes หลายชนิดบรรจุอยู่ภายใน lipid membrane เมื่อผิวของมันแตรแยกออกน้ำย่อยเหล่านี้จะออกฤทธิ์ได้ทันที ดังนั้นจึงทำให้มีชื่อเรียกกันว่า latent activity PMN ของมนุษย์มี granules อยู่ 2 ชนิดด้วยกัน ชนิดแรกได้แก่ primary granules (azurophilic) เช่น ที่พบใน promyelocyte ประกอบด้วย hydrolytic enzymes เป็นต้นอีกชนิดหนึ่งคือ secondary granules เช่นที่พบใน myelocyte ประกอบด้วย alkaline phosphatase, lactoferrin และ lysozymes อื่นๆ

degranulation เกิดขึ้นโดยผิวของ granules และของ phagocytic vacuole มาอยู่ชิดกันแล้วเชื่อมต่อกัน ทำให้ hydrolytic, cationic และ peroxidative enzymes ถูกปล่อยออกจาก granules เข้าไปอยู่ใน phagocytic vacuoles

(3) Stimulation of oxidative metabolism ในขณะที่มี phagocytosis ภายในเซลล์จะมี O_2 consumptionและสร้างH_2O_2 เพิ่มขึ้น glucose oxidaion ทาง Hexose monophosphate pathway เพิ่มขึ้นอีกถึง 10 เท่าตัว

(4) Intraleukocyte microbicidal systems ภายในตัวของ PMN มีสารหลายชนิดที่มีคุณสมบัติช่วยฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้

a. Cellular acidosis ภายหลัง phagocytosis ระดับ pH ภายใน phagocytic vacuole จะลดต่ำลง (เป็นกรด) จนกระทั่งเหมาะต่อการออกฤทธิ์ของ lysosomal enzymes Cellular acidosisที่จะเกิดขึ้นนี้เป็นประโยชน์ต่อการทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ sensitive ต่อ pH โดยเฉพาะ เช่น pneumococci เป็นต้น

b. Antimicrobial agents ภายใน PMN ของกระต่ายมีสารหลายชนิดที่ช่วยฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ เช่น Phagocytin และ leukin (ช่วยฆ่าเชื้อ Gram negative) ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดใน acid pH เช่นกัน นอกจากนั้นยังมี cationic proteins อีกหลายชนิดที่มี specific antimicrobial activities ต่อเชื้อทั้ง Gram positive และ negative ภายใน PMN ของมนุษย์มี lactoferrin (เป็น bacteriostatic) และ lysozyme ที่ย่อย cell wall (mucopolysaccharides) ของเชื้อแบคทีเรียบางชนิด

c. Bactericidal system ระบบที่สำคัญที่สุดใน PMN ของมนุษย์คือ Klebanoff halogenation system (hydrogen peroxide, myeloperoxidase, halide system) ตัว halide ที่สำคัญที่สุดคือ iodine แม้ว่าอัตรา iodination จะมีความสัมพันธ์กับ bactericidal activityแต่ iodination ไม่ใช่ขบวนการที่มีหน้าที่ในการฆ่าเชื้อ ปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียคือการเกิด superoxide ขึ้นภายใน phagocyte

a. CONGENITAL DEFECTS

- Chronic granulomatous disease (CGD) โรคที่น่าสนใจมากนี้ยังไม่เคยพบในบ้านเรา ส่วนมากของผู้ป่วยมักจะเป็นชาย (x-linked recessive gene) ส่วนน้อยคงจะเป็นหญิงและถ่ายทอดแบบ autosomal recessive gene อาการสำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้ประกอบด้วย lymphadenopathy (เป็นมากจนบางครั้งต้องทำ incision/drainage) frequent pneumonia, hepatosplenomegaly, liver abscess, chronic dermatitis, osteomyelitis, shinitis, conjunctivitis, diarrhea, peranal abscess, ulcerative stomatitis, leukocytosis, anemia of chronic infection, hyperagamma globulinemia มักจะเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุได้ 2–3 เดือนจนกระทั่งเสียชีวิตเมื่ออายุไม่เกิน 30–40 ปี เชื้อที่เป็นสาเหตุของ infection ในผู้ป่วยเหล่านี้มีทั้ง Gram positive, negative และ fungi ความผิดปกติอยู่ที่ phagocytes ของผู้ป่วยกินเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราได้ แต่ฆ่ามันไม่ได้ เพราะ oxidative metabolism เสียไป บางรายเป็นเพราะมี NADH oxidase deficiency แต่บางรายมีทั้ง NADH และ NADPH oxidase เป็นปกติ เนื่องจากมันไม่สามารถจะฆ่าเชื้อได้มันจึงเกิดเป็น granulomatous tissue ขึ้นทั่วร่างกาย

- Disorders related to CGD. ตัวอย่างเช่น Job's syndrome เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก มักจะเป็นเด็กผู้หญิงที่มีผิวขาวและผมสีอ่อน มีประวัติ recurrent cold staph. abscesses ตั้งแต่แรกคลอด เพราะพวกนี้มี metabolic และ bactericidal defect คล้าย CGD. ต่อมามี syndrome ใหม่เป็นผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่มี extensive lipochrome pigmentation ของเนื้อเยื่อต่างๆ รวมทั้ง histiocytes, heperaglobulinemia

แต่มี increased susceptibility to infection, pulmonary infiltration, splenomegaly ผู้ป่วยเหล่านี้มีความผิดปกติใน oxidative metabolism ของ phagocytes คล้ายคลึงกับ CGD แต่มีอาการแตกต่างไป และไม่เกิด granulomatous tissue

- Myeloperoxidase deficiency โรคนี้ถ่ายทอดได้แบบ autosomal recessive trait ผู้ป่วยมี chronic or recurrent superficial monilial infection บางทีอาจจะเกิด deep tissue infection แม้ว่า monilia skin test จะเป็นปกติแต่ phagocytes ของผู้ป่วยฆ่าเชื้อ monilia ไม่ได้ Lysosomal granules ของ phagocytes (ทั้ง PMN และ monocytes) ของผู้ป่วยไม่มี myeloperoxidase activity เลย แต่ต่างกับ CGD ที่มันมี H_2O_2 เกิดขึ้นภายหลัง phagocytosis ถึงแม้ว่าจะมี fungicidal และ bactericidal activity ลดลง ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะไม่มี severe infection ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะมันมี antimicrobial system compensation เช่นมี intracellular H_2O_2 สูงขึ้นมากจนถึงระดับ microbicidal level ก็ได้

- G-6-PD deficient PMN การขาด G-6-PD ภายในเม็ดเลือดขาวจะทำให้มี oxidative metabolism ลดน้อยลง แต่ส่วนมากผู้ป่วยมีระดับระหว่าง 20–50 % ของระดับปกติ ดังนั้นจึงมักจะไม่มี bactericidal defect ยกเว้นในบางรายที่มี G-6-PD ใน PMN เหลือเพียง 1% หรือต่ำกว่านั้น พวกนี้มักจะตายเนื่องจาก severe bacterial infection

- Lysosomal defect ผู้ป่วยเหล่านี้มี phagocytosis การสร้าง H_2O_2 และปริมาณ myeloperoxidase เป็นปกติ แต่ฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้น้อย เพราะมีการปล่อย lymsozymes จาก lysosomal granules น้อยผิดปกติ ตัวอย่างที่เห็นชัดเจนก็คือผู้ป่วยด้วย Chediak-Higashi syndrome ซึ่งมี giant lysosomal granules แต่ปล่อย enzyme ออกมาน้อยมาก ทำให้ bactericidal activity น้อย นอกจากนั้นก็ยังพบความผิดปกติแบบเดียวกันนี้ในผู้ป่วยที่ขาด lactoferrin ร่วมกับการที่ไม่สามารถปล่อย lysozymes จาก granules ทำให้มี recurrent infection

b. ACQUIRED DEFECT

Acquired bactericidal defect อาจจะเกิดขึ้นชั่วระยะในผู้ป่วยด้วย severe thermal injury, irradiation therapy, หรือมี mixed cryoglobulinemia

- Drug-induced bactericidal defect ยาหลายชนิดสามารถที่จะกด intraleukocytic bactericidal activity ของเม็ดเลือดขาวได้ เช่นพวก lysosomal stabilizer (phenyl butazone และ colchicine), inhibitors of electron transport (amytal, hydrocortisone) แต่เนื่องจาก inhibitory

effect ของยาพวกนี้มักจะไม่ specific ดังนั้น mechanism ที่แท้จริงจึงไม่ค่อยทราบ Phenylbutazone มีฤทธิ์ 2 อย่างคือ (1) inhibit G-6-PD ทำให้ oxidative metabolism ไม่เพิ่มขึ้น (NDT reduction เกิดขึ้นน้อยกว่าปกติ) และ (2) inhibit degranulation and myeloperoxidase activity (Colchicine มีฤทธิ์แบบเดียวกับ phenylbutazone แต่มันไม่ห้ามการปล่อย myeloperoxidase จาก granules ทำให้มี bactericidal activity เป็นปกติ) Amytal และ hydrocortisone ออกฤทธิ์คล้ายกัน คือมันจะ inhibit ทั้ง NADH, NADPH oxidase ทำให้มี NBT reduction, O_2 uptake, HMP activity และการฆ่าเชื้อทั้ง catalase negative และ positive ถูก inhibit ไปด้วย

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าขบวนการของ body defense mechanism สลับซับซ้อนมาก การที่จะเข้าใจถึงความผิดปกติในผู้ป่วยต้องอาศัยความรู้ที่กว้างขวาง และอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อทดสอบความผิดปกติของขบวนการนี้แต่ละจุด เพื่อการรักษาที่ถูกต้องต่อไป.