ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATION

อ.นพ. พีรยุทธ สิทธิไชยากุล
ภาควิชาพยาธิวิทยาและนิติเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

การอักเสบ (inflammation) เป็นกระบวนการที่ร่างกายตอบสนองต่อสิ่งที่ทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บ เช่น เชื้อโรค การตายของเซลล์จากการขาดเลือดหรือขาดออกซิเจน โดยการตอบสนองโดยกระบวนการอักเสบประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด การเข้ามาของเซลล์เม็ดเลือดขาว และผลกระทบที่เกิดกับร่างกายทั้งระบบ (systemic effect)

กระบวนการอักเสบจัดเป็นกลไกสำคัญในการป้องกันสิ่งแปลกปลอม หรือสิ่งที่จะทำให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บ ผลของการอักเสบจะทำให้เกิดการกำจัดสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อโรคออกไป นอกจากนี้ยังกำจัดเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บหรือตายจากการเข้ามาของสิ่งแปลกปลอมดังกล่าว หากไม่มีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น ร่างกายจะไม่สามารถกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นออกไปได้ เนื้อเยื่อจะเกิดการบาดเจ็บโดยที่ไม่มีการซ่อมแซม ทำให้การทำงานของเนื้อเยื่อนั้นๆ ผิดปกติไป อย่างไรก็ตามกระบวนอักเสบมีผลเสียเกิดขึ้นได้ด้วยเช่นกัน หากเกิดการอักเสบมากเกินไป หรือเกิดการอักเสบแบบเรื้อรังเป็นเวลานาน จะเกิดการทำลายเนื้อเยื่อทำให้เกิดการทำงานของเนื้อเยื่อนั้นผิดปกติได้เช่นกัน

กระบวนการอักเสบประกอบด้วยการปฏิกิริยาของเนื้อเยื่อหลักๆ 2 ชนิด นั่นคือ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด และการตอบสนองของเซลล์ชนิดต่างๆ ได้แก่ เซลล์อักเสบ และเซลล์ fibroblasts ซึ่งพบในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและเซลล์ดังกล่าวจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป กระบวนการอักเสบสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation) และการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) การอักเสบแบบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นรวดเร็ว ภายในระยะเวลาเป็นวินาทีหรือเป็นนาที หลังจากได้รับสิ่งกระตุ้นและคงอยู่ประมาณ 2 ถึง 3 วัน แต่มักไม่เกิน 1 สัปดาห์ ลักษณะสำคัญของการอักเสบเฉียบพลัน คือ การบวมของเนื้อเยื่อ (edema) มีสารน้ำซึ่งมีโปรตีน (exudate) ภายในเนื้อเยื่อ และพบเซลล์อักเสบชนิด neutrophils ส่วนการอักเสบแบบเรื้อรังนั้นจะเกิดนานกว่า อาจเกิดตามหลังการอักเสบแบบเฉียบพลัน หรือเกิดจากร่างกายตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมบางชนิดก็ได้ ขึ้นกับปัจจัยหลายๆ ด้าน ลักษณะสำคัญของการอักเสบเรื้อรัง คือ มีการสร้างเนื้อเยื่อพังผืดขึ้น (fibrosis) มีการสร้างหลอดเลือดขึ้นจำนวนมาก และพบเซลล์อักเสบชนิด macrophages และ lymphocytes

การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและเซลล์ที่พบในการอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง เกิดจากการกระตุ้นจากสารเคมี ซึ่งสารเคมีนั้นอาจพบในกระแสเลือดอยู่แล้วหรือจากเซลล์ต่างๆ หลั่งออกมา หลังจากเกิด

กระบวนการอักเสบและกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นออกไปแล้ว ร่างกายจะมีกลไกยับยั้งเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการอักเสบมากเกินไป ซึ่งอาจจะทำอันตรายให้กับเนื้อเยื่อได้

ลักษณะทางคลินิกของการอักเสบ โดยเฉพาะการอักเสบเฉียบพลันจะประกอบอาการหลัก 4 อาการ คือ ปวด (pain, dolor), บวม (swelling, tumor), แดง (redness, rubor) และร้อน (heat, calor)

ACUTE INFLAMMATION

OVERVIEW OF ACUTE INFLAMMATION

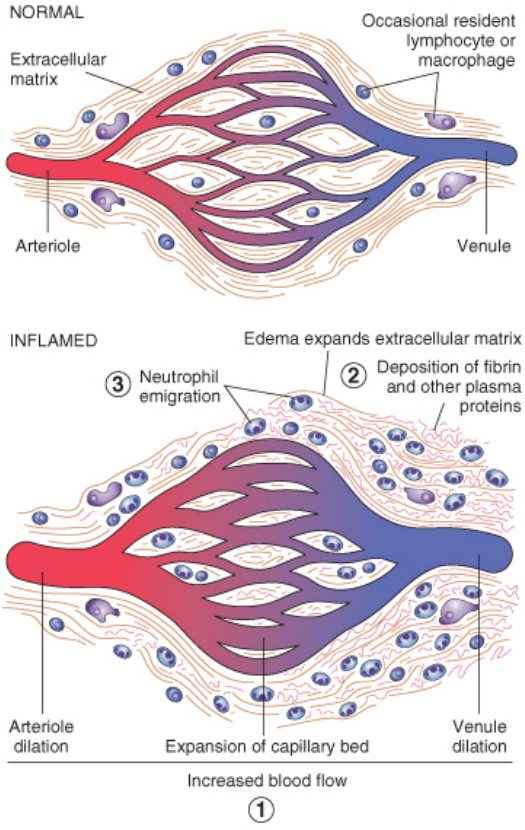
กระบวนการอักเสบเฉียบพลัน ประกอบด้วยลักษณะสำคัญ 3 ประการ คือ

1) การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด ทำให้เกิดการไหลเวียนของเลือดมายังบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บมากขึ้น

2) การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้สารน้ำ โปรตีนและเซลล์เม็ดเลือดขาว รั่วออกมาภายนอกหลอดเลือด

3) การเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บ และได้รับการกระตุ้นเพื่อให้สามารถกำจัดสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ได้

จากผลที่เกิดขึ้นจะทำให้ permeability ของหลอดเลือดสูงขึ้น สารน้ำและโปรตีนจึงรั่วออกมาในช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular space) และช่องว่างต่างๆ ในร่างกาย ได้แก่ ช่องในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial cavity) ช่องปอด (pleural cavity) และช่องท้อง (peritoneal cavity) ได้ง่าย สารน้ำที่มีโปรตีนปริมาณสูงดังกล่าวเรียกว่า exudate ซึ่ง exudate ที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ neutrophils เป็นจำนวนมาก จะเรียกว่า หนอง (pus) หรือ purulent exudate ส่วนสารน้ำที่มีปริมาณโปรตีนปริมาณต่ำ เรียก transudate



ภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและเซลล์อักเสบในการอักเสบเฉียบพลัน (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 51.)

STIMULI FOR ACUTE INFLAMMATION

สิ่งที่สามารถกระตุ้นให้เนื้อเยื่อของร่างกายเกิดการอักเสบแบบเฉียบพลัน คือ

- เชื้อโรคชนิดต่างๆ รวมทั้งสารพิษที่สร้างจากเชื้อโรคเอง
- อุบัติเหตุซึ่งทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ
- สารทางกายภาพและสารเคมี เช่น ความร้อน ความเย็น และสารรังสี เป็นต้น
- การตายของเนื้อเยื่อ (tissue necrosis)
- สิ่งแปลกปลอม (foreign body)
- ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (immune reaction) เช่น hypersensitivity reactions

VASCULAR CHANGES

การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด เป็นหัวใจหลักและเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน การเปลี่ยนแปลงที่พบ คือ

CHANGE IN VASCULAR FLOW AND CALIBER

หลังจากเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนภายในหลอดเลือด รวมทั้งขนาดของหลอดเลือดในบริเวณนั้น สรุปได้เป็นขั้นตอนดังนี้

- หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) เป็นเหตุการณ์แรกที่พบหลังจากเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ อย่างไรก็ตามในการบาดเจ็บบางกรณี อาจพบการหดตัวของหลอดเลือดอยู่ชั่วขณะ (transient vasoconstriction) ก่อนที่จะมีการขยายตัวของหลอดเลือด การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะเริ่มเกิดในหลอดเลือด arteriole ก่อน จากนี้จึงเกิดในหลอดเลือดฝอย (capillaries) ตามมา การขยายตัวของหลอดนี้เป็นผลมาจากสารเคมีหลายชนิด เช่น histamine และ nitric oxide เป็นต้น ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด
- เกิดการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด ซึ่งจะเกิดตามหลังการขยายตัวของหลอดเลือดอย่างทันที ทำให้สารน้ำและโปรตีนภายในกระแสเลือดรั่วออกมานอกหลอดเลือด ความเข้มข้นของเลือดในหลอดเลือดจึงสูงขึ้น และเลือดจะไหลได้ช้าลง (stasis)
- เม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ neutrophils จะไปสะสมรวมกันที่ผนังด้านในของหลอดเลือด จากการที่เลือดไหลได้ช้าลง จากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวจะแทรกผ่านผนังหลอดเลือดออกสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular space)

INCREASED VASCULAR PERMEABILITY (VASCULAR LEAKAGE)

ภาวะที่ permeability ของหลอดเลือดสูงขึ้น จะทำให้สารน้ำและโปรตีนรั่วออกจากหลอดเลือดได้ง่ายขึ้น การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้ความดันออสโมติกภายในหลอดเลือด (intravascular osmotic pressure) ลดลง ในขณะความดันออสโมติกภายในของว่างระหว่างเซลล์ (interstitial osmotic pressure) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ความดันไฮโดรสเตติกภายในหลอดเลือด (intravascular hydrostatic pressure) สูงขึ้น เนื่องจาก

หลอดเลือดขยายตัวทำให้มีปริมาณเลือดสูงขึ้น จากผลดังกล่าวทำให้เกิดการรั่วของสารน้ำออกมาสู่ที่ช่องว่างระหว่างเซลล์ เรียกภาวะดังกล่าวว่า ภาวะบวมน้ำ (edema) นั่นเอง

กลไกที่สารน้ำและโปรตีนเกิดการรั่วผ่านผนังหลอดเลือด เชื่อว่ามีหลายกลไก เช่น

- Formation of endothelial gaps in venules
- Direct endothelial injury
- Delayed prolonged leakage
- Leukocyte-mediated endothelial injury
- Increased transcytosis
- Leakage from new blood vessels

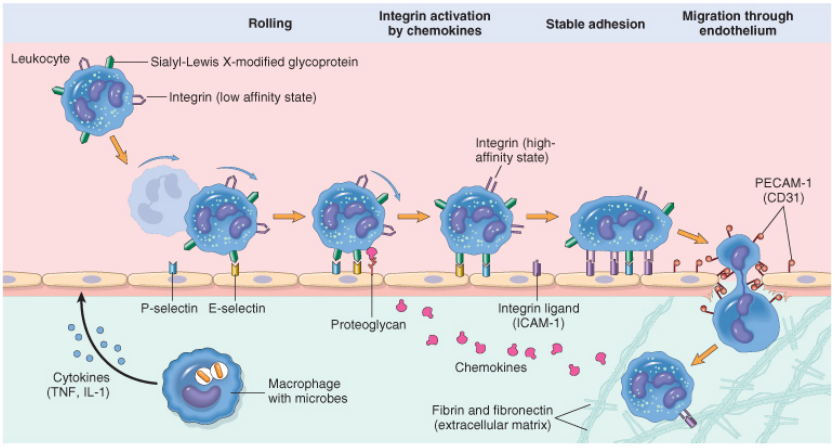
โดยทั่วไปพบว่าในการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ จะเกิดการรั่วของสารน้ำและโปรตีนโดยอาศัยหลายๆ กลไกดังที่กล่าวมา

CELLULAR EVENTS: LEUKOCYTE EXTRAVASATION AND PHAGOCYTOSIS

หลังจากที่เซลล์เม็ดเลือดขาวรวมตัวกันที่ผนังหลอดเลือดในเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ จะแทรกผ่านผนังหลอดเลือดเข้าไปในเนื้อเยื่อ เรียกกระบวนการดังกล่าวว่า extravasation เพื่อจะเตรียมตัวทำลายสิ่งที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไป เช่น เชื้อโรค สารแปลกปลอม และเก็บกินเซลล์ตายที่เกิดขึ้น

กระบวนการ extravasation เกิดหลังจากหลอดเลือดขยายตัว สามารถแบ่งเป็นขั้นตอนได้ คือ

1) Margination เกิดหลังจากที่เกิด stasis ของการไหลเวียนของเลือด เซลล์เม็ดเลือดจึงไปสะสมที่ผนังหลอดเลือดด้านใน
2) Rolling หลังจากเซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมกลุ่มกัน จะเกาะกันอย่างหลวมๆ
3) Adhesion เซลล์เม็ดเลือดขาวจะจับกับเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดแน่นขึ้น
4) Transmigration (diapedesis) เซลล์เม็ดเลือดขาวยื่นไซโตพลาสซึม (pseudopod) ผ่านรอยต่อของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด แทรกผ่านผนังหลอดเลือดออกมา
5) Migration หลังจากเคลื่อนออกจากหลอดเลือดแล้ว เซลล์เม็ดเลือดขาวจะเคลื่อนไปสู่บริเวณที่มีการบาดเจ็บของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ



© Elsevier 2005

ภาพแสดงการเคลื่อนตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาวจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 53.)

LEUKOCYTE ADHESION AND TRANSMIGRATION

กระบวนการ adhesion และ transmigration เป็นกระบวนการที่ถูกควบคุมโดยสารซึ่งอยู่บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเซลล์เม็ดเลือดขาว เรียก adhesion molecules รวมทั้งสารเคมีอื่นๆ ซึ่งควบคุมการทำงานของ adhesion molecule โดยทั่วไป adhesion molecule สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

Selectins แบ่งออกเป็นหลายชนิด เช่น E-selectin พบบนผิวเซลล์เยื่อบุด้านในผนังหลอดเลือด P-selectin พบบนผิวเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเกล็ดเลือด L-selectin พบบนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว

Immunoglobulin family ที่สำคัญมี 2 ชนิด คือ ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) และ VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) พบบนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ทำหน้าที่ยึดเกาะกับ integrin ซึ่งอยู่บนเซลล์เม็ดเลือดขาว

Integrins พบในเซลล์หลายๆ ชนิด ทำหน้าที่จับกับ integrin ligand (ICAM-1, VCAM-1) ซึ่งอยู่บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด เซลล์เม็ดเลือดขาว และ extracellular matrix

Mucin-like glycoprotein ตัวอย่างเช่น heparan sulfate พบได้ทั้งได้ extracellular matrix และบนผิวเซลล์หลายชนิด ทำหน้าที่จับกับ CD44 ซึ่ง adhesion molecule บนเซลล์เม็ดเลือดขาว

กลไกที่ร่างกายชักนำให้เม็ดเลือดขาวเข้ามาในเนื้อเยื่อที่มีการบาดเจ็บ ต้องอาศัยการทำงานของ adhesion molecules ดังกล่าว โดยเกิดหลังจากที่ร่างกายหลั่งสาร histamine, thrombin และ platelet activating factor (PAF) จะกระตุ้นให้ Weibel-Palade body ปล่อย P-selectin ซึ่งสะสมอยู่ภายในให้ออกมาปรากฏที่ผิวเซลล์ นอกจากนี้เซลล์ macrophages, mast cells และเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดในเนื้อเยื่อที่ได้รับการบาดเจ็บจะหลั่งสาร tumor necrotic factor (TNF) และ interleukin-1 (IL-1) ซึ่งสามารถกระตุ้นเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดที่อยู่ข้างเคียงให้สร้าง E-selectin ขึ้นบนผนังเซลล์ ส่วนเซลล์เม็ดเลือดขาวจะสร้าง selectin ligand ซึ่งจะจับกับ selectin ที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสามารถจับกับเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ TNF และ IL-1 จะกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดสร้าง integrin ligand ได้แก่ VCAM-1 และ ICAM-1 ทำหน้าที่จับกับ integrin บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว รวมทั้งมีสารเคมีอีกหลายชนิดที่ส่งเสริมให้การจับกันของ integrin กับ VCAM-1 และ ICAM-1 มีความแน่นหนามากขึ้น

หลังจากที่เซลล์เม็ดเลือดขาวจับกับเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์แล้ว (adhesion) เซลล์เม็ดเลือดขาวจะเริ่มเคลื่อนแทรกผ่านรอยต่อของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ซึ่ง adhesion molecule ซึ่งมีบทบาทในกระบวนการดังกล่าว คือ platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1 หรือ CD31) หลังจากที่เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาใน extracellular matrix จะเกิดการสร้าง integrin และ CD44 ทำให้เม็ดเลือดขาวสามารถจับ extracellular matrix ได้มั่นคงยิ่งขึ้น

การพบเม็ดเลือดขาวในรอยโรคจะมีความแตกต่างกัน ตามระยะเวลาของการเกิดการบาดเจ็บ นั่นคือ ในช่วง 6 ถึง 24 ชั่วโมงแรก เซลล์ neutrophils จะเข้ามาในบริเวณรอยโรค หลังจากนั้นจะถูกแทนที่ด้วยเซลล์ monocytes และ macrophages แทน สาเหตุเนื่องจากเซลล์ neutrophils มีจำนวนมากในกระแสเลือดจึงเข้ามาในบริเวณที่มีการบาดเจ็บได้รวดเร็วกว่า แต่เซลล์ neutrophils มีอายุค่อนข้างสั้น หลังเข้ามาในรอยโรคแล้วจะเกิด apoptosis ใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง ในขณะที่ monocytes มีอายุยาวนานกว่า อย่างไรก็ตามในการบาดเจ็บของ

เนื้อเยื่อบางชนิดอาจพบเซลล์อักเสบที่แตกต่างออกไป เช่น ในการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Pseudomonas อาจพบเซลล์ neutrophils ได้ถึง 4 วัน การติดเชื้อไวรัสอาจพบเซลล์ lymphocytes เป็นเซลล์ชนิดแรก หรือในปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันบางชนิด (hypersensitivity reaction) เซลล์ที่มีบทบาทอาจเป็น eosinophils

CHEMOTAXIS

เป็นกระบวนการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวเคลื่อนตัวไปยังเนื้อเยื่อที่เกิดการบาดเจ็บ ภายหลังที่ได้เคลื่อนผ่านผนังหลอดเลือดออกมาแล้ว กระบวนการดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยสาร หรือปัจจัยต่างๆ ในการชักนำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาในเนื้อเยื่อนั้น (chemotactic stimuli) ซึ่งอาจเป็นสารจากภายนอกของร่างกาย (exogenous stimuli) เช่น เชื้อโรค หรือเป็นสารที่พบอยู่ภายในร่างกาย (endogenous stimuli) ซึ่งได้แก่

1) Complement ได้แก่ C5a
2) สารที่เกิดจากกระบวนการ lipoxygenase pathway เช่น leukotriene B_4 (LTB_4)
3) Cytokine

Chemotactic stimuli เหล่านี้จะจับกับ receptors ที่อยู่บนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาว กระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสร้าง actin มากขึ้นซึ่งสารดังกล่าวทำหน้าช่วยให้เม็ดเลือดขาวเคลื่อนไปยังเนื้อเยื่อที่มีการบาดเจ็บ

LEUKOCYTE ACTIVATION

เป็นกระบวนการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว ให้สามารถทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาทำความบาดเจ็บแก่เนื้อเยื่อ กระบวนการ leukocyte activation ประกอบด้วย

- การสร้างสารจาก arachidonic acid
- การหลั่งเอนไซม์จากไลโซโซม (lysozomal enzyme) จากเซลล์เม็ดเลือดขาว
- การหลั่ง cytokines เพื่อควบคุมกระบวนการอักเสบ
- การสร้าง adhesion molecule บนเซลล์เม็ดเลือดขาว

PHAGOCYTOSIS

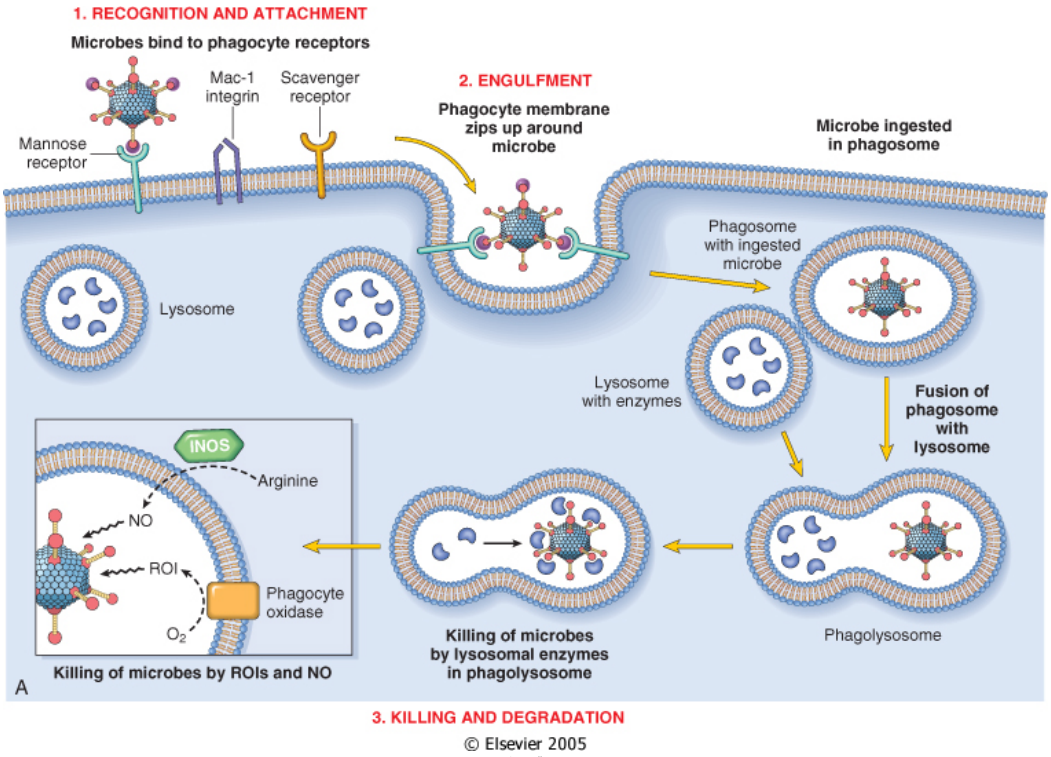
กระบวนการเก็บกินและทำลายสิ่งแปลกปลอม แบ่งเป็นขั้นตอนย่อย 3 ขั้นตอน คือ

Recognition and attachment เป็นกระบวนการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้าจับกับเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม โดยอาศัย receptors ที่อยู่บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวจับกับสารซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์เชื้อโรค กระบวนการนี้อาศัย mannose receptors และ scavenger receptors นอกจากนี้สารจำพวก opsonin ยังมีส่วนร่วมให้เซลล์เม็ดเลือดขาวจับกับเชื้อโรคได้ง่ายขึ้น

Engulfment เป็นกระบวนการที่เซลล์จับเชื้อโรคให้เข้ามาภายใน โดยการยื่นส่วนของไซโตพลาสมเรียกว่า pseudopods เข้าโอบล้อมเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม เกิดเป็น phagosome ให้เข้ามาในเซลล์ หลังจากนั้น phagosome จะรวมเข้ากับ lysosome เกิดเป็น phagolysosome สารจาก lysosome จึงเข้าทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมดังกล่าวภายใน phagolysosome กระบวนการนี้ส่วนใหญ่อาศัยการทำงานของ actin ดังนั้นจึงอาศัยสารเคมีและ receptors ที่คล้ายกับกระบวนการ chemotaxis

Killing and Degradation กระบวนการนี้อาศัยปฏิกิริยาทางเคมีซึ่งใช้ออกซิเจน (oxygen-dependent mechanism) ทำให้เกิดการสร้าง reactive oxygen intermediates (ROIs) หรือ reactive oxygen species เข้า

ทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมภายใน phagolysosome นอกจากนี้เซลล์เม็ดเลือดขาวอาจใช้ปฏิกิริยาซึ่งไม่ต้องอาศัยออกซิเจนก็ได้ (oxygen-independent mechanism) เช่น การใช้เอนไซม์ชนิดต่างๆ หรือ bactericidal permeability increasing protein (BPI) เป็นต้น



ภาพแสดงกระบวนการ phagocytosis ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 60.)

Release of Leukocyte Preducts and Leukocyte-Induced Tissue Injury

ในขณะที่เซลล์เม็ดเลือดขาวทำลายหลั่งสารชนิดต่างๆ เข้าภายใน phagolysosome เพื่อทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมภายใน จะเกิดการหลั่งสารชนิดอื่นๆ อีกออกมานอกเซลล์ได้ เช่น lysosomal enzymes, reactive oxygen intermediates และสารกลุ่มซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจาก arachidonic acid ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ และส่งผลให้เกิดอาการทางคลินิก โรคและความเจ็บป่วยตามมาได้

Defect in Leukocyte Function

จะเห็นได้ว่าการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวจะเข้าจับกับเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมได้นั้น จำเป็นต้องอาศัยกระบวนการต่างๆ หลายขั้นตอน เมื่อมีความผิดปกติของกระบวนการดังกล่าวดังกล่าว ย่อมทำให้เกิดความผิดปกติของการกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมดังกล่าว ตัวอย่างเช่น

- Defects in leukocyte adhesion ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดอาการติดเชื้อซ้ำซาก แบ่งเป็น leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1) ซึ่งมีความผิดปกติของ integrin และ leukocyte adhesion

deficiency type 2 (LAD2) ซึ่งมีการขาด sialyl-Lewis X-modified glycoprotein ซึ่งเป็น receptor ที่ทำงานร่วมกับ E-selectin

- Defect in phagolysosome function ตัวอย่างเช่น Chédiack-Higashi syndrome เป็นโรคที่มีความผิดปกติของกระบวนการ degranulation นั่นคือมีความผิดปกติของการหลั่ง lysosomal enzyme เข้าสู่ phagosome ทำให้ทำลายเชื้อโรคได้ค่อนข้างช้า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำด้วย โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive
- Defect in bactericidal activity เช่น chronic granulomatous disease มีความผิดปกติของเอนไซม์ NADPH oxidase ที่มีความจำเป็นต่อการสร้าง reactive oxygen intermediate
- Bone marrow suppression เป็นสาเหตุซึ่งไม่ใช่โรคทางพันธุกรรมที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเม็ดเลือดขาว เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง ได้รับยาเคมีบำบัด หรือผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้ามาในไขกระดูก

CHEMICAL MEDIATORS OF INFLAMMATION

ในกระบวนการอักเสบจะประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ ที่ซับซ้อน ซึ่งต้องอาศัยเซลล์และเนื้อเยื่อหลายชนิด รวมทั้งสารเคมีซึ่งทำหน้าที่เป็นสื่อ (chemical mediator) ในการชักนำให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้น คุณสมบัติที่สำคัญของสารเคมีซึ่งทำหน้าที่เป็นสื่อในกระบวนการอักเสบ สรุปได้ คือ

- Chemical mediator พบได้ทั้งในพลาสมาและในเซลล์ โดยในพลาสมา จะอยู่ในสภาพที่ยังไม่สามารถทำงานได้ ต้องได้รับการกระตุ้นก่อน เช่น complement proteins และ kinin ส่วนที่สร้างมาจากเซลล์ เช่น histamine, prostaglandins และ cytokines สารเหล่านี้สร้างได้จากเซลล์หลายชนิด เช่น เกล็ดเลือด เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ fibroblasts เป็นต้น
- Chemical mediators เหล่านี้สามารถถูกกระตุ้นให้สร้างขึ้นโดยเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย หรือจาก chemical mediators ชนิดอื่นๆ
- Chemical mediators ส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์โดยการเข้าจับกับตัวรับ (receptor) ที่จำเพาะในเซลล์เป้าหมาย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์
- Chemical mediators สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง chemical mediators อื่นๆ ออกมาได้ ซึ่งจะช่วยให้ chemical mediators ชนิดแรกทำงานได้ดียิ่งขึ้น
- Chemical mediators แต่ละตัวจะออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์เป้าหมายชนิดใดชนิดหนึ่ง แต่บางชนิดสามารถออกฤทธิ์ได้กับเซลล์หลายๆ ชนิด อย่างไรก็ตามผลที่เกิดขึ้นจะแตกต่างออกไป
- หลังจากถูกสร้างหลั่งออกมา chemical mediators จะมีอายุค่อนข้างสั้น เนื่องจากจะถูกกลไกอื่นๆ ของร่างกายทำลายอย่างรวดเร็ว เพราะหากปล่อยให้สารเหล่านี้ออกฤทธิ์มากเกินความจำเป็น มักจะมีผลเสียต่อเนื้อเยื่อมากกว่า

โดยสรุป chemical mediator ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการอักเสบ สรุปได้ดังตาราง

ตารางแสดงหน้าที่ของ chemical mediators ชนิดต่าง ๆในกระบวนการอักเสบ

Mediator	Action		
	Vascular leakage	Chemotaxis	Others
Histamine and Sertonin	+	-	
Bradykinin	+	-	Pain
C3a	+	-	Opsonin
C5a	+	+	Leukocyte adhesion, activation
Prostaglandins	Potentiate others	-	Vasodilation, pain, fever
Leukotriene B_4	-	+	Leukocyte adhesion, activation
Leukotriene C_4, D_4, E_4	+	-	Bronchoconstriction, vasoconstriction
Oxygen metabolites	+	-	Epithelial and tissue damage
PAF	+	+	Bronchoconstriction and leukocyte priming
IL-1 and TNF	-	+	Acute-phase reactions, endothelial activation
Chemokines	-	+	Leukocyte activation
Nitric oxide	+	+	Vasodilation, cytotoxicity

ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อในกระบวนการอักเสบและ mediators ที่เกี่ยวข้อง

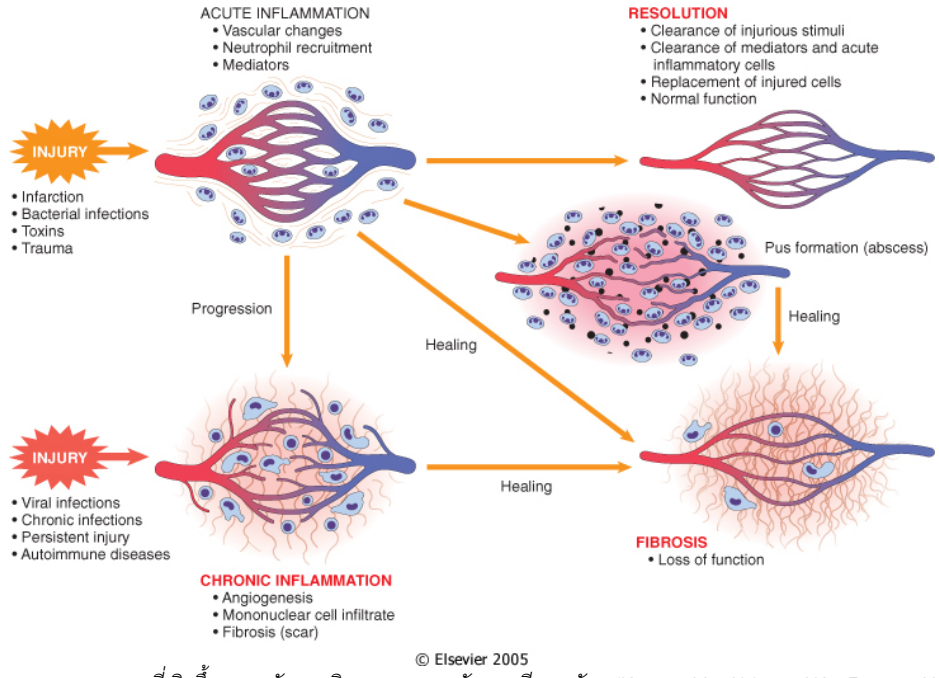
Effect	Mediators
Vasodilatation	Prostaglandin Nitric oxide (NO) Histamine
Increased vascular permeability	Vasoactive amines C3a and C5a Bradykinin Leukotriene C_4, D_4, E_4 Platelet activating factor (PAF) Substance P

Effect	Mediators
Chemotaxis, leukocyte recruitment and activation	C5a Leukotriene B_4 Chemokine Tumor necrotic factor (TNF) Interleukin-1 (IL-1) Bacterial products
Fever	Tumor necrotic factor (TNF) Interleukin-1 (IL-1) Prostaglandins
Pain	Prostaglandins Bradykinin
Tissue damage	Neutrophil and macrophage lysosomal enzymes Oxygen metabolite Nitric oxide (NO)

OUTCOME OF ACUTE INFLAMMATION

หลังจากเกิดกระบวนการอักเสบเฉียบพลันอย่างสมบูรณ์แล้ว ผลที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อนั้นๆ สามารถแบ่งได้ 3 ชนิด คือ

1. เนื้อเยื่อกลับมาเป็นปกติ หลังจากได้กำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้นออกไปแล้ว (complete resolution) มักพบในกรณีที่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อปริมาณน้อย หรือเกิดการบาดเจ็บในช่วงระยะเวลาสั้นๆ โดยหลังจากกำจัดสาเหตุออกไป permeability ของหลอดเลือดจะกลับมาเป็นปกติ เซลล์ neutrophils จะเกิดการตายแบบ apoptosis สารน้ำและโปรตีนที่รั่วออกมาจะถูกดูดซึมกลับทางหลอดน้ำเหลือง เซลล์ macrophages ทำหน้าที่เก็บกินสิ่งแปลกปลอมและเซลล์ตาย
2. ถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อพังผืด (healing by connective tissue replacement or fibrosis) เกิดในกรณีที่มีการบาดเจ็บรุนแรง มีการทำลายโครงสร้างพื้นฐานของเนื้อเยื่อ ทำให้เกิดหนองซึ่งมีไฟบริน (fibrin) อยู่จำนวนมาก ร่างกายจะไม่สามารถกำจัดสารดังกล่าวออกไปได้ เนื้อเยื่อเกี่ยวพันจึงเข้าไปแทนที่
3. เกิดกระบวนการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) เกิดขึ้นในกรณีที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นให้ออกไปจากร่างกายได้หมด



ภาพแสดงผลที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 75.)

MORPHOLOGIC PATTERN OF ACUTE INFLAMMATION

โดยทั่วไปในกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน จะพบพยาธิสภาพหลัก คือ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด และพบเซลล์เม็ดเลือดขาวแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อนั้น อย่างไรก็ตามรายละเอียดส่วนอื่นๆ อาจมีความแตกต่างกันบ้างขึ้นกับสาเหตุ ลักษณะเนื้อเยื่อ และอาการทางคลินิก

SEROUS INFLAMMATION

เป็นกระบวนการอักเสบซึ่งมีสารน้ำ (serous fluid) สะสมในเนื้อเยื่อหรือช่องว่างต่างๆ ภายในร่างกาย โดยอาจเกิดจากการรั่วของพลาสมา เช่น บาดแผลไฟไหม้ซึ่งมีตุ่มน้ำบริเวณผิวหนัง หรืออาจเกิดจากเซลล์ mesothelium หลั่งสารน้ำออกมาสะสมในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial cavity) ช่องในเยื่อหุ้มปอด (pleural cavity) หรือช่องท้อง (peritoneal cavity) เกิดเป็น effusion

FIBRINOUS INFLAMMATION

เกิดในการบาดเจ็บที่รุนแรง ทำให้เกิดการรั่วของสารน้ำและโปรตีนจำนวนมากเข้าสู่เนื้อเยื่อดังกล่าว โดยเฉพาะ fibrinogen ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงเป็น fibrin เมื่อรวมกับเซลล์อักเสบ จึงเกิดเป็น fibrinous exudate การอักเสบชนิดนี้มักเกิดในช่องว่างซึ่งเซลล์เยื่อบุอยู่ เช่น ภายในเยื่อหุ้มสมอง ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หรืออาจเกิดในเนื้อเยื่อซึ่งสามารถสร้างหรือส่งเสริมกระบวนการการแข็งตัวของเลือดได้ เช่น บริเวณที่มีเซลล์มะเร็งซึ่งมีสารที่มีฤทธิ์เป็น procoagulant stimulus

การอักเสบชนิดนี้หากเกิดขึ้นในปริมาณน้อย ร่างกายจะสามารถขจัดไฟบรินให้หมดไปได้ (resolution) แต่หากเกิดในปริมาณมากจะเกิดการแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และสุดท้ายจะเกิดเนื้อเยื่อพังผืดเข้าแทนที่ (fibrosis) และหากเกิดในช่องว่างต่างๆ ของร่างกาย เช่น ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ช่องปอด และช่องท้อง อาจส่งผลให้อวัยวะต่างทำงนผิดปกติได้ จากการเกิดเนื้อเยื่อพังผืดขึ้น

SUPPURATIVE OR PURULENT INFLAMMATION

เป็นการอักเสบที่มีหนอง (pus หรือ purulent exudate) ในเนื้อเยื่อ ซึ่งหนองดังกล่าวประกอบด้วยเซลล์อักเสบชนิด neutrophils เซลล์ตาย และสารน้ำ การอักเสบชนิดนี้มักเกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิด pyogenic bacteria ตัวอย่างที่พบบ่อย เช่น การอักเสบของไส้ติ่ง (acute appendicitis)

ในบางกรณี หากเกิดการอักเสบชนิดนี้เป็นเวลานาน จะเกิดก้อนฝีหนองขึ้น (abscess) ซึ่งจะพบเซลล์อักเสบและเนื้อเยื่อที่ตายอยู่บริเวณกลางรอยโรค ถัดออกมาจะพบเซลล์อักเสบ neutrophils ส่วนชั้นนอกสุดจะพบการการคั่งของหลอดเลือด (hyperemia) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

ULCERS

หมายถึง รอยโรคซึ่งมีการตายของเซลล์บริเวณผิวของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ ทำให้เกิดการหลุดลอกของเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว ในระยะแรกจะพบเซลล์อักเสบชนิด neutrophils บริเวณขอบแผลซึ่งอยู่ใกล้กับบริเวณที่มีการหลุดลอกของเนื้อตาย และพบการคั่งของหลอดเลือด หากเกิดเรื้อรังจะพบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบริเวณขอบและพื้นของแผล พบเซลล์อักเสบชนิด lymphocytes, macrophages และ plasma cells

CHRONIC INFLAMMATION

OVERVIEW OF CHRONIC INFLAMMATION

กระบวนการอักเสบเรื้อรัง หมายถึงการอักเสบที่เกิดขึ้นเป็นเวลานานเป็นสัปดาห์ หรือเป็นเดือน ลักษณะการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อจะพบเซลล์อักเสบหลายๆ ชนิด มีการทำลายเนื้อเยื่อบางส่วน และจะเกิดกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อควบคู่กันไป

การอักเสบแบบเรื้อรังจะพบในกรณีต่อไปนี้

1. การติดเชื้อบางชนิดซึ่งเชื้อโรคสามารถคงอยู่ในร่างกายได้เป็นเวลานาน เช่น Mycobacterium, *Treponema pallidum* เชื้อไวรัส เชื้อรา และเชื้อปรสิตบางชนิด ซึ่งเชื้อโรคเหล่านี้จะกระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองแบบ delayed type hypersensitivity และเกิดการอักเสบชนิด granulomatous inflammation ขึ้น
2. การสัมผัสกับสารแปลกปลอม ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายเป็นระยะเวลานาน ตัวอย่างเช่น ซิลิกา ซึ่งร่างกายไม่สามารถย่อยสลายได้ ทำให้เกิดโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง คือ silicosis นอกจากนี้อาจ

เกิดจากสารที่มีอยู่ภายในร่างกายเอง เช่น สารไขมันที่ผิดปกติซึ่งสะสมอยู่บริเวณผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง เรียก atherosclerosis

3. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติต่อเนื้อเยื่อของร่างกาย (autoimmune reaction) ทำให้เกิดโรคกลุ่ม autoimmune diseases ตัวอย่างเช่น rheumatoid arthritis และ systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น

MORPHOLOGIC FEATURES OF CHRONIC INFLAMMATION

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าการอักเสบเรื้อรังจะพบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อ คือ พบเซลล์อักเสบหลายๆ ชนิด เกิดการทำลายเนื้อเยื่อบางส่วน และเกิดกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ ซึ่งแตกต่างจากการอักเสบชนิดเฉียบพลัน ซึ่งจะพบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด การบวมของเนื้อเยื่อ และเซลล์อักเสบชนิด neutrophils

ลักษณะของการอักเสบเรื้อรัง ประกอบด้วย

1. พบการแทรกซึมของเซลล์อักเสบชนิด mononuclear cells ได้แก่ macrophages, lymphocytes และ plasma cells
2. พบการทำลายเนื้อเยื่อ (tissue destruction) เนื่องจากมีการหลั่งสารกระตุ้นจากเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ
3. พบกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ มีการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเข้ามาแทนที่ (connective tissue replacement)

MONONUCLEAR CELL INFILTRATION

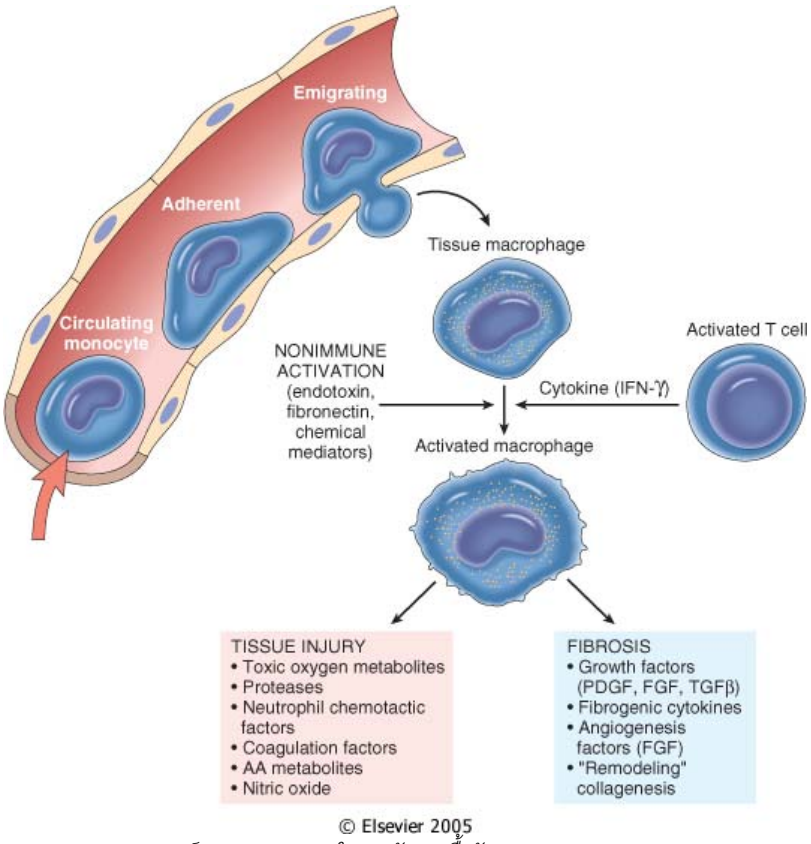
เซลล์ที่มีบทบาทมากที่สุดในกระบวนการอักเสบเรื้อรัง คือ macrophages ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ใน mononuclear phagocyte system สามารถพบเซลล์เหล่านี้ได้ทั้งในกระแสเลือด (blood monocytes) และในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ เช่น Kupffer cells ในตับ sinus histiocytes ในม้ามและต่อมน้ำเหลือง alveolar macrophages ในปอด osteoclasts ในกระดูก เป็นต้น เซลล์เหล่านี้จะพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก จากนั้นจะเข้าสู่กระแสเลือด และเนื้อเยื่อต่างๆ ต่อไป การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะถูกควบคุมด้วยสารเคมีจำนวนมาก รวมทั้งเซลล์อักเสบชนิดอื่นๆ ด้วย

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าในกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน จะพบเซลล์ macrophages ในรอยโรคได้ภายใน 48 ชั่วโมง กระบวนการดังกล่าวจะอาศัยการกระตุ้นจากเซลล์และสารชนิดต่างๆ คล้ายกับที่พบในเซลล์ neutrophils ตัวอย่างสารเคมีที่กระตุ้นเซลล์ macrophages เช่น IFN-γ ซึ่งสร้างมาจาก T lymphocytes และ NK cells นอกจากนี้สารประกอบของเชื้อแบคทีเรีย และสารเคมีบางชนิด สามารถกระตุ้นเซลล์ macrophages ได้เช่นกัน หลังจากได้รับการกระตุ้น เซลล์ macrophages จะเกิดการเปลี่ยนแปลง คือ มีการเพิ่มขนาดเซลล์ เพิ่มปริมาณของ lysosomal enzyme เพิ่มความสามารถในการเก็บกินสิ่งแปลกปลอม เพิ่มการสร้างสารเคมีหลายๆ ชนิดภายในเซลล์ เมื่อมีการหลั่งสารเหล่านี้ออกมาจำนวนมากโดยไม่มีกลไกการควบคุม จะทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเกิดเป็นพยาธิสภาพตามมาได้

ภายหลังที่กระบวนการอักเสบเฉียบพลันสามารถกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมออกไปแล้ว เซลล์ macro-phages จะค่อยๆ หายไปจากบริเวณนั้น โดยทางหลอดน้ำเหลือง และต่อมน้ำเหลือง จึงไม่เกิดการอักเสบเรื้อรัง แต่หากมีปัจจัยใดๆ ก็ตามที่มีกระตุ้นให้เซลล์ macrophages คงอยู่ในบริเวณนั้น จะทำให้เกิดกระบวนอักเสบเรื้อรังตามมาได้ กลไกที่ทำให้เซลล์ macrophages ยังคงอยู่ในบริเวณนั้น คือ

- มีการสร้างสารเคมีทั้ง adhesion molecules และ chemotactic stimuli ให้เซลล์ monocytes จากกระแสเลือดเข้ามาในบริเวณรอยโรคมากยิ่งขึ้น สารที่ทำให้เกิดกระบวนการดังกล่าวเช่น C5a, platelet-derived growth factor (PDGF) และ transforming growth factor-α (TGF-α)
- มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ macrophages ในบริเวณนั้น (local proliferation)
- มีกลไกบางอย่างที่ควบคุมเซลล์ macrophages ให้คงอยู่ในบริเวณนั้น ภายหลังจากที่ได้กำจัดสิ่งแปลกปลอมออกไปแล้ว (immobilization of macrophages)

หากเซลล์ macrophages คงอยู่ในรอยโรคนานเกินไป จะทำให้เกิดการหลั่งสารซึ่งสามารถทำลายเนื้อเยื่อได้ เช่น reactive oxygen and nitrogen intermediates และ protease นอกจากนี้ยังหลั่งสารซึ่งทำให้เซลล์อักเสบ และเซลล์ชนิดอื่นๆ เช่น fibroblasts และเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด เข้ามาในบริเวณนั้น และเกิดการเพิ่มจำนวนขึ้น จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ การอักเสบซ้ำซ้อน และการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ เกิดเป็นการอักเสบแบบเรื้อรังขึ้น



ภาพแสดงบทบาทของเซลล์ macrophages ในการอักเสบเรื้อรัง (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 80.)

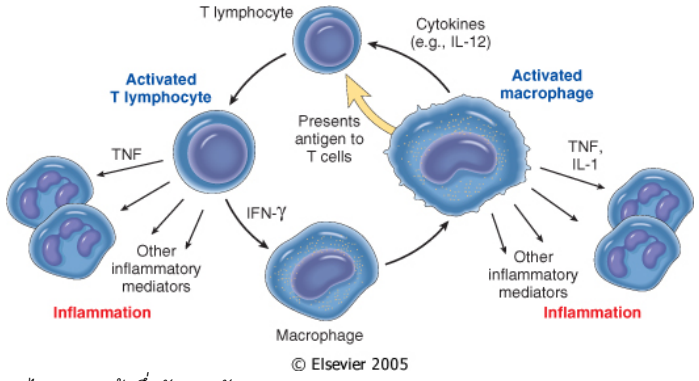
OTHER CELLS IN CHRONIC INFLAMMATION

นอกจากเซลล์ macrophages แล้ว เซลล์ชนิดอื่นที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบเรื้อรัง คือ

Lymphocytes

Lymphocytes และ macrophages สามารถสร้างสารออกฤทธิ์กระตุ้นซึ่งกันและกันได้ โดยเซลล์ macrophages สามารถสร้าง cytokines หลายชนิด โดยเฉพาะ interleukin-12 ไปกระตุ้น T lymphocytes และ T lymphocytes ที่ได้รับการกระตุ้นแล้วจะสามารถสร้าง cytokines อีกหลายๆ ชนิดเช่นกัน โดยเฉพาะ IFN-γ ซึ่งจะกระตุ้นเซลล์ macrophages กลับได้อีกเช่นกัน

B lymphocytes ที่ผ่านการกระตุ้นแล้วจะกลายเป็น plasma cells ซึ่งทำหน้าที่สร้างแอนติบอดีคอยดักจับกับแอนติเจนซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอม ในปฏิกิริยาการอักเสบเรื้อรังบางชนิดอาจเกิดสะสมของเซลล์ macrophages, lymphocytes และ plasma cells จำนวนมาก จนเกิดเป็น lymphoid follicle เช่น ใน synovium ของผู้ป่วย rheumatoid arthritis



ภาพแสดงกลไกการกระตุ้นซึ่งกันและกันของ macropahges และ lymphocytes (Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 82.)

Eosinophils

พบมากในปฏิกิริยาการอักเสบซึ่งมีการหลั่งแอนติบอดีชนิด IgE และในการติดเชื้อปรสิต เนื่องจากเซลล์ eosinophils มีสาร major basic protein ซึ่งสามารถทำลายเชื้อปรสิตได้ กลไกการแทรกซึมของ eosinophils จากกระแสเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อจะคล้ายกับเซลล์อักเสบชนิดอื่นๆ สารที่มีบทบาทในการชักนำเซลล์ eosinophils คือ eotaxin

Mast cells

พบได้ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั่วไป มีบทบาททั้งในกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน และการอักเสบเรื้อรัง mast cells มีหน้าที่ในการหลั่งสาร histamine และ arachidonic acid metabolites นอกจากนี้ยังสามารถหลั่ง cytokines ซึ่งทำให้เกิดเนื้อพังผืดในกระบวนการอักเสบเรื้อรัง

GRANULOMATOUS INFLAMMATION

เป็นการอักเสบเรื้อรังซึ่งมีรูปแบบเฉพาะ คือ พบเซลล์ macrophages ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจนคล้ายกับเซลล์เยื่อบุ (epithelial-like or epithelioid appearance) สามารถพบได้ในการติดเชื้อบางชนิด เช่น

tuberculosis, cat-scratch disease, leprosy, syphilis, lymphogranuloma venereum และการติดเชื้อบางชนิด นอกจากนี้อาจพบในการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอมบางชนิดได้

ลักษณะสำคัญของการอักเสบชนิดนี้ คือ การพบ granuloma ซึ่งจะพบเซลล์ macrophages ที่มีการเปลี่ยนแปลงเป็น epithelioid histiocytes ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว นอกจากนี้เซลล์ epithelioid histiocytes ดังกล่าวอาจรวมตัวกัน เกิดเป็นเซลล์ขนาดใหญ่และมีหลายนิวเคลียส เรียก multinucleated giant cells ลักษณะอื่นๆ คือ พบเซลล์ lymphocytes ล้อมรอบ รวมทั้งอาจพบ plasma cells ได้บ้าง

Granuloma สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ขึ้นกับกลไกการเกิด คือ

1. Foreign-body granulomas เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอม เช่น ฝุ่นผงบางชนิด ไหมเย็บแผล ซึ่งจะพบสิ่งแปลกปลอมเหล่านี้บริเวณตรงกลางของ granuloma เซลล์ giant cell ที่พบจะมีนิวเคลียสจำนวนมากและเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ เรียก giant cells ชนิดนี้ว่า foreign body-type giant cell
2. Immune granulomas มักเกิดในการติดเชื้อซึ่งถูกกำจัดได้ยาก ทำให้เกิดกาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated โดยเซลล์ macrophages จะเก็บกินสิ่งแปลกปลอม และกระตุ้นเซลล์ T lymphocytes จากนั้น T lymphocytes ที่ผ่านกระตุ้นจะสร้างสาร IL-2 กระตุ้น T lymphocytes อื่นๆ และสร้างสาร IFN-γ กระตุ้นเซลล์ macrophages ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น epithelioid histiocytes ลักษณะของ giant cells จะมีนิวเคลียสเรียงตัวกันเป็นรูปเกือกม้าบริเวณขอบของเซลล์ เรียก Langhans-type giant cells การเกิด granulomas ชนิดนี้พบได้ในการติดเชื้อดังที่ได้กล่าวมาแล้ว โดยเฉพาะ tuberculosis จะพบลักษณะสำคัญ คือ เกิดการตายของเนื้อเยื่อชนิด caseous necrosis บริเวณตรงกลาง granuloma ส่วนการติดเชื้อชนิดอื่นจะพบ central caseous necrosis ได้ยาก

LYMPHATICS IN INFLAMMATION

หลอดน้ำเหลืองเป็นท่อซึ่งมีเซลล์เยื่อบุ และ basement membrane บาง ไม่มีชั้นกล้ามเนื้อ ยกเว้นในหลอดน้ำเหลืองขนาดใหญ่ ในกระบวนการอักเสบ หลอดน้ำเหลืองมีบทบาทเกี่ยวกับการดูดซึมสารน้ำ โปรตีน เซลล์อักเสบ และเซลล์ตายออกจากบริเวณที่มีการอักเสบ

ในการติดเชื้อที่รุนแรง เชื้อโรคอาจแทรกซึมเข้าหลอดน้ำเหลือง ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบในหลอดน้ำเหลือง เรียก lymphangitis และอาจผ่านเข้าไปถึงต่อมน้ำเหลืองเกิดการอักเสบได้เช่นกัน เรียก lymphadenitis

SYSTEMIC EFFECTS OF INFLAMMATION

อาการทางคลินิกซึ่งพบในขณะที่มีการอักเสบ เช่น ขณะที่เป็นไข้หวัด หรือมีฝีหนองขึ้นในบริเวณต่างๆ ทำให้เรารู้สึกไม่สบาย การตอบสนองของร่างกายดังกล่าว เรียก acute phase responses หรือ systemic inflammatory response syndrome (SIRD) ซึ่งเป็นผลจาก cytokine และสารต่างๆ ซึ่งมีการหลั่งในระหว่างที่มีการอักเสบเกิดขึ้น การตอบสนองของร่างกายดังกล่าวประกอบด้วย

FEVER

อาการไข้ หมายถึง ภาวะที่อุณหภูมิของร่างกายมีค่าสูงขึ้นกว่าปกติประมาณ 1 ถึง 4 องศาเซลเซียส เป็นหนึ่งในอาการที่พบได้บ่อยที่สุดอาการหนึ่ง สารที่ทำให้เกิดอาการไข้ คือ pyrogens ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ exogenous pyrogens เช่น lipopolysaccharide ในแบคทีเรีย ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวสร้าง endogenous pyrogens ได้แก่ interleukin-1 และ tumor necrotic factor ซึ่งสามารถกระตุ้นเอนไซม์ cyclooxygenases ให้เปลี่ยนแปลง arachidonic acid เกิดเป็น prostaglandins ขึ้น โดยเฉพาะ prostaglandin E_2 ซึ่งจะไปกระตุ้น hypothalamus ให้ปรับอุณหภูมิของร่างกายให้สูงขึ้น

ACUTE-PHASE PROTEIN

ในกระบวนการอักเสบ จะมีกลไกกระตุ้นให้อวัยวะบางอวัยวะ เช่น ตับ สร้างโปรตีนบางชนิดมากขึ้นกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น C-reactive protein (CRP), fibrinogen และ serum amyloid A protein (SAA) การสร้างโปรตีนในตับเหล่านี้ เกิดจากเซลล์ตับได้รับการกระตุ้นจาก interleukin-6 ให้สร้าง C-reactive protein และ fibrinogen ส่วน serum amyloid A protein ได้รับการกระตุ้นจาก interlukin-1 และ tumor necrotic factor

Acute-phase protein หลายๆ ชนิด เช่น CRP และ SAA สามารถทำหน้าที่เป็น opsonins และจับกับ complement proteins ได้ fibrinogen ที่มีปริมาณสูงขึ้นจะทำให้เลือดมีความเข้มข้นมากขึ้น ทำให้เม็ดเลือดมีอัตราการตกตะกอน (sedimentary rate) เร็วขึ้น จากลักษณะดังกล่าวจึงมีประยุกต์นำไปใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่วัดอัตราการตกตะกอนของเลือด เรียก erythrocyte sedimentary rate (ESR) ซึ่งหากมีค่าสูงขึ้นจะบ่งบอกว่ามีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกาย

กระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นอาจทำให้มีการสร้างสาร SAA จำนวนมากและรวมกลุ่มกันเกิดเป็นภาวะ amyoidosis

LEUKOCYTOSIS

ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง เป็นภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดมากกว่า 10,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ค่าปกติประมาณ 5,000 ถึง 10,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) พบได้บ่อยในกระบวนการอักเสบ เนื่องจากมีการหลั่ง cytokines หลายชนิด โดยเฉพาะ IL-1 และ TNF จะไปกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวในไขกระดูกให้ออกสู่กระแสเลือด และกระตุ้นให้มีการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวในกระดูกมากขึ้น ในภาวะที่มีการอักเสบบางชนิดอาจกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าปกติมาก คือ 40,000 ถึง 100,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เรียก leukemoid reaction เนื่องจากมีลักษณะที่คล้ายกับมะเร็งเม็ดเลือด

ขาวชนิด leukemia ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงอาจพบว่ามีเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งสูงมากขึ้นกว่าปกติ ซึ่งจะสัมพันธ์กับสาเหตุบางอย่าง สรุปได้คือ

Neutrophilia เป็นภาวะที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils สูงขึ้นกว่าปกติ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

Lymphocytosis เป็นภาวะที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes สูงมากขึ้นกว่าปกติ มักมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัส

Eosinophilia เป็นภาวะที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophils สูงมากขึ้นกว่าปกติ พบในการติดเชื้อปรสิต และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิแพ้ เช่น หอบหืด (bronchial asthma)

ในภาวะที่มีการอักเสบบางชนิด อาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำลง เรียกว่า leukopenia พบในการติดเชื้อไวรัส rickettsiae และโปรโตซัวบางชนิด นอกจากนี้ยังพบในการติดเชื้อที่มีความรุนแรงมาก เช่น วัณโรคระยะที่มีการแพร่กระจายของเชื้อทั่วร่างกาย หรือในผู้ป่วยมะเร็งขั้นรุนแรง

OTHER MANIFESTATIONS

ลักษณะอื่นๆ ที่พบในการอักเสบ เช่น ความดันโลหิตสูงขึ้น ชีพจรเต้นไวขึ้น เบื่ออาหาร (anorexia) ง่วงซึม (somnolence) มีอาการเมื่อยตามร่างกาย (malaise) สาเหตุเชื่อว่าเป็นผลมาจาก cytokines ชนิดต่างๆ ที่มีการหลั่งในระหว่างกระบวนการอักเสบ

CONSEQUENCES OF INFLAMMATION

DEFECTIVE INFLAMMATION

ในภาวะที่กระบวนการอักเสบขาดความสมบูรณ์ ย่อมทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อโรค หรือสิ่งแปลกปลอมออกไปจากร่างกายได้ นอกจากนี้จะทำให้ร่างกายไม่สามารถซ่อมแซมเนื้อเยื่อภายหลังได้รับการบาดเจ็บได้ เนื่องจากกระบวนการอักเสบเป็นกลไกในการกำจัดเนื้อเยื่อที่ตายออกไป

EXCESSIVE INFLAMMATION

ภาวะที่มีการอักเสบมากเกินไป จะทำเกิดทำลายเนื้อเยื่อของร่างกาย ทำให้เกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ เกิดโรคหรือความเจ็บป่วยขึ้นในร่างกาย ตัวอย่างเช่น โรคกลุ่ม autoimmune diseases นอกจากนี้กระบวนการอักเสบยังมีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่พบในโรคนั้นๆ เช่น มะเร็ง ภาวะไขมันสะสมในผนังหลอดเลือดนั้นๆ (atherosclerosis) โรคหลอดเลือดหัวใจ (ischemic heart disease) และกลุ่มโรคที่มีการเสื่อมของเนื้อเยื่อ (degenerative diseases) เช่น Alzheimer disease

REFERENCE

Fantone JC, Ward PA. Repair, Inflammation. In: Rubin E, eds. Essential pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincort Williams & Wilkins, 2001: 23-46.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010.

Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins basic pathology. 7th ed. Philaldelphia: W.B. Saunders, 2003.

Murphy HS, Ward PA. Inflammation. In: Rubin E, et al, eds. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundation of Medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincort Williams & Wilkins, 2005: 40-83.