

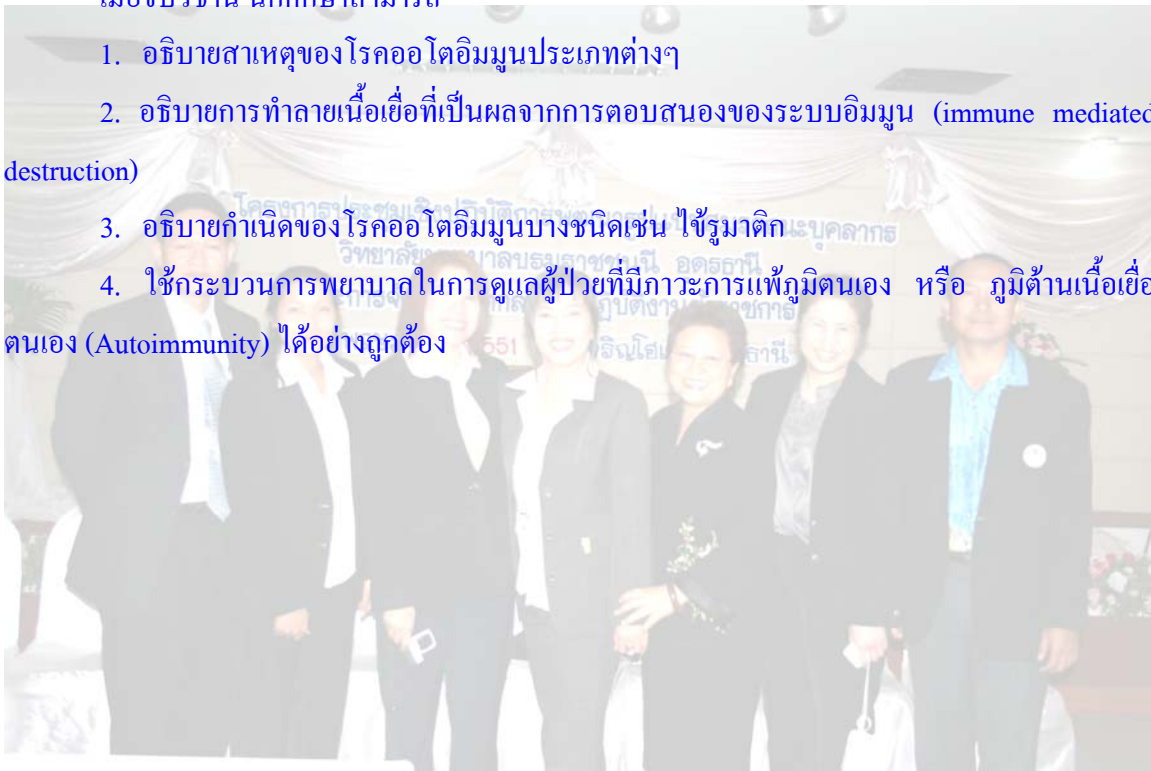
ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (Autoimmunity)

ภาณุ อุดกกลิ่น *

จุดประสงค์การเรียนรู้

เมื่อจบวิชานี้ นักศึกษาสามารถ

1. อธิบายสาเหตุของโรคอโตอิมมูนประเภทต่างๆ
2. อธิบายการทำลายเนื้อเยื่อที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immune mediated destruction)
3. อธิบายกำเนิดของโรคอโตอิมมูนบางชนิดเช่น ไข้รูมาติก
4. ใช้กระบวนการพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะการแพ้ภูมิคุ้มกันตนเอง หรือ ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (Autoimmunity) ได้อย่างถูกต้อง



* อาจารย์พยาบาล กลุ่มวิชาการพยาบาลบุคคลที่มีปัญหาสุขภาพ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครราชสีมา อุดกกลิ่น

บทนำ

ปัจจุบันเราพบ Autoantibodies มากมายหลายชนิด บางชนิดทำปฏิกิริยาจำเพาะต่อแอนติเจนที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อ หรือ อวัยวะที่เป็นโรคนั้นเท่านั้น บางชนิดทำปฏิกิริยาได้กับแอนติเจนที่มีอยู่ในทุกอวัยวะ ไม่จำเพาะเจาะจงต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง และบางที่ Autoimmune Disease โรคหนึ่งอาจมี Autoantibodies พร้อมกันทีเดียวหลายชนิด ภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นส่วนใหญ่ หรือเกือบทั้งหมด เพื่อป้องกันหรือกำจัดสิ่งแปลกปลอม ให้ออกไปจากร่างกาย แต่ในบางครั้งภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นมาแทนที่จะนำไปใช้ป้องกัน หรือ ทำลายเชื้อโรคแต่กลับมามีผลทำลายเนื้อเยื่อของร่างกายเสียเองทำให้เกิดโรคแก่ตัวเราเองขึ้น เรียกว่า ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (Autoimmunity) ซึ่งอาจจะเป็นภูมิคุ้มกันชนิด HMI, CMI หรือทั้งสองอย่างก็ได้

ตารางที่ 1 แสดง Autoimmune Diseases ในระบบต่างๆ

Organ-specific	Autoimmune Diseases	Autoantibodies ต่อ
1. ตา	A. Phacogenic uveitis	lens
	B. Sympathetic ophthalmia	urea
2. ระบบต่อมไร้ท่อ	A. Hashimoto's thyroiditis	Thyroglobulin , thyroid microsomes
	B. Thyrotoxicosis	TSH receptors
	C. Addison's disease	Adrenal cells
	D. Juvenile diabetes	Islet cells
3. ระบบทางเดินอาหาร	A. Chronic active hepatitis	Hepatocyte surface lipoproteins, smooth muscle, mitochondria, nuclei
	B. Primary biliary cirrhosis	smooth muscle, mitochondria, nuclei
	C. Ulcerative colitis	Colon lipopolysacchaide
4. ระบบเลือด	A. Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte antigens
	B. idiopathic thrombocytopenia purpura	platelets
	C. Pernicious anemia	Intrinsic factor, gastric parietal cell microsome

ตารางที่ 1 (ต่อ) แสดง Autoimmune Diseases ในระบบต่างๆ

Organ-specific	Autoimmune Diseases	Autoantibodies ต่อ
5. ไต	Goodpasture's syndrome	Glomerular and alveolar basement membrane
6. ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ	A. Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor
	B. Post-rabies vaccine encephalitis	brain
7. ระบบสืบพันธุ์	A. orchitis and male infertility	Spermatozoa, testis
	B. Premature menopause	Cytoplasm of steroid-producing cells
8. หัวใจ	A. Post-cardiotomy(Post myocardial infraction) syndrome	Myocardium
	B. Rheumatic carditis	Myocardium (cross-reactive from Ab to streptococcus group A)
9. ผิวหนัง	A. Pemphigus vulgaris	Desmosomes between prickle cells of epidermis
	B. Pemphigoid	Skin basement membrane
Organ non-specific	1. Systemic lupus erythematosus	Nuclei, IgG,Blood cells, etc.
	2. Rheumatoid arthritis	IgG, collagen, Nuclei
	3. Sjogren's syndrome	Salivary ducts, mitochondria , Nuclei, IgG
	4. Dermatomyositis	Nuclei, IgG
	5. Scleroderma	Nuclei, IgG

(ไพบรณรตนวราภักษั และคณะ , 2539 หน้า 90 – 91)

แนวคิด Pathogenesis of Autoimmune Diseases

1. สาเหตุของโรคอโตอิมมูนเกิดจากความผิดปกติที่หลากหลาย (heterogeneous group of disorders) ทำให้เซลล์อิมมูนสูญเสียความทรงจำต่อแอนติเจนร่างกาย (self antigen) เป็นเหตุให้น้ำเชื้อถูกทำลาย

2. การทำลายเนื้อเยื่อที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบอิมมูน (immune mediated destruction) อาจเกิดจากสาเหตุอื่นได้ ไม่จำเป็นต้องเกิดจากโรคอโตอิมมูนเสมอไป

3. ในทางตรงกันข้าม ต้นกำเนิดของโรคอโตอิมมูนบางชนิด (เช่น ไข้รูมาติก) เกิดจากการติดเชื้อ กระตุ้นระบบอิมมูนให้มีการตอบสนองอย่างต่อเนื่องและเรื้อรังในแบบฉบับเดียวกันกับโรคอโตอิมมูนทั่วไป

4. โรคบางชนิด ไม่สามารถสรุปได้ว่าควรจัดไว้ในกลุ่มโรคอโตอิมมูนหรือโรคติดเชื้อ เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนทั้งสองทาง เช่น โรคข้ออักเสบเรื้อรัง จากหลักฐานระบุว่ามีการติดเชื้อ spirochete ภายในข้อแต่ขณะเดียวกันตรวจพบว่า T-cell บางกลุ่มย่อย (subtype) มีปฏิกิริยาตอบสนองกับ lymphocyte functional associated protein -1 (LFA-1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ปรากฏอยู่บนผิวเซลล์หลายชนิดของร่างกายได้

5. จากพยาธิสภาพของโรคอโตอิมมูนบางชนิด แม้จะว่ามี T-cells จำนวนมากเข้าไปชุมนุมกันอยู่ในตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคผิวหนังแข็ง แต่ยังพิสูจน์ไม่ได้ว่าแอนติเจนที่ถูก T-cell เข้าโจมตีนั้นเป็นแอนติเจนร่างกาย หรือเป็นแอนติเจนแปลกปลอม (foreign antigen)

การแบ่งกลุ่มโรคอโตอิมมูน จำแนกได้ 2 ลักษณะใหญ่ๆ คือ

1. จำแนกจากความหลากหลายของอวัยวะที่ได้รับผลกระทบ แบ่งเป็น

1.1 Systemic autoimmune disease ก่อให้เกิดอาการได้หลายระบบ เช่น โรคลูปัส

หรือ SLE

1.2 Organ specific autoimmune disease ก่อให้เกิดอาการในระบบหรืออวัยวะเดียว

เช่น Myasthenia gravis (MG), multiple sclerosis (MS), type I DM, และ Graves' disease เป็นต้น

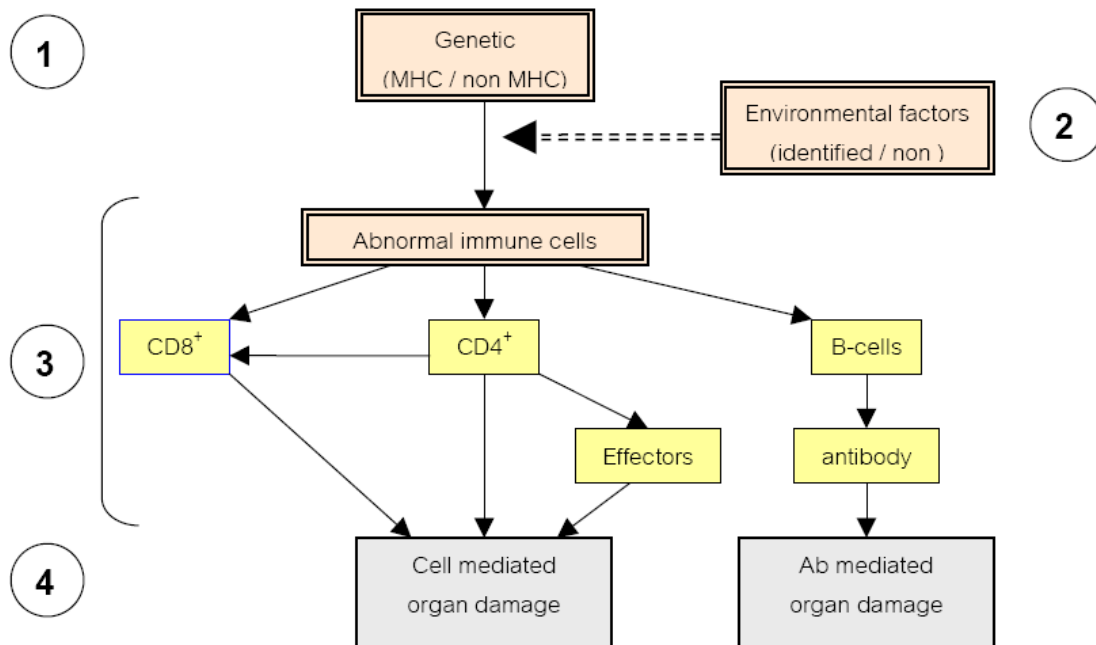
2. จำแนกตามชนิดของระบบอิมมูนที่ผิดปกติ แบ่งเป็น

2.1 Autoantibody mediated autoimmune disease เช่น MG, Graves' disease

2.2 cell – mediated autoimmune disease เช่น MS, type I DM

กรอบแนวคิดที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคออโตอิมมูน

การเกิดเป็นโรคทางออโตอิมมูนขึ้นมาได้ ต้องผ่านกระบวนการตรวจสอบหลายขั้นตอน ผู้ป่วยมักจะมีภาวะเสี่ยงทางพันธุกรรมอยู่เดิม และมีปัจจัยเกี่ยวข้อง ได้แก่ (1) ถูกชักนำด้วยปัจจัยแวดล้อมภายนอก (2) ทำให้ระบบอิมมูนมีการตอบสนองผิดปกติอย่างต่อเนื่อง (3) ทำให้มีการทำลายของเนื้อเยื่อในระบบต่างๆ ของร่างกาย (4) การกำกับการทำงานของระบบอิมมูน (regulation immune response)



ภาพประกอบ 1 กรอบแนวคิดที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคออโตอิมมูน

หน้าที่หลักของระบบอิมมูนคือการเข้าโจมตีแอนติเจนแปลกปลอม เพื่อเป็นการกำกัไม่ให้เซลล์ในระบบอิมมูนทำงานมากเกินไป จะมี T-cells อีกจำพวกหนึ่งที่ถูกคัดเลือกมาเพื่อทำหน้าที่กำกัการทำงานของระบบอิมมูนอีกชั้นหนึ่ง เซลล์กลุ่มนี้มี 3 ชนิดด้วยกัน คือ

1. CD8+ T-cells
2. CD4+CD25+ T-cells
3. $\gamma\delta$ T-cells

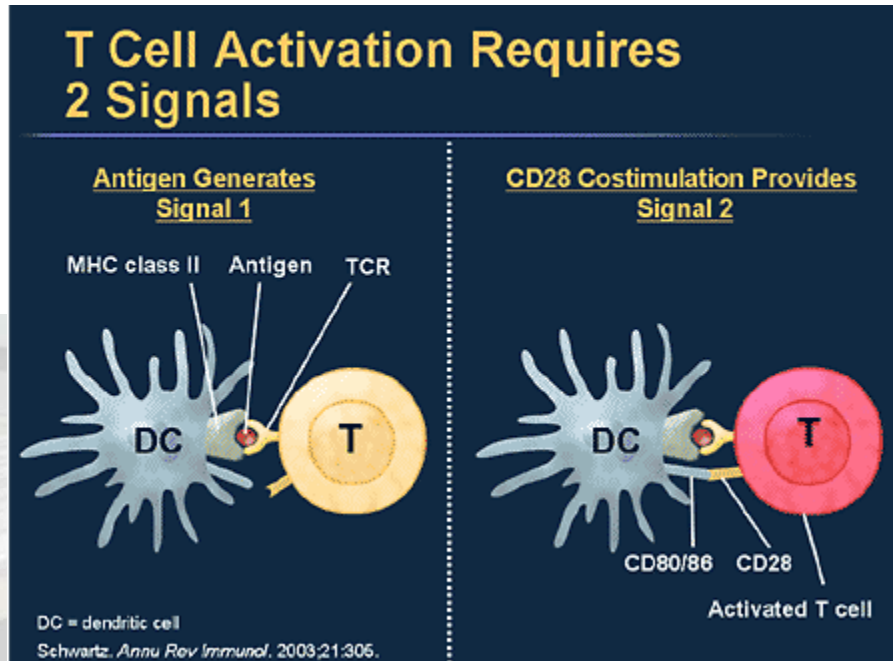
ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าการทำงานของ regulatory T-cells มีความจำเพาะอย่างไร แม้จะพบว่า CD4+CD25+ T-cells บางกลุ่มมีความจำเพาะกับแอนติเจนร่างกาย (self antigen) และ CD8+ T-cells บางจำพวกจำเพาะกับ peptide ที่เป็นส่วนหนึ่งของ T-cells receptor (TCR) ดังนั้น เมื่อกล่าวถึง autoreactive T-cells ต้องแยกแยะว่า T-cells ที่กำลังกล่าวถึงนั้นเป็น regulatory autoreactive T-cells ซึ่งช่วยกำกัไม่ให้เกิดเป็นโรคออโตอิมมูน หรือเป็น pathogenic autoreactive T-cell ซึ่งเป็นตัวการที่

1. ส่วนใหญ่เป็นโปรตีนอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ชนิด IgM ที่ยึดกับแอนติเจน ร่างกายได้ออย่างหลวมๆ (low affinity)
2. มักจะตอบสนองกับแอนติเจนได้หลากหลาย (cross reactivity)
3. Autoreactive B-cells เหล่านี้ เป็นเซลล์ที่ผ่านการคัดสรร (positive selection) มาจากต่อมธัยมัสระหว่างที่ Bcells ได้รับการพัฒนา
4. Autoantibodyเหล่านี้สามารถตอบสนองกับสารไกลโคโปรตีน (glycoprotein) และไกลโคลิปิด (glycolipid) ของเชื้อแบคทีเรียได้ จึงเชื่อว่าน่าจะเป็นภูมิต้านทานที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเพื่อตอบสนองต่อการรุกรานของเชื้อจุลชีพในระยะเริ่มแรก
5. Autoantibody เหล่านี้จะช่วยกวาดล้างเซลล์แก่ที่เสื่อมสภาพ (senescent cell) รวมทั้งสารประกอบเชิงซ้อนทางอิมมูน (immune complex) ที่เกิดขึ้นในร่างกาย
6. ส่วนมากเป็น autoantibody ที่ผลิตจาก B-cells ชนิด B1 subtype (CD5+B-cell)
7. การทำหน้าที่แตกต่างไปจาก autoantibody ที่ก่อให้เกิดโรค

กลไกการเกิดภูมิต้านตนเอง

ภูมิต้านตนเองนอกจากจะเกิดจากการกระตุ้นด้วยแอนติเจนตนเองแล้ว ยังเกิดขึ้นเนื่องจากความไม่สมดุลกันทางระบบภูมิคุ้มกันด้วย เช่น ภาวะที่ Suppressor T cells ทำงานน้อยเกินไป หรือ Helper T cells ทำงานมากเกินไป หรืออาจจะทั้งสองอย่างร่วมกัน ภาวะไม่สมดุลทางระบบภูมิคุ้มกันอาจเกิดจากไวรัส ชี้นส์ และปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ อีกมากมาย ภูมิต้านตนเองอาจเกิดจากกลไกอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือมากกว่าหนึ่งอย่าง ดังต่อไปนี้

1. T cell bypass mechanism ในภาวะปกติ T cells จะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนของตัวเอง เนื่องจากแอนติเจนตัวเอง เช่น ไซโรโกลบูลิน โปรตีนฮอร์โมน มีจำนวนน้อยมากในกระแสเลือด และเคยสัมผัสกับ T cells มาตั้งแต่เกิดแล้ว จึงเกิดการไม่ตอบสนอง (tolerance) ทำให้ไม่มี T cell helper signal ที่จะไปกระตุ้น B cells ให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนตัวเอง เมื่อใดก็ตามที่แอนติเจนตัวเองไปรวมกับสารอื่นกลายเป็นแอนติเจนใหญ่ขึ้น และเปลี่ยนรูปร่างไปจึงทำให้ T cells ตอบสนองและปล่อย



ภาพประกอบ 2 แสดง T – cell Activation Requires

2. Sequestered antigen release mechanism แอนติเจนซ่อนเร้น (sequestered antigen) เป็นแอนติเจนที่แตกตัวออกมาจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อเนื่องจากมี injury T cells รับรู้ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม หลังถูกกระตุ้น T cells ปลด helper signal ไปกระตุ้น B cells ให้สร้างแอนติบอดีต่อตัวเองขึ้น

3. Loss of suppressor activity ภายใต้อาการปกติเมื่อมีแอนติเจนตนเองไปกระตุ้น T cells ซึ่งจะปลด helper signal ไปกระตุ้น B cells ให้มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเพื่อสร้างแอนติบอดี แต่จากการทำงานของ suppressor T cells ทำให้ B cells หยุดการแบ่งตัวและหยุดการเจริญเติบโต จึงไม่มีการสร้างแอนติบอดีต่อตัวเองเกิดขึ้น แต่ถ้าการทำงานของ suppressor T cells เสียไป จึงมีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของ B cells แอนติบอดีต่อตนเองอาจเกิดขึ้นได้

4. Autoimmunity following administration of drugs ยาหรือ metabolite อาจไปรวมตัวกับเนื้อเยื่อของร่างกาย แล้วกลายเป็นแอนติเจนต่อตัวเอง กระตุ้น T cells ให้ส่ง helper signal ไปกระตุ้น B cells ให้สร้างแอนติบอดีต่อตัวเอง ตัวอย่างเช่น ยาเพนนิซิลินไปเกาะกับเม็ดเลือดแดง แล้วกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีมาทำลายเม็ดเลือดแดง เช่น โรค drug induced hemolytic anemia

5. Autoimmunity following viral infections เชื้อไวรัสสามารถกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อตัวเองได้ 1 หรือ 2 ทาง คือ

5.1 แอนติเจนของตัวเชื้อไวรัสรวมตัวกับแอนติเจนของร่างกาย แล้วกลายเป็นแอนติเจนใหม่

5.2 เชื้อไวรัส เช่น Epstein-Bar (EB) virus อาจกระตุ้น B cells ให้สร้างแอนติบอดีต่อตัวเองได้โดยตรง

6. Autoimmunity following adjuvant administration and bacterial infections

Adjuvant เป็น nonspecific stimulator ต่อлимโฟซัยท์ และสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อตัวเองได้ เช่น lipopolysaccharide หรือ purified protein derivative ของ tuberculin เป็น polyclonal B cell activator จึงกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อตัวเองได้โดยตรง (bypass) ส่วน complete Freund's adjuvant (CFA) เป็น specific T cell stimulator เชื้อแบคทีเรียบางชนิดเมื่อเข้าไปในร่างกายแล้วปล่อยสารบางชนิดออกมา ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น adjuvant เช่น Bordetella pertussis ในกรณีของโรค rheumatic fever ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับ streptococcal infection เชื้อ streptococcus มีแอนติเจนที่ cross-reaction กับแอนติเจนของร่างกาย จึงก่อให้เกิดแอนติบอดีต่อตัวเอง

7. Autoimmunity following allergenic cell administration ถ้านำ ลิมโฟซัยท์ที่ยังมีชีวิตจากคนอื่นมาฉีดเข้าร่างกายเรา จะเกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า graft versus host (GVH) T lymphocytes ที่รับเข้ามาจะทำ ปฏิกิริยาต่อ host cells โดยเฉพาะ B cells ให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของตัวเองขึ้น แต่เหตุการณ์นี้จะไม่เกิดในคนปกติ มีอยู่ 3 ประการที่สำคัญ โดยอาจเกิดเดี่ยวๆ หรือร่วมกันก็ได้

7.1 เกิดจากภูมิต้านตนเองไปทำ ปฏิกิริยาโดยตรงต่อเซลล์ อาจจะภายในหรือผิวเซลล์ก็ได้ แล้วมีคอมพลีเมนต์เข้ามาช่วย จึงทำให้เซลล์ถูกทำลายไป ในบางโอกาสเกิดจาก Cytotoxic T cells ไปทำลายก็ได้

7.2 เกิดจาก immune complex ซึ่งเกิดจากการจับกันระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีต่อตนเอง อาจเกิดอยู่ในกระแสเลือดหรือในน้ำระหว่างเซลล์ Complex นี้กระจายไปได้ทั่วร่างกาย แต่จะไปติดอยู่ที่ไต ข้อต่อ และ choroid plexus เป็นส่วนใหญ่ คอมพลีเมนต์เข้าจับร่วมด้วยและส่งปัจจัยไปดึง granulocytes และ monocytes เข้ามาร่วมด้วย และปล่อยเอนไซม์ออกมาย่อย ทำให้เซลล์ตายไปในที่สุด

7.3 เกิดจาก sensitized T lymphocytes ปล่อยสารพิษ (lymphotoxin) ออกมาทำลายเซลล์ที่เป็นเป้าหมายโรคภูมิต้านตนเองที่เกิดจาก HMI

ตัวอย่างโรคที่พบบ่อยๆ ได้แก่

โรคภูมิคุ้มกันตนเองที่เกิดจาก HMI (Humoral Immunity)

1. Autoimmune hemolytic anemia

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) เป็นโรคที่เกิดจากผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนผิวของเม็ดเลือดแดงของตนเอง ทำให้มีการทำลายเม็ดเลือดแดงในร่างกายเพิ่มขึ้น อายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง แบ่งประเภทของโรคเป็น 2 ลักษณะคือ

1. แบ่งตามชนิดของ autoantibody เป็น warm type และ cold type warm type AIHA พบเป็นส่วนใหญ่ของ AIHA ในผู้ใหญ่ แอนติบอดีชนิดนี้ทำ ปฏิกิริยาได้ดีที่สุดที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ส่วน cold AIHA แอนติบอดีจะทำ ปฏิกิริยาได้ดีที่อุณหภูมิต่ำกว่า 37 องศาเซลเซียส โดยส่วนใหญ่ประมาณ 4- 22 องศาเซลเซียส ผู้ป่วย AIHA คนไทยพบว่า มี warm antibody ถึงร้อยละ 99 โดยร้อยละ 30 มี cold antibody ในขนาดต่ำๆ ร่วมด้วย

2. แบ่งตามสาเหตุ ถ้าไม่มีสาเหตุ ถือเป็น primary หรือ idiopathic AIHA พบประมาณร้อยละ 30-50 ส่วนที่พบสาเหตุเป็น secondary AIHA เช่น จากโรค systemic lupus erythematosus (SLE), Lymphoproliferative disorders เช่น malignant lymphoma, chronic lymphocytic leukemia หรือจากยา Methyldopa เป็นต้น ข้อมูลในคนไทยพบ idiopathic AIHA ร้อยละ 33 ส่วน secondary AIHA ที่พบบ่อยที่สุด คือ connective tissue disorders ซึ่งพบถึงร้อยละ 35 โรค AIHA ที่น่า มาจัดทำ แนวทางการรักษา ผู้ป่วยในครั้งนี้จะเน้นที่ idiopathic warm AIHA โดยมีข้อมูลของ secondary AIHA บ้างบางส่วน

ลักษณะทางคลินิก พบได้ทั้งหญิงและชาย และในทุกวัย ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของ AIHA จาก โรค SLE สูง จึงมักพบในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ อาการซีด เป็นอาการที่นำ ผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุด ความรุนแรงมีแตกต่างกันตั้งแต่ซีดน้อยจนถึงมาก ระยะเวลาที่มีอาการมักค่อยเป็นค่อยไปในเวลาหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน แต่ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการซีดเฉียบพลัน ซึ่งมักสัมพันธ์กับภาวะไข้ติดเชื้อ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการซีดรุนแรง อาการเหลือง ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองจากภาวะ hemolysis ปัสสาวะมีสีเหลืองเข้มขึ้นจากการที่มี urobilinogen เพิ่มขึ้น แต่ไม่มี bile ในปัสสาวะและมักไม่พบว่ามีปัสสาวะดำ อาการไข้ พบได้ประมาณร้อยละ 20-30 อาจเกิดจากโรคติดเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ หรือเนื่องจาก AIHA เอง Organomegaly พบตับม้ามโตได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย มักโตไม่มาก แต่หากพบว่าม้ามโตมาก หรือมีต่อมน้ำเหลืองโต ควรต้องหาว่ามีสาเหตุจาก lymphoproliferative disorders หรือไม่ อาการอื่นๆ อาการที่อาจสัมพันธ์กับโรคที่เป็นสาเหตุ เช่น ผื่น ร่วง ข้ออักเสบ ผื่นแดงที่หน้าในโรค SLE หรือสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น ในรายที่ซีดมาก อาการรุนแรง อาจมีอาการซึม หรือเกิดภาวะหัวใจวายได้

แนวทางการวินิจฉัยโรค

1. ประวัติและการตรวจร่างกาย มีจุดประสงค์เพื่อแยกสาเหตุของภาวะซีดอื่นๆ ประวัติและการตรวจร่างกายที่สำคัญเพื่อ 1) แยกสาเหตุของภาวะซีดจากการสร้างน้อยและการเสียเลือดออกไป 2) ยืนยันลักษณะที่บ่งถึง acquired hemolytic anemia ตลอดจนประเมินระยะเวลาความรุนแรงของภาวะซีดที่เกิดขึ้น 3) สืบค้นสาเหตุที่อาจเกี่ยวข้องกับ AIHA และ 4) ประเมินสถานภาพและโรคของผู้ป่วย ที่อาจทำให้มีอาการรุนแรงขึ้นได้ การตรวจร่างกายก็เป็นส่วนเสริมการซักประวัติเกี่ยวกับการหาสาเหตุของภาวะซีด โดยสิ่งที่สนับสนุนภาวะ hemolytic anemia ใน AIHA คือ ซีด เหลือง ตับม้ามโต และหาสาเหตุของ secondary AIHA เช่น ภาวะติดเชื้อ ตลอดจนประเมินความรุนแรงของภาวะซีด โดยดูจาก vital signs อาการทางระบบประสาทและระบบไหลเวียนโลหิต

2. Complete blood count และการตรวจสเมียร์เลือด เป็นสิ่งสำคัญมากในการวินิจฉัย AIHA จะพบว่ามีค่า Hct ต่ำลง ลักษณะของเม็ดเลือดแดงเป็น normochromic normocytic มี anisocytosis มาก เพราะมี microspherocyte ซึ่งบ่งถึงการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ม้ามและ polychromasia ที่แสดงถึงการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกเพิ่มขึ้น เป็นการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะ hemolysis ทำให้ค่า MCV สูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบ nucleated red cell และ basophilic stippling ได้ ลักษณะเม็ดเลือดแดงที่จับกลุ่มกันในสเมียร์เลือด (autoagglutination) พบได้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ลักษณะเม็ดเลือดแดงที่เป็น poikilocyte พบไม่มาก หากพบ poikilocyte เช่น schistocyte เพิ่มขึ้น ร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำ คิดถึงภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura มากกว่า เกร็ดเลือดในผู้ป่วย AIHA จะปกติ หากพบว่ามีเกร็ดเลือดต่ำ อาจเกิดจากมี ITP ร่วมด้วย (Evans' syndrome) ซึ่งมักมีสาเหตุมาจากโรค SLE เม็ดเลือดขาวมักจะปกติ หรือมีปริมาณเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกรณีที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย หากจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงแต่ส่วนใหญ่เป็น lymphocyte น่าจะเป็น AIHA ที่มีสาเหตุจากโรค CLL

3. Reticulocyte count ผู้ป่วยมี reticulocyte count เพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งถึงการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น อาจเพิ่มมากถึงร้อยละ 40- 50 ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมี reticulocytopenia จากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนไม่ได้ เนื่องจากการทำลายเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน โดย autoantibody หรือมีการติดเชื้อที่ไขกระดูก เช่น Parvovirus

4. Coombs' test (antiglobulin test) ผู้ป่วยมี autoantibody อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง ซึ่งทดสอบโดยการทำ direct Coombs, test ให้ผลบวก ในรายที่มี autoantibody อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงมาก จะให้ direct Coombs' test เป็นบวกมากกว่ารายที่มี autoantibody อยู่ต่ำ อย่างไรก็ดีปริมาณเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายไม่ได้แปรผันตามความแรงของ direct Coombs' test อย่างเดียว หากขึ้นกับชนิดของ autoantibody ด้วย เช่น IgG3 autoantibody จะทำลายเม็ดเลือดแดงได้ดีกว่า IgG1 autoantibody เป็นต้น

น้ำยา Coombs' test มาตรฐาน ควรมี anti IgG, anti IgA และ anti C3d ซึ่งโดยทั่วไป ควรจะเริ่มให้ผลบวก หากมี IgG ตั้งแต่ 150 โมเลกุลต่อเม็ดเลือดแดง 1 ตัว ข้อควรระวังในการตรวจ Coombs' test คือไม่ควรนำ เลือดที่แช่ในตู้เย็นมาตรวจ เพราะจะทำให้ผลบวกเทียมได้ จากการที่ร่างกาย มี incomplete cold antibody ต่อ H antigen บนผิวของเม็ดเลือดแดง นอกจากนี้คนทั่วไป มักจะมี anti I cold agglutinin ในขนาด titer ต่ำๆด้วย เมื่อถูกความเย็น cold antibody จะเกาะกับ specific antigen บนผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้มีการกระตุ้น complement ซึ่งจะให้ผลบวกเมื่อตรวจด้วยน้ำยา Coombs' test ดังนั้นเลือดที่นำมาตรวจ direct Coombs' test จึงควรใช้เลือดเจาะใหม่ หรือเลือดที่ใส่ EDTA ซึ่งจะป้องกันการจับของ complement ในหลอดทดลอง แต่จะไม่ทำปฏิกิริยากับ complement ที่ติดอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงแล้ว



ภาพประกอบ 3 แสดงผู้ป่วย autoimmune hemolytic anemia

2. Thrombocytopenic purpura

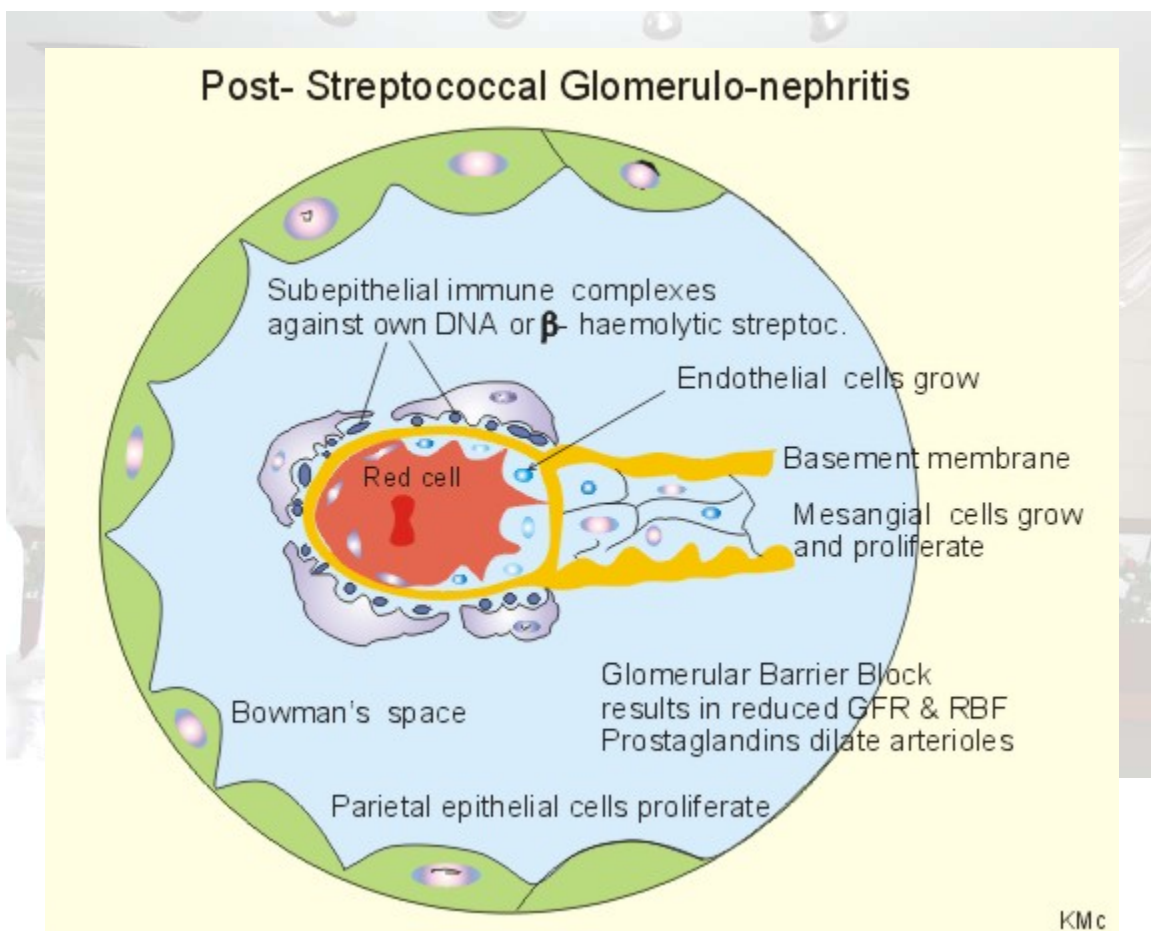
ผู้ที่เป็โรคนี้จะมีเกล็ดเลือดต่ำลงเหลือเพียง 1 ใน 10 ของระดับปกติ และมีเลือดออกในหลายๆ อวัยวะ รวมทั้งผิวหนัง (Purpura) คนไข้มีแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด พบในเด็กที่แม่มีแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด ในผู้ใหญ่ส่วนใหญ่แล้วพบในคนที่ได้รับยา เช่น aspirin, digitoxin, tranquilizer, antibiotics, antihistamine, antimalarias, sulfonamide เป็นต้น อาการรุนแรงขณะที่ได้รับยา เมื่อหยุดยาอาการก็หายไปสาเหตุของโรคเกิดจาก (1) โปรตีนหรือโกลีแซคคาไรด์ของเกล็ดเลือดเอง เป็นแอนติเจน (2) ซิรัมโปรตีนจับกับ hapten เช่น ยา แล้วไปเกาะติดกับเกล็ดเลือด เมื่อมีแอนติบอดีต่อ hapten เกิดขึ้นเกล็ดเลือดก็ถูกทำลายไปด้วยโรค Immune thrombocytopenic purpura (ITD) มักพบในช่วงอายุ 18-40 ปี อัตราส่วนของ เพศหญิง ต่อ เพศชาย ประมาณ 3:1 ถ้าระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000 /uL อาจมีแค่รอยจ้ำที่เกิดจากอุบัติเหตุเล็กๆ น้อยๆ (minor trauma) หรืออาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจเลือด แต่ถ้าระดับของเกล็ดเลือด อยู่ระหว่าง 10,000-30,000 /uL จะเกิด จ้ำเลือดที่เกิดขึ้นเอง ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมา พบแพทย์ด้วยระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/uL



ภาพประกอบ 4 แสดงผู้ป่วย Thrombocytopenic purpura

3. Post streptococcal glomerulonephritis

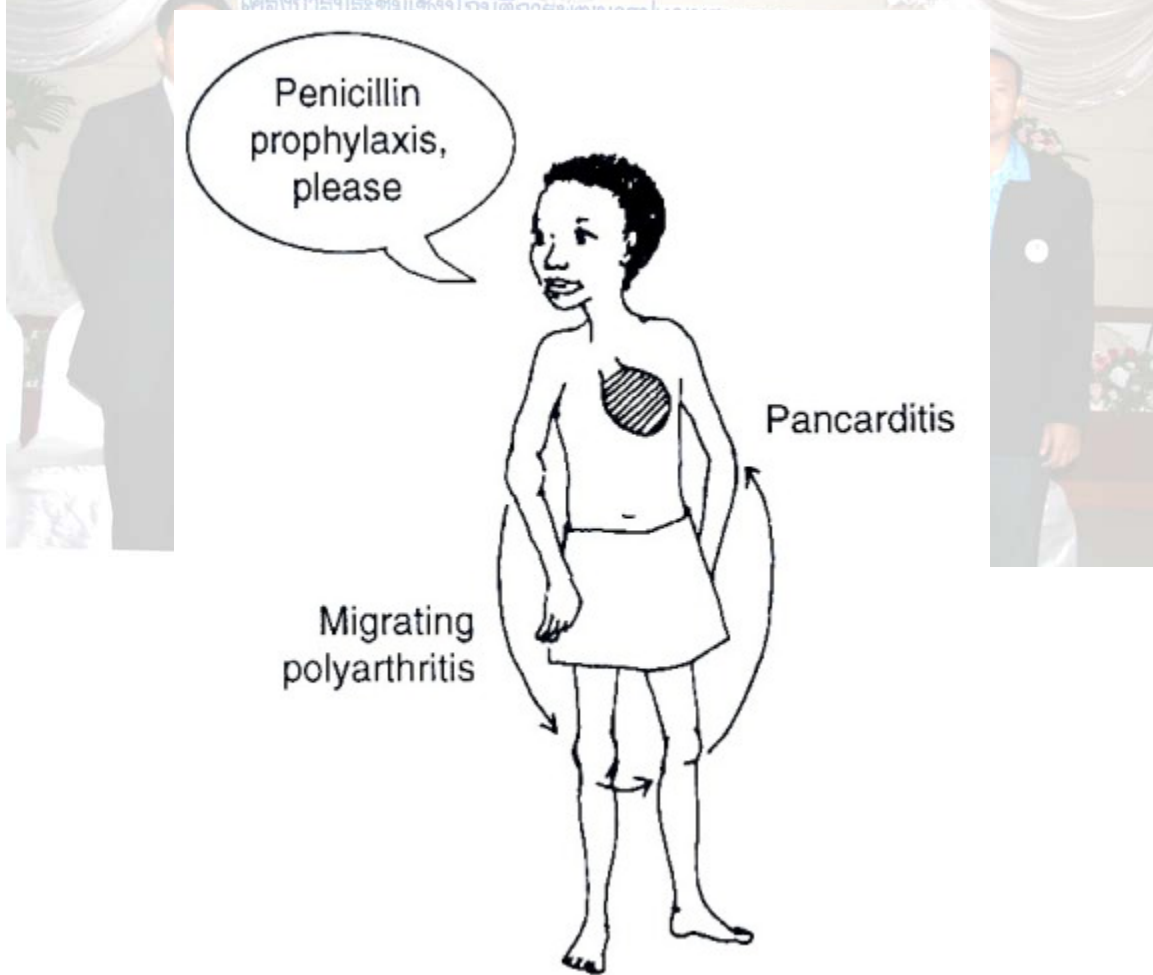
เป็นโรคที่เกิดหลังจากเป็นโรค Beta-hemolytic streptococci โดยเฉพาะ group A เช่น คอตีบ
ทอนซิลอักเสบ ผิวหนังอักเสบ ไพลามทุ่ง พุพองตามผิวหนังประมาณ 1 - 4 สัปดาห์ (เฉลี่ย 10-14 วัน)
โดยทำให้เกิดปฏิกิริยาขึ้นที่หน่วยไตทำให้หน่วยไตเกิดการอักเสบไปทั่ว นอกจากนี้ยังอาจเกิดร่วมกับ
โรคเอสแอลอี ซิฟิลิส การแพ้สารเคมี เช่น ตะกั่ว เป็นต้น หลังจากหายจากโรค Streptococci 10 หรือ 15
วัน ก็เริ่มมีอาการไตอักเสบ เชื่อว่าเกิดจาก exotoxin ของ streptococci ไปทำลายเนื้อเยื่อของไต ทำให้
เกิดแอนติเจนใหม่ (neoantigen) แล้วกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีขึ้น หรือเกิดจาก exotoxin มี
แอนติเจนที่คาบเกี่ยวกับแอนติเจนของไต



ภาพประกอบ 5 แสดงกลไกการเกิด Post streptococcal glomerulonephritis

4. Rheumatic fever (Rheumatic heart disease)

เชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาตอบสนองที่คล้ายคลึงกับสมมติฐานของ glomerulonephritis คนที่เป็นโรคนี้น่าจะมี antistreptolysin O (ASO), antistreptococcal hyaluronidase และ NADase titers สูง นั้นแสดงว่าเคยติดเชื้อแบคทีเรียที่มีชื่อว่าบีตา-สเตรปโตค็อกคัสกลุ่มเอ (Beta-streptococcus group A) อาการที่สังเกตเห็นคือ ปัสสาวะออกมาเป็นสีแดงเหมือนน้ำล้างเนื้อ หรือน้ำหมาก และจำนวนปัสสาวะมักออกน้อยกว่าปกติ อาจพบอาการบวมที่หน้า หงุดหงิด เหนื่อย และท้อง มักมีอาการปวดศีรษะ มีไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหารคลื่นไส้ อาเจียน ถ้าเป็นรุนแรง อาจมีอาการหอบเหนื่อย หรือชัก สิ่งตรวจพบ ได้แก่ ไข้ หน้าบวม หงุดหงิด เหนื่อย อาจมีอาการท้องบวม ปัสสาวะขุ่นแดง และตรวจพบสารไข่ขาว (albumin) ขนาด 1+ ถึง 3+ อาจมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย สำหรับอาการแทรกซ้อนอาจมีความดันโลหิตสูงมาก ๆ จนเกิดอาการทางสมอง เช่น ชัก ไม่ค่อยรู้สึกตัว บางรายอาจพบภาวะปอดบวม (pulmonary edema) ใช้เครื่องฟังปอดมีเสียงกรอบแกรบ (crepitation) มีอาการหอบเหนื่อยและเกิดภาวะหัวใจวาย อาจทำให้เกิดภาวะไตวาย ซึ่งร้ายแรงถึงตายได้



ภาพประกอบ 6 แสดงผู้ป่วย Rheumatic fever

5. Rheumatoid arthritis

โรคปวดข้อรูมาตอยด์ เป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ของคนทั่วไป พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 4-5 เท่า และพบมากในช่วงอายุ 20-50 ปี แต่ก็พบได้ในคนทุกเพศทุกวัย สาเหตุโรคนี้พบว่ามีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อข้อเกือบทุกแห่งทั่วร่างกายพร้อมๆ กัน ร่วมกับการอักเสบของพังผืดหุ้มข้อ เส้นเอ็นและกล้ามเนื้อรอบๆข้อ เชื่อว่าเป็นผลมาจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองอย่างผิดปกติต่อเชื้อโรค หรือสารเคมีบางอย่าง (ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน) ทำให้มีการสร้างแอนติบอดีที่มีปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อในบริเวณข้อของตัวเอง เรียกว่า ปฏิกิริยาภูมิต้านตนเอง หรือ ออโตอิมมูน (autoimmune) ผู้ป่วยส่วนมากจะมีอาการค่อยเป็นค่อยไป เริ่มด้วยอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อและกระดูกนานาก่อนนานเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน แล้วต่อมาจึงมีอาการอักเสบของข้อปรากฏให้เห็นส่วนน้อยอาจมีอาการของข้ออักเสบเกิดขึ้นฉับพลันภายหลังได้รับบาดเจ็บ เป็นโรคติดเชื้อ หลังผ่าตัด หลังคลอด หรืออารมณ์เครียด ซึ่งบางรายอาจมีอาการไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโตร่วมด้วย ข้อที่เริ่มมีอาการอักเสบก่อน ได้แก่ ข้อนิ้วมือนิ้วเท้า ข้อมือ ข้อเท้า ข้อเข่า ต่อมาจะเป็นที่ข้อไหล่ ข้อศอก ผู้ป่วยจะมีลักษณะจำเพาะ คือมีอาการปวดข้อพร้อมกันและคล้ายคลึงกันทั้งสองข้าง และข้อจะบวมแดงร้อน นิ้วมือนิ้วเท้าจะบวมเหมือนรูปกระสวย ต่อมาอาการอักเสบจะลุกลามไปทุกข้อทั่วร่างกาย ตั้งแต่ข้อขากรรไกรลงมาถึงต้นคอ ไหล่ปลาร้า ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อมือ ข้อนิ้วมือลงมาถึงข้อเท้าและข้อนิ้วเท้า บางรายอาจมีอาการอักเสบของข้อเพียง 1 ข้อหรือไม่กี่ข้อ และอาจเป็นเพียงข้างใดข้างหนึ่งของร่างกาย (ไม่เกิดพร้อมกันทั้งสองข้างของร่างกาย) ก็ได้ อาการปวดข้อและข้อแข็ง (ขยับลำบาก) มักจะเป็นมากในช่วงตื่นนอนหรือตอนเช้า ทำให้รู้สึกขี้เกียจหรือไม่อยากตื่นนอน พอสายๆ หรือหลังมีการเคลื่อนไหวของร่างกายจะทุเลา บางรายอาจมีอาการปวดข้อตอนกลางคืน จนนอนไม่หลับ อาการปวดข้อจะเป็นอยู่ทุกวัน และมากขึ้นทุกขณะนานเป็นแรมเดือนแรมปี โดยมีบางระยะอาจทุเลาไปได้เอง แต่จะกำเริบรุนแรงขึ้นอีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งขณะมีความเครียดหรือตั้งครรภ์ ถ้าข้ออักเสบเรื้อรังอยู่หลายปี ข้ออาจจะแข็งและพิการได้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายยังอาจมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะโลหิตจาง ฝ่ามือแดง มีผื่นหรือตุ่มขึ้นตามผิวหนัง อาการปวดชาปลายมือจากภาวะเส้นประสาทมือถูกพังผืดรัดแน่น อาการนิ้วมือนิ้วเท้าซีดขาว และเปลี่ยนเป็นสีเขียวคล้ำเวลาถูกความเย็น(Raynaud's phenomenon) ต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโต ตาอักเสบ หัวใจอักเสบ หลอดเลือดแดงอักเสบ ปอดอักเสบ ภาวะมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด ไขข้อต่างๆ น้ำหนักลด เป็นต้น ในระยะแรกอาจตรวจไม่พบอาการชัดเจน ในระยะที่เป็นมากอาจพบข้อนิ้วมือนิ้วเท้าบวมเหมือนรูปกระสวย อาการแทรกซ้อนที่รุนแรงและเรื้อรัง ได้แก่ ทำให้ข้อพิการผิดรูปผิดร่าง ใช้การไม่ได้ บางรายอาจมีการฝ่อร้อนของกระดูก หากสงสัยควรแนะนำให้ไปโรงพยาบาล การตรวจเลือดจะพบค่าอีเอสอาร์

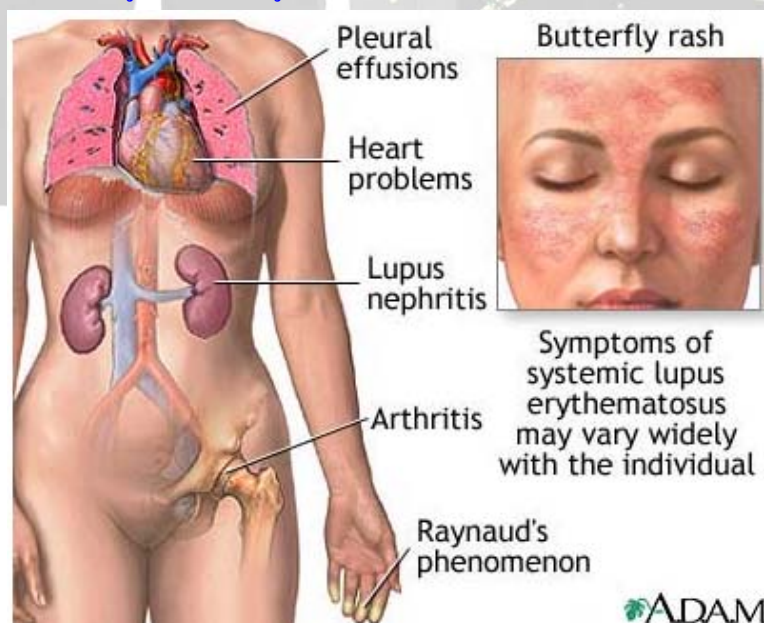


ภาพประกอบ 7 แสดงผู้ป่วย Rheumatoid arthritis

6. Systemic lupus erythematosus (SLE)

โรคภูมิแพ้ (Systemic Lupus Erythematosus ย่อว่า SLE) เป็นโรคที่มีอาการเกิดขึ้นกับหลายระบบหรือหลายอวัยวะในร่างกายเป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงไป โดยแทนที่จะทำหน้าที่ต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมหรือเชื้อโรคจากภายนอกร่างกายกลับมาต่อต้าน หรือทำลายเซลล์ของอวัยวะต่างๆในร่างกาย ก่อให้เกิดการอักเสบได้เกือบทุกอวัยวะของร่างกายอวัยวะที่เกิดการอักเสบได้บ่อย ได้แก่ ผิวหนัง ข้อ ไต ระบบเลือด ระบบประสาท เป็นต้น การอักเสบนี้จะเป็นต่อเนื่องจนเป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่ง ส่วนใหญ่รู้จักกันในชื่อ "โรคพุ่มพวง" เนื่องจาก พุ่มพวง ดวงจันทร์ นักร้องลูกทุ่งชื่อดังได้เสียชีวิตจากโรคนี้ สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคเอสแอลอีคือกรรมพันธุ์ ฮอร์โมนเพศหญิง ภาวะติดเชื้อโรคบางชนิดเช่นเชื้อไวรัสบางอย่าง ปัจจัยเสริมที่ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคเอสแอลอีหรือมีโอกาสจะเป็นมีอาการกำเริบขึ้นเช่นแสงแดดหรือแสงอัลตราไวโอเลตการตั้งครรภ์ยาหรือสารเคมีบางชนิดการออกกำลังกายหรือทำงานหนักภาวะเครียดทางจิตใจ ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีส่วนใหญ่จะเป็นผู้หญิงอายุระหว่าง 20-45 ปีที่พบมากที่สุดอยู่ในช่วงอายุประมาณ 30 ปีแต่ก็พบได้ในทุกช่วงอายุ พบผู้หญิงเป็นโรคเอสแอลอี มากกว่าผู้ชายถึง 9 เท่าโรคเอสแอลอีนี้พบได้ในคนทุกเชื้อชาติทั่วโลก โรคเอสแอลอีเป็นโรคเรื้อรังที่มีอาการเกิดขึ้นกับหลายอวัยวะหรือหลายระบบของร่างกายบางราย อาการเหล่านี้เกิดขึ้นพร้อมๆกันบางรายมีการแสดงออกเพียงอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งที่ละระบบ เช่นมีปวดบวมตามข้อมีผื่นขึ้นที่หน้ามีขาบวมหน้าบวมจากไตอักเสบหรือมีอาการทางระบบประสาท เป็นต้นบางรายมีอาการเฉียบพลันรุนแรงบางรายอาการค่อยเป็นค่อยไปในช่วงระยะหนึ่ง อาการที่เกิดขึ้นกับอวัยวะต่างๆที่สำคัญคือ 1) อาการทางผิวหนังผู้ป่วยมักมีผื่นแดงขึ้นที่บริเวณใบหน้าบริเวณสันจมูกโหนกแก้ม 2) ข้างเป็นรูปผีเสื้อหรือมีผื่นแดงคันบริเวณนอกร่มผ้าที่ถูกแสงแดด หรือมีผื่นขึ้นเป็นวง 2) เป็นแผลเป็นตามใบหน้าหนังศีรษะหรือบริเวณใบหูมีแผลในปากโดยเฉพาะบริเวณเพดานปาก 3) มีผมร่วงมากขึ้น 4) อาการทางข้อและกล้ามเนื้อผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการปวดข้อ มักเป็นข้อนิ้วมือข้อมือข้อไหล่ข้อเข่าหรือข้อเท้าบางครั้งมีบวมแดงร้อนร่วมด้วย 5) อาการทางไต ผู้ป่วยมักมีอาการบวมบริเวณเท้า ข้างขาหน้า หน้าตาบวม เนื่องจากมีการอักเสบที่ไต ทำให้มีโปรตีนไข่ขาวจากเลือดรั่วออกมาในปัสสาวะจำนวนมาก รายที่มีอาการรุนแรงจะมีความดันโลหิตสูงขึ้นปัสสาวะออกน้อยลงในรายที่มีอาการรุนแรงมากอาจถึงขั้นมีไตวายได้ในระยะเวลาอันสั้น อาการทางไตเป็นอาการสำคัญอันหนึ่งที่บอกว่าโรคเป็นรุนแรง 6) อาการทางระบบเลือด ผู้ป่วยอาจมีโลหิตจาง มีเม็ดเลือดขาวหรือเกร็ดเลือดลดลงทำให้มีอาการอ่อนเพลีย มีภาวะติดเชื้อง่ายหรือมีจุดเลือดออกตามตัวได้ 7) อาการทางระบบประสาทผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการชัก หรือมีอาการพูดเพ้อเจ้อไม่รู้เรื่องหรือคล้ายคนโรคจิตจำญาติพี่น้องไม่ได้ เนื่องจากมีการอักเสบของสมองหรือเส้นเลือดในสมอง นอกจากนี้ยังมีอาการทางระบบอื่นๆ

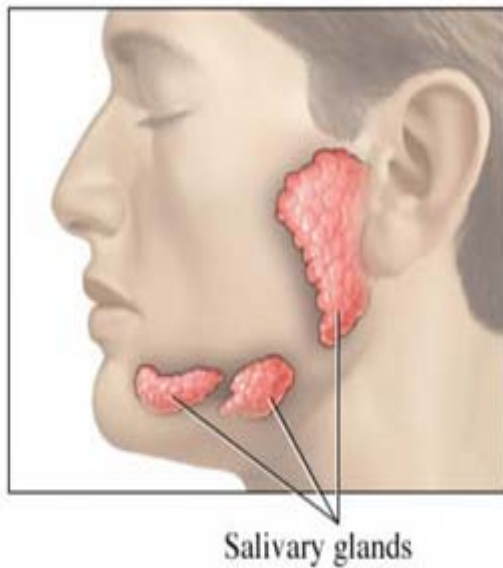
สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีเกิดได้จาก 3 สาเหตุคือ 1) จากตัวโรคเองผู้ป่วยมีอาการอักเสบรุนแรงของอวัยวะสำคัญ เช่น ไตสมองหลอดเลือดออกโดยไม่ได้การรักษาอย่างถูกต้อง และทันตกรรมที่จากภาวะติดเชื้อเนื่องจากโรคเอสแอลอี ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติอยู่แล้วยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งยาสเตียรอยด์ และ ยากดภูมิคุ้มกันยังทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อโรคต่างๆ ได้ง่ายกว่าบุคคลทั่วไป 2) จากยาหรือวิธีการรักษาที่ไม่ถูกต้องหรือขนาดยาที่ไม่เหมาะสม โรคเอสแอลอีเป็นโรคแพ้ภูมิตัวหนึ่งที่มีอาการ และ อาการแสดงได้หลากหลายมีความรุนแรงได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก การรักษาโรคที่ถูกต้องตั้งแต่เริ่มมีอาการจะทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคดี และ 3) มีภาวะแทรกซ้อนจากโรค หรือเกิดความพิการน้อยลง การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยอย่างถูกต้องเป็นส่วนสำคัญที่จะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพถึงแม้โรคนี้อาจจะไม่หายขาด แต่ถ้าได้รับการรักษาที่ถูกต้อง จะทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้เหมือนปกติทั่วไป



ภาพประกอบ 8 แสดงผู้ป่วย Systemic lupus erythematosus

7. Sjogren's syndromes

เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง โดยมีแอนติบอดีต่อต่อมน้ำตาและน้ำลาย ผู้ป่วยมีอาการน้ำตาแห้ง, ปากแห้ง, น้ำมูกแห้ง, ผิวหนังแห้ง และน้ำคั่งหลังอื่นๆ แห้ง ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี rheumatoid Arthritis และ 90% เป็นกับผู้หญิง เริ่มแสดงอาการเมื่ออายุโดยเฉลี่ย 50 ปี แต่ในเด็กก็พบได้ ผู้ป่วยมี Rheumatoid factor, antinuclear factor, cryoglobulin และ anti-salivary duct antibodies



ภาพประกอบ 9 แสดงผู้ป่วย Sjogren's syndromes

8. Progressive systemic sclerosis (Scleroderma)

เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุ ลักษณะของโรคมี collagen สะสมที่ผิวหนังจำนวนมาก ผิวหนังหนา (scleroderma) อาการของโรคเริ่มเมื่ออายุได้ 30-40 ปี พบในผู้หญิงเป็น 2 เท่าของผู้ชาย อาการของโรคเหมือนกับโรค SLE และ rheumatoid arthritis ความผิดปกติที่ผิวหนัง มีบวม (edema) แต่กดไม่บวม ผิวหนังตึงเรียบและเป็นมัน อวัยวะอื่นๆ ที่โรคเข้าไปเกี่ยวข้องด้วยได้แก่ กล้ามเนื้อ, ข้อต่อ, ปอด หัวใจ ไต ลำไส้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ anti-DNA แบบ speckled และ nucleolar



ภาพประกอบ 10 แสดงผู้ป่วย Scleroderma

9. Polymyositis-Dermatomyositis

เป็นโรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อ และผิวหนัง พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 2 เท่า Polymyositis ทำให้เกิดได้ในหนูโดยฉีด allergenic muscle เข้าไป ส่วน dermatomyositis เชื่อว่าเกิดร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันตนเองอื่นๆ ผู้ป่วยมี Hypergammaglobulinemia, rheumatoid factor และ Anti-DNA พบว่ามีการสะสมของคอมพลีเมนต์, IgG และ IgM ที่ผนังหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อ และผิวหนัง แต่การเกิดพยาธิสภาพส่วนใหญ่เกิดจาก Lymphotoxin ของลิมโฟไซต์



ภาพประกอบ 11 แสดงผู้ป่วย

10. Polyarthritis nodosa

เป็นโรคที่ทำให้หลอดเลือดแดงอักเสบ สาเหตุเกิดจากมี Immune complex ไปสะสมที่ผนังหลอดเลือด และมีคอมพลิเมนต์ร่วมด้วย ทำให้กล้ามเนื้อของเส้นเลือดแดงเล็กๆ อักเสบ หรือตาย ส่วนใหญ่พบในผู้ชาย อาการประกอบด้วย มีไข้ ครั่นเนื้อครั่นตัว และ น้ำหนักลดการอักเสบของหลอดเลือดแดงพบได้ในหลายๆ อวัยวะ เช่น ไต ทางเดินอาหาร ปอด กล้ามเนื้อ ระบบประสาท ส่วนกลาง ผิวหนัง และอวัยวะ



ภาพประกอบ 12 แสดงผู้ป่วย Polyarthritis nodosa

โรคภูมิคุ้มกันตนเองที่เกิดจาก CMI (Cell-Mediated Immunity)

1. Postvaccinal encephalomyelitis

ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่เตรียมในสมองของกระด่ายหรือหนู จะทำให้เกิดโรคนี้ได้ 1 ใน 5,000 คนที่ได้รับวัคซีน เมื่อได้รับวัคซีนไปได้เกือบๆ ครบ 14 เข็ม จะเกิดอาการเชื้อหุ้มสมองอักเสบ อาการประกอบด้วย ปวดหลัง ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อหมดแรง การตอบสนองเสียไป เชื่อว่าเกิดจากโปรตีนของสมองที่ปนอยู่ในวัคซีน ไปกระตุ้นให้เกิด T lymphocyte response และไปทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (Cross reaction) กับเชื้อหุ้มสมองของตัวเอง

2. Postinfectious encephalomyelitis

การเกิดโรคคล้ายๆ กับ Postvaccinal form แต่ postinfectious form เกิดจากเชื้อไวรัสได้แก่ หัด (Measles) หัดเยอรมัน (rubella) คางทูม (mumps) ฝีดาษไก่ (chicken pox) เริม (Herpes simplex) งูสวัด (herpes zoster) ไข้หวัดใหญ่ (influenza) และฝีดาษ (small pox) หรือเกิดจากการฉีดวัคซีนจากเชื้อเหล่านี้ เชื่อกันว่าเชื้อไวรัสไปทำให้เกิดแอนติเจนใหม่บนผิวเซลล์ที่เชื้อเข้าไปแล้วกระตุ้น T lymphocytes ทำลายเซลล์นั้นด้วยกลไกเช่นเดียวกับ graft rejection เนื่องจากเชื้อไวรัสเหล่านี้เข้าไป Infect เซลล์ประสาทส่วนกลาง (CNS) เมื่อถูกทำลายด้วย T lymphocytes จึงเกิดอาการ Encephalomyelitis



ภาพประกอบ 13 แสดงผู้ป่วยหลังให้การรักษาของโรค Postinfectious encephalomyelitis

3. Hashimoto's disease หรือ chronic thyroiditis

ลักษณะของโรคเป็น Hypothyroiditis มี lymphocytes และ plasma cells เข้าไปอยู่ใน Thyroid gland ส่วนของ thyroid colloid ที่เก็บฮอร์โมนหายไป thyroid hormone ต่ำลง และพบแอนติบอดีต่อ Thyroglobulin (99.7%) ทดลอง ทำให้เกิดโรคในกระต่ายได้โดยใช้ T lymphocytes มากกว่าสิริ้ม จึงจัดให้อยู่ใน T lymphocyte-mediated disease ต่อมธรรยรอยด์อักเสบเรื้อรัง (Chronic thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis พบมากที่สุด และพบในหญิงมากกว่าชาย 30 เท่า โดยเฉพาะ วัยหมดประจำเดือน มีการอักเสบเป็นระยะเวลานานหลายเดือน มักทำให้เกิด Hypothyroidism และ myxedema เนื่องจากต่อมธรรยรอยด์เหี่ยวเล็กลีบลง



ภาพประกอบ 14 แสดงผู้ป่วย Hashimoto's disease

4. Graves' disease

พบได้บ่อยกว่า Hashimoto's disease เป็นชนิดหนึ่งของ hyperthyroidism ความจริง
ความผิดปกติของโรคอยู่ที่ Immunoglobulin แต่ที่เอามากล่าวถึงในที่นี้ก็เพื่อให้เปรียบเทียบกับ
Hashimoto's disease สาเหตุของโรคเกิดจาก long-acting thyroid stimulator (LATS) พบได้
เกือบ 85% ของคนไข้ พบใน gamma globulin fraction purified IgG ก็ยังมี LATS activity ศึกษา
ลึกลงไปอีกพบว่า Fc, Fab และ F(ab₂) มี LATS activity LATS autoantibody กระตุ้นให้
thyroid Hormone ถูกปล่อยออกมาเยอะ จึงทำให้เป็นโรค hyperthyroidism สาเหตุการเกิด Graves'
disease

มีได้หลายประการ ได้แก่ 1) เกิดจากอิมมูโนโกลบูลินที่ผิดปกติ ซึ่ง
สามารถเกาะกับเซลล์ของต่อมธัยรอยด์ และกระตุ้นต่อมให้หลั่งฮอร์โมนออกมาเยอะ โดยไม่ขึ้นกับการ
ควบคุมของ TSH มักมีสาเหตุจากพันธุกรรม 2) เกิดจากความเครียดทางร่างกาย พบในวัยรุ่น การคิด
เชื่อ การตั้งครรภ์ ความเครียดทางอารมณ์ ซึ่งจะกระตุ้นการหลั่ง TSH ส่งผลให้ต่อมธัยรอยด์สร้าง
ฮอร์โมนออกมาเยอะ 3) เกิดจากคอกพอกชนิดกรรมมา มีการสร้างเซลล์ของต่อมธัยรอยด์เพิ่มขึ้น หรือ
เปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็ง ทำให้ต่อมสร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้น 4) เกิดจากต่อมธัยรอยด์ได้รับการกระตุ้น

ฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์นาน (LATS = Long Acting Thyroid Stimulating) 5) เกิดจากการฉายแสงบริเวณคอและอก หรือการรักษาด้วยมัตถาพรังสีไอโอดีน ทำให้เป็นมะเร็งของต่อมธรรอยด์ ส่งผลให้ต่อมสร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้น อาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อยๆ ได้แก่

1. อาการที่เกิดจากผลของ thyroxin (T3) เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด คือ การย่อยและการดูดซึมอาหาร ทำให้หิวบ่อยกินจุ น้ำหนักตัวลดเพราะมีการเผาผลาญสารอาหารสูง ถ้าได้เคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น ถ่ายอุจจาระวันละหลายครั้ง

หัวใจและหลอดเลือด หัวใจเต้นแรงและเร็ว เลือดออกจากหัวใจเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น มีการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้ผิวหนังอุ่น ถ้ารุนแรงจะทำให้หัวใจเต้นผิดปกติและหัวใจวายได้

ตา มีตาโปน (Exophthalmos) เกิดจากมีสารไปเกาะที่หลังลูกตา ได้แก่ ไขมัน, Mucopoly Saccharide, และ Lymphocyte ทำให้บวมและดันลูกตาให้โปนออกมามากกว่าปกติ 10 เท่า ทำให้เปลือกตาปิดไม่สนิท ตาดำแห้ง และเกิดแผลที่ตา (Cornea Ulcer)

อาการทางระบบประสาท คือ ขาดสมาธิ นิ่งๆ เฉยๆ ไม่ได้ ขยับไปมาตลอด มือและตัวสั่น หงุดหงิด จุกเสียด ตื่นตกใจง่าย นอนไม่หลับ

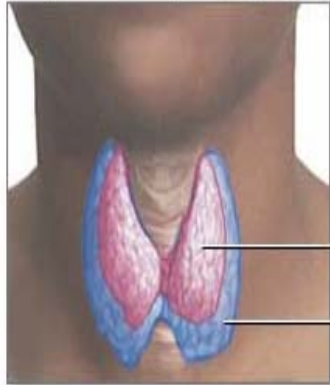
อาการผิดปกติอื่น ๆ คือ มีความผิดปกติของประจำเดือน (ออกน้อย)

2. อาการที่เกิดจากต่อมธรรอยด์ขยายใหญ่ขึ้น คือ กดหลอดลม หลอดอาหาร และประสาทที่กล่องเสียง ทำให้หายใจลำบาก กลืนอาหารลำบาก เสียงแหบแห้ง ในรายที่เป็นมะเร็ง จะมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ การชักประวัติ ประวัติในครอบครัว โรคคอพอก เนื้องอกโรคทางออโตอิมมูน เช่น โรคเอดิสัน โรคเบาหวาน เป็นต้น การอักเสบของต่อมธรรอยด์ การฉายรังสีบริเวณคอและอก ถิ่นที่อยู่อาศัย การรับประทานอาหาร การเจ็บป่วยอื่น ๆ ประวัติเจ็บป่วยปัจจุบัน อาการและอาการแสดง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ธรรอยด์ฮอร์โมนสูง (T3 ปกติ 100-130 นาโนกรัมเปอร์เซ็นต์ และ T4 ปกติ 4-11 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร) Thyroid Antibody Test สูง การตรวจชิ้นเนื้อของต่อมธรรอยด์ (Thyroid Biopsy) การบันทึกภาพการจับไอโอดีนของต่อมธรรอยด์ (Scannogram) คือ การดูขนาดและรูปร่างและการทำงานของต่อมธรรอยด์ โดยให้ผู้ป่วยทานไอโอดีน 131 แล้วบันทึกภาพการจับรังสีไอโอดีนของต่อมธรรอยด์ บริเวณที่ไอโอดีนมาก จะติดสีเข้ม ฮอต โหนด (Hot Nodule) บริเวณที่มีรังสีน้อยหรือไม่รังสี แสดงว่าต่อมธรรอยด์ไม่ทำงาน เรียก คอลด์ โหนด (Cold Nodule) การตรวจวัดอัตราการเผาผลาญพื้นฐาน เป็นการตรวจวัดระดับการใช้ออกซิเจนที่ใช้



Exophthalmos (bulging eyes)



Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety

Normal thyroid

Enlarged thyroid



ภาพประกอบ 14 แสดงผู้ป่วย Hashimoto's disease

5. A spermatogenesis

Autoimmune a spermatogenesis ทดลองให้เกิดได้ง่ายในหนูหรือสัตว์ทดลองอื่นๆ โดยฉีดกระตุ้นด้วยเซลล์ลูกอ๊อนทะข้างหนึ่งของตัวเอง (Emulsified in Freund's adjuvant) หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ ลูกอ๊อนทะข้างที่เหลือจะไม่สามารถสร้าง sperm ได้ และมี tissue damage เล็กๆ ทั่วไป หลังจากหยุดให้แอนติเจนไป 3-6 เดือน อ๊อนทะก็จะกลับทำงานได้เป็นปกติ แอนติบอดีต่อ sperm พบได้ในกระแสเลือด แต่ไม่สามารถทำให้เกิดโรคในสัตว์อื่นได้

ตัวอย่างข้อวินิจฉัยการพยาบาล กรณีผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ เช่น

ข้อวินิจฉัยการพยาบาล

1. เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ ได้แก่ Hypovolemic shock, Hypocalcaemia,
2. ภาวะวิกฤตของต่อมธัยรอยด์ อันตรายต่อประสาทที่มามีความเสี่ยง
3. ภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน เนื่องจากการได้รับการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ การพยาบาล

4. เสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เนื่องจากการเผาผลาญในร่างกายสูง ร่างกายใช้พลังงาน และออกซิเจนมากขึ้น จากภาวะ Hyperthyroidism
5. เสี่ยงต่อการได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ เนื่องจากการเผาผลาญในร่างกายสูงจากภาวะ Hyperthyroidism
6. เสี่ยงต่อการเกิดอันตรายต่อการมองเห็น เนื่องจากการเปลือกตาปิดไม่สนิททำให้ตาแดง และกลายเป็นแผลที่ตา
7. พักผ่อนไม่เพียงพอ เนื่องจากการหลับยาก ตื่นตกใจ และมีอารมณ์เปลี่ยนแปลง

ตัวอย่างการพยาบาล กรณี ภาวะวิกฤตของต่อมธัยรอยด์

1. สังเกตภาวะวิกฤตของต่อมธัยรอยด์ (ได้แก่ ใช้สูง กระวนกระวาย ผิวน้ำขึ้น เหงื่อออก ขาดน้ำ หัวใจเต้นเร็ว เต้นผิดปกติ หัวใจล้มเหลว)
2. สังเกตภาวะ Hypocalcaemia ได้แก่ อาการ Tetany คือ ชาตามปลายมือ ปลายเท้า กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และกระตุกโดยเฉพาะใบหน้า มือจับเข้าหากันทั้ง 2 ข้าง กางนิ้วมือออกไม่ได้ ถ้ามีอาการให้รายงานแพทย์ทันที และให้ 10 % calcium gluconate 10 ml ทางหลอดเลือดดำ เจาะเลือดตรวจแคลเซียมและฟอสเฟต สังเกตอาการอย่างใกล้ชิดร่วมกับเตรียม 10 % calcium gluconate ไว้ใช้อีก
3. สังเกตภาวะ Hypovolemic shock (ได้แก่ ปลายมือ ปลายเท้าเขียว เย็น ชืด ความรู้สึกตัวลดลง เลือดออกจากแผล หรือ redivac drain เพิ่มมากกว่า 200 มล. ใน 1 ชั่วโมง)
4. สังเกตอันตรายต่อประสาทที่มามีเสียงกลองเสียง (อาการผิดปกติ คือ เสียงแหบ)
5. สังเกตภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน (ได้แก่ ง่วงซึม หายใจช้า ชีพจรเบาและช้า ทนอากาศเย็นไม่ได้ ตัวเย็น ผิวแห้ง)

ตัวอย่างการพยาบาล กรณี Graves' disease

1. ตรวจสอบสัญญาณชีพ สังเกตและให้คำแนะนำเกี่ยวกับโรคหัวใจขาดเลือด เช่น เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นผิดปกติ ใจสั่น เวียนศีรษะ หน้ามือ มึนงง
2. ดูแลให้ได้รับสารน้ำ และอาหารอย่างเพียงพอ
3. แนะนำผู้ป่วยสวมแว่นตา หลีกเลี่ยงการมองในที่แสงจ้า และแนะนำการบริหารกล้ามเนื้อตา
4. ดูแลให้พักผ่อน จัดสิ่งแวดล้อมให้เงียบสงบ แนะนำการผ่อนคลายความตึงเครียด

ตัวอย่างข้อแนะนำการปฏิบัติตัวที่บ้าน กรณี Rheumatoid arthritis

1. จะต้องพยายามเคลื่อนไหวข้อ ฟีกกายบริหารเป็นประจำทุกวัน อย่าอยู่นิ่งๆ เพราะยิ่งอยู่นิ่งๆ ข้อยิ่งฝืดแข็ง และขยับยากยิ่งขึ้น
2. ผู้ป่วยไม่ควรซื้อยาชุดกินเอง เพราะถึงแม้จะช่วยให้อาการทุเลาได้ แต่ก็อาจเกิดโทษจากยา สเตียรอยด์ หรือยาอันตรายอื่นๆ ที่ผสมอยู่ในยาชุด
3. นอนหลับพักผ่อนให้เพียงพออย่างน้อยวันละ 8 – 10 ชั่วโมง
4. ต้องคอยบริหารข้อ เพื่อป้องกันการยึดติด และข้อผิดรูป การบริหารควรทำทุกวัน บ่อยๆ ออกกำลังกายให้พอเหมาะ จนผู้ป่วยสามารถทำงานได้เป็นปกติ
5. การอาบน้ำอุ่น การแช่น้ำอุ่น หรือการประคบข้อที่อักเสบด้วยความร้อนจะช่วยบรรเทาอาการปวดได้ดี และช่วยให้ข้อหายยึดติดได้
6. รับประทานยาตามแผนการรักษาอย่างต่อเนื่อง ถ้ามีอาการปวดมากอาจให้ยาแก้ปวดตามแผนการรักษาร่วมกับยาลดกรด Antacid ครั้งละ 1-2 ชั่วโมง เพื่อป้องกันโรคกระเพาะอาหารอักเสบ หากถ้าอาการไม่ดีขึ้น ให้ส่งพบแพทย์
7. ไปตรวจรักษากับแพทย์ตามนัดสม่ำเสมอ หากมีอาการรุนแรงขึ้น เช่น อาการปวดข้อตลอดเวลา ให้รีบมาพบแพทย์ก่อนกำหนดได้

บทสรุป

ภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นส่วนใหญ่ หรือเกือบทั้งหมด เพื่อป้องกันหรือกำจัดสิ่งแปลกปลอมให้ออกไปจากร่างกาย แต่ในบางครั้งภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นมาแทนที่จะนำไปใช้ป้องกัน หรือ ทำลายเชื้อโรคแต่กลับมามีผลทำลายเนื้อเยื่อของร่างกายเสียเองทำให้เกิดโรคแพ้ตัวเองขึ้น เรียกว่า ภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (Autoimmunity) อาจเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ 1) สาเหตุของโรคออโตอิมมูนเกิดจากความผิดปกติที่หลากหลาย (heterogeneous group of disorders) 2) การทำลายเนื้อเยื่อที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immune mediated destruction) 3) เกิดจากการติดเชื้อ 4) โรคบางชนิด เช่น โรคข้ออักเสบเรื้อรัง 5) จากพยาธิสภาพของโรคออโตอิมมูนบางชนิด เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคผิวหนังแข็ง การเกิดเป็นโรคทางออโตอิมมูนขึ้นมาได้ ต้องผ่านกระบวนการตรวจสอบหลายขั้นตอน ผู้ป่วยมักจะมีภาวะเสี่ยงทางพันธุกรรมอยู่เดิม และมีปัจจัยเกี่ยวข้อง ได้แก่ (1) ถูกชักนำด้วยปัจจัยแวดล้อมภายนอก (2) ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองผิดปกติอย่างต่อเนื่อง (3) ทำให้มีการทำลาย

3) Post streptococcal glomerulonephritis 4) Rheumatic fever 5) Rheumatoid arthritis 6. Systemic lupus erythematosus (SLE) 7) Graves' disease

การพยาบาลผู้ป่วยต้องวางแผนไว้ 4 ระยะ คือ ระยะที่ 1 การพยาบาลผู้ป่วยก่อนทำการรักษา เช่น ผู้ป่วยพร้อมความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องความเจ็บป่วยและการปฏิบัติตัวในการดูแลรักษาตนเอง ระยะที่ 2 การพยาบาลผู้ป่วยขณะทำการรักษา เช่น เสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เนื่องจากการเผาผลาญในร่างกายสูง ร่างกายใช้พลังงาน และออกซิเจนมากขึ้น จากภาวะ Hyperthyroidism ระยะที่ 3 การพยาบาลผู้ป่วยหลังทำการรักษา เช่น พักผ่อนไม่เพียงพอ เนื่องจาก หลับยาก ตื่นตกใจ และมีอารมณ์เปลี่ยนแปลง และ ระยะที่ 4 ชี้แนะการปฏิบัติตัวที่บ้าน

แหล่งการเรียนรู้

1) Internet Learning Resources

http://www.pharm.chula.ac.th/surachai/NSAIDs/disease_c.htm

<http://www.ams.cmu.ac.th/depts/clinimm/311-361-15-1.ppt>

http://med.md.kku.ac.th/.../mykku_med/701000019/Rheumatology/Pathogenesis%20of%20Autoimmunity%20%20Mar%202006.pdf

http://www.medsci.nu.ac.th/DeptMicrobionew/index/_private/Explan/Micro%20and%20parasito/Clinical-Immuno-I.pdf

<http://www.ams.cmu.ac.th/depts/clinimm/Autoimmunity-sichon.ppt>

http://www.rcpt.org/rcpt_boffice/images_upload/news/145/files/autoimmunehemolyticanemia.pdf

<http://www.medtechzone.com/data/bloodbank/coom.php>

http://medtech.hcu.ac.th/knowledge/systemic_lupus_erythematosus.htm

<http://www.rcpt.org/guidelines/20-sle.pdf>

<http://www.thailabonline.com/sec21sle.htm>

<http://th.wikipedia.org/wiki/โรคภูมิแพ้>

http://www.thairheumatology.org/magazine.php?cover_image=60.jpg&column_id5=18&journal_id=71&s_year=2... - 44k

2) รายงานการวิจัยและบทความที่เกี่ยวข้อง

3) ตำราและเอกสารการสอน

(1) สุจินดา ริมศรีทอง สุดาพรรณ ชัญจิรา และ อรุณศรี เตชะสงฆ์. (2550). พยาธิสรีรวิทยาทางการพยาบาล. พิมพ์ครั้งที่ 2. บริษัทสามเจริญพานิชย์ (กรุงเทพ) จำกัด. กรุงเทพฯ .

(2) ไหม รัตนวารักษ์ และ คณะ. (3539). วิทยาภูมิคุ้มกันเบื้องต้น. โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. กรุงเทพฯ.

(3) สุทธิพันธ์ สารสมบัติ และ คณะ. (2537). อิมมูโนวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. บริษัท เค พี พรินติ้ง จำกัด. กรุงเทพฯ.

(4) Carol Mattson Porth et al. (1994). Pathophysiology Concepts of Altered Health States. Fourth Edition. J.B. Lippincott Company. USA.

(5) Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Nelson Fausto. (2005). Pathology Basic of Disease. Seventh Edition. Elsevier Saunders. USA.

