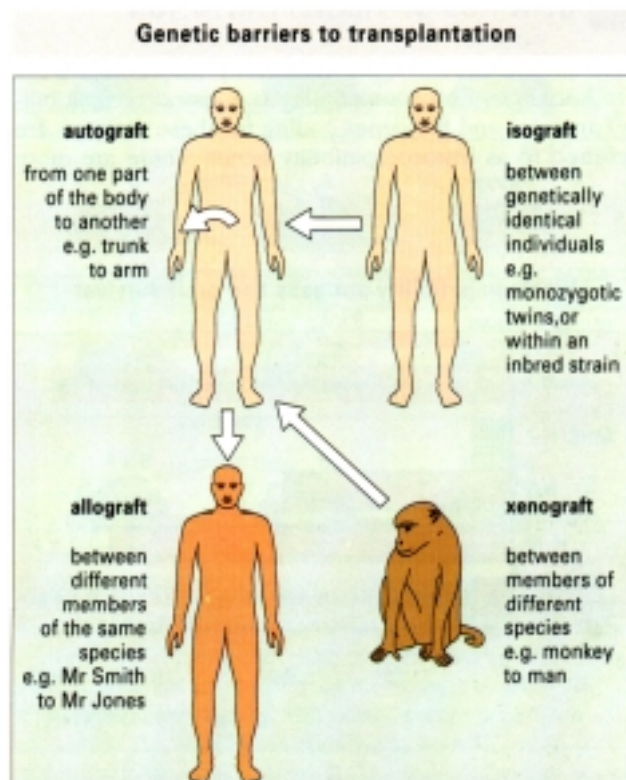


วิทยาภูมิคุ้มกันของการปลูกถ่ายอวัยวะ (Transplantation immunology)

การเปลี่ยนอวัยวะที่เป็นโรค โดยการปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation) ที่ดีให้แทนนั้น เป็นความมุ่งหวังของวงการแพทย์มานานแล้ว แต่มีอุปสรรคที่สำคัญคือ ร่างกายของผู้รับมักไม่ยอมรับอวัยวะที่นำมาปลูกถ่ายให้

ผู้ที่ให้อวัยวะสำหรับนำมาปลูกถ่าย เรียกว่า donor ผู้รับเรียกว่า recipient อวัยวะที่นำมาปลูกถ่ายเรียกว่ากราฟท์ (graft) ซึ่งมีชื่อเรียกต่างๆ กันแล้วแต่ว่าได้มาจากบุคคลพวกใด ถ้ากราฟท์นั้นเป็นเนื้อเยื่อของผู้รับเอง เช่น การนำผิวหนังจากบริเวณหนึ่งไปปลูกยังอีกบริเวณหนึ่งของร่างกายเรียกว่ากราฟท์นั้นเป็น autograft หรือ autologous graft ถ้ากราฟท์นั้นได้มาจากผู้ให้ซึ่งมีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกับผู้รับ (syngeneic individual) เช่น ในฝาแฝดที่มาจากไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins หรือ identical twins) ก็เรียกว่าเป็น isograft หรือ syngeneic graft แต่ถ้าผู้ให้และผู้รับมีลักษณะทางพันธุกรรมต่างกันแต่อยู่ใน species เดียวกัน เรียกว่าเป็น allograft หรือ allogeneic graft ส่วนกราฟท์ที่ได้จากผู้ให้ซึ่งอยู่คนละ species กับผู้รับเรียกว่าเป็น xenograft หรือ xenogeneic graft



ภาพที่ 11-1 แสดงลักษณะการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ

ในการปลูกถ่ายอวัยวะมีปัญหาที่สำคัญคือการไม่ยอมรับกราฟท์หรือการสลัดกราฟท์ (graft rejection) ของร่างกาย เนื่องจากความไม่เหมือนกันหรือความไม่เข้ากัน (incompatibility) ของแอนติเจนบนผิวเซลล์ เรียกว่า histocompatibility antigen ซึ่งควบคุมโดย histocompatibility gene ลักรทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับต่อกราฟท์และเกิดการสลัดกราฟท์ขึ้น autograft และ isograft นั้นไม่มีปัญหาเกี่ยวกับเรื่องความแตกต่างกันระหว่าง histocompatibility antigen ของผู้ให้และผู้รับ ถ้าจะมีการสลัดกราฟท์เกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น เช่นการติดเชื้อจุลชีพในบริเวณที่ทำการปลูกถ่ายกราฟท์เป็นต้น การปลูกถ่าย autograft กระทำได้ในบางกรณีเท่านั้นส่วน isograft นั้นหาได้ยากสำหรับการปลูกถ่าย xenograft มักจะไม่ประสบความสำเร็จเนื่องจากความแตกต่างกันทางพันธุกรรมมีมากจึงไม่ค่อยกระทำกัน allograft หาได้ง่ายกว่า isograft และมีความแตกต่างกันทางพันธุกรรมระหว่างผู้ให้และผู้รับน้อยกว่า xenograft จึงมีการนำมาใช้มากกว่า

การปลูกถ่ายอวัยวะในปัจจุบันนี้ ทำได้หลายอวัยวะได้แก่ หัวใจ ปอด ไต ตับ ตับอ่อน ต่อมไร้ท่อ กระดูก ไขกระดูก กระจุกตา (cornea) ลิ้นหัวใจ หลอดเลือด ผิวหนัง และ fibrous tissue แต่ผลที่ได้แตกต่างกันไป อวัยวะที่ทำการปลูกถ่ายกันอยู่เป็นประจำและประสบความสำเร็จมากคือ หัวใจ กระจุกตาและผิวหนัง อีกอวัยวะหนึ่งคือไต การปลูกถ่ายไตนี้กำลังทำกันอย่างแพร่หลาย ในหลายสถาบันทั่วโลก

สาเหตุสำคัญที่ทำให้การปลูกถ่ายไตในบางครั้งไม่ประสบความสำเร็จคือ การที่ผู้รับมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อแอนติเจนของเนื้อเยื่อของผู้ให้ แต่ถ้าทำการปลูกถ่ายไตระหว่างพี่น้องท้องเดียวกันซึ่งมี histocompatibility antigen ชนิด HLA เหมือนกันจะมีโอกาสประสบความสำเร็จมาก ดังมีรายงานว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยยังคงไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อไตหลังจากทำการปลูกถ่ายไปแล้ว 5 ปี ในกรณีที่มีความไม่เข้ากันระหว่างแอนติเจนของเนื้อเยื่อของผู้ให้และผู้รับอยู่บ้าง การใช้ยากดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับภายหลังการปลูกถ่ายไต จะช่วยให้การปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จได้มากขึ้น

การปลูกถ่ายหัวใจในระยะหลังๆ นี้ประสบความสำเร็จมากขึ้น เนื่องมาจากก้าวหน้าในการใช้ยากดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เช่นยา cyclosporine และจากการที่สามารถให้การวินิจฉัยการสลัดกราฟท์ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกก่อนมีอาการ โดยการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา

การปลูกถ่ายไตก็มีสภาวะการณ์ทำนองเดียวกับการปลูกถ่ายหัวใจ คือการใช้ยา cyclosporine ซึ่งเป็นยากดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันช่วยให้การปลูกถ่ายตัวประสบความสำเร็จมากขึ้นกว่าสมัยก่อน

สำหรับการปลูกถ่ายตับอ่อนยังไม่แพร่หลายนัก วิธีการผ่าตัดยังเป็นปัญหาอยู่บ้าง แต่ส่วนใหญ่แล้วการไม่ประสบความสำเร็จเนื่องมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับ ในกรณีของตับอ่อนนี้มีรายงานกล่าวว่า cyclosporine มิได้ช่วยให้การปลูกถ่ายอวัยวะนี้ประสบความสำเร็จมากไปกว่า azathioprine ซึ่งเป็นยากดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้กันมาก่อน

การปลูกถ่ายกระดูกให้แก่ผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกของกระดูกพบว่าได้รับความสำเร็จประมาณร้อยละ 75-80 ถ้าผู้ป่วยไม่ประสบปัญหาเรื่องการติดเชื้อหรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการผ่าตัด การใช้กระดูกที่ได้ใหม่ๆ จากผู้ให้นามาให้ผู้ป่วยซึ่งมีความแตกต่างใน histocompatibility antigen จะก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง แต่ในกรณีที่ผู้ให้และผู้รับมีความเข้ากันได้ของ histocompatibility antigen หรือกรณีที่กระดูกนั้นได้ผ่านขั้นตอนการแช่แข็งหรือกรรมวิธีอื่นๆ ที่จะลด immunogenicity ของกราฟที่นั้นมากแล้ว การตอบสนองของผู้รับจะคล้ายคลึงกับในกรณีของการใช้ autograft

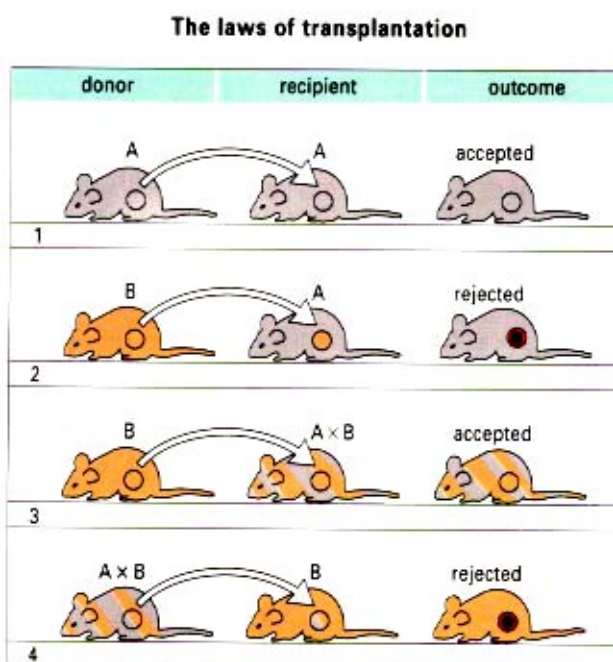
ในปัจจุบัน การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีการรักษาที่นิยมใช้ในผู้ป่วยโรคเลือดที่อายุต่ำกว่า 50 ปี เช่นผู้ป่วยที่เป็น aplastic anaemia อย่างรุนแรง หรือผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน ถ้าสามารถหาผู้ให้ที่เหมาะสมได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า การปลูกถ่ายไขกระดูกนี้ได้ผลดีที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 30 ปี วิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกทำได้โดยการดูดไขกระดูกจากกระดูก pelvis ของผู้ให้และฉีดเข้าเส้นเลือดดำของผู้รับ เซลล์จากไขกระดูกของผู้ให้จะเข้าไปอยู่ในไขกระดูกของผู้รับและแบ่งตัว หลังจากนั้น 2-4 สัปดาห์จะตรวจพบเซลล์ในกระแสโลหิตของผู้รับเพิ่มขึ้น เซลล์ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นเซลล์ที่เกิดมาจากไขกระดูกของผู้ให้ที่ฉีดเข้าไปนั้น ในการปลูกถ่ายไขกระดูกนอกจากจะมีปัญหาในเรื่องของการสลายกราฟท์เช่นเดียวกับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆ แล้ว ยังพบว่ามีปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ การที่ลิมโฟไซต์ของผู้ให้มียุทธศาสตร์ทำลายเนื้อเยื่อของผู้รับทำให้เกิดโรคเรียกว่า graft versus host disease (GVHD) ซึ่งจะทำให้ผู้รับถึงแก่ชีวิตได้ ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดเนื่องจากผู้ให้และผู้รับมี histocompatibility antigen ที่ต่างกันอยู่ ในระยะแรกของการปลูกถ่ายไขกระดูกประสบความสำเร็จนั้นเป็นการทำการปลูกถ่ายระหว่างผู้ให้และผู้รับที่เป็นฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่การปลูกถ่ายไขกระดูกได้กระทำในระหว่างผู้ให้และผู้รับซึ่งมิได้เป็นพี่น้องกัน แต่มี HLA phenotype เหมือนกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานการปลูกถ่ายเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันระหว่างผู้ให้และผู้รับที่มีความแตกต่างของแอนติเจน HLA ด้วย โดยใช้เซลล์ของไขกระดูกที่ได้แยกเอา T lymphocyte ออกเพื่อลดการเกิด GVHD หรือใช้ stem cell ที่ได้จากตับของทารกในครรภ์ซึ่งจะสามารถแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงไปเป็นลิมโฟไซต์ได้ในร่างกายของผู้รับ โดยไม่มีโอกาสที่จะก่อให้เกิด GVHD ได้ หรือถ้าเกิดก็ไม่รุนแรงเพราะถ้า stem cell เหล่านี้ได้พบกับแอนติเจนของผู้รับ ในระยะที่กำลังเจริญไปเป็นลิมโฟไซต์จะมีผลทำให้ลิมโฟไซต์เหล่านั้นอยู่ในภาวะ tolerance ต่อแอนติเจนของผู้รับ

Histocompatibility antigen

เป็นแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในเรื่องการปลูกถ่ายอวัยวะ ถ้าผู้ให้และผู้รับมีความไม่เข้ากันของแอนติเจนดังกล่าว เช่น ผู้ให้มี histocompatibility antigen ชนิดที่ผู้รับไม่มี แอนติเจนที่แปลกปลอมนี้จะกระตุ้นให้ผู้รับมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนกราฟท์ของผู้ให้ เป็นสาเหตุให้เกิดการสลายกราฟท์ได้

Histocompatibility antigen ที่สำคัญในคน คือแอนติเจน HLA ซึ่งจัดเป็น major system และแอนติเจนของหมู่เลือด ABO ซึ่งจัดเป็น minor system ความสำคัญของ HLA ในเรื่องของการ

ปลูกถ่ายอวัยวะจะเห็นได้จากสถิติที่รวบรวมจากข้อมูลของการปลูกถ่ายไตซึ่งพบว่าในการปลูกถ่ายไตระหว่างพี่น้องท้องเดียวกันที่มีแอนติเจน HLA เหมือนกันทั้ง 2 haplotype ไตที่นำมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้รับนั้นยังคงทำหน้าที่ได้ปกติเป็นเวลานาน 1 ปีในร้อยละ 90 ของผู้ได้รับการเปลี่ยนไต และนานถึง 5 ปีในร้อยละ 80 ของผู้รับดังกล่าว เมื่อทำการปลูกถ่ายไตในระหว่างผู้ให้และผู้รับซึ่งมี HLA haplotype เหมือนกันเพียง 1 haplotype (คือระหว่างบิดาหรือมารดากับ บุตร หรือระหว่างพี่น้องท้องเดียวกันที่มีแอนติเจน HLA เหมือนกันเพียง 1 haplotype) พบว่าไตทำหน้าที่ปกติได้นาน 1 ปี ในร้อยละ 70 ของผู้รับ การทำหน้าที่ของไตได้นานเท่านี้พบในผู้รับเพียงร้อยละ 50 เมื่อทำการปลูกถ่ายไตในระหว่างผู้ที่มีแอนติเจน HLA ต่างกัน



ภาพที่ 11-2 แสดงให้เห็นการยอมรับและการไม่ยอมรับเนื้อเยื่อ ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อของหนู

ในกรณีของผู้ให้ที่ตรวจพบแล้วว่ามีแอนติเจน HLA เหมือนกับผู้รับ ผู้ให้ที่เป็นพี่น้องท้องเดียวกันกับผู้รับจะเหมาะสมกว่าผู้ให้ที่มีได้เป็นพี่น้องกับผู้รับ เพราะในกรณีที่ผู้ให้และผู้รับเป็นพี่น้องท้องเดียวกัน โอกาสที่จะมี genetic loci อื่น ๆ (นอกเหนือจากที่ตรวจพบ) ใน HLA region เหมือนกันย่อมมีมากกว่า เนื่องจากมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาจากบรรพบุรุษเดียวกัน

ในการใช้ไตจากผู้ตาย (cadavor) นำมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้รับ พบว่าถ้าผู้ให้และผู้รับมี HLA-A และ HLA-B เข้ากันได้จะมีผลทำให้การปลูกถ่ายไตนั้นประสบความสำเร็จได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานกล่าวว่าความเข้ากันได้ของแอนติเจน HLA-DR มีความสำคัญต่อผลของการปลูกถ่ายไตมากกว่าแอนติเจน HLA-A และแอนติเจน HLA-B แต่อย่างไรก็ตามรายงานจากแหล่งต่าง ๆ ยังมีข้อแย้งกันอยู่เกี่ยวกับเรื่องนี้ และแม้แต่กรณีที่ผู้ให้และผู้รับมีแอนติเจน HLA-DR ที่เข้ากันได้การ

มีแอนติเจน HLA-A, -B และ -C เข้ากันได้ด้วยในระหว่างผู้ให้และผู้รับนั้นจะมีผลช่วยทำให้การปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จยิ่งขึ้นหรือไม่ก็ยังไม่ชัดเจน

นอกจากแอนติเจน HLA และแอนติเจนของหมู่เลือด ABO แล้ว แอนติเจนอื่นๆ ที่พบว่าอาจมีความสำคัญต่อการปลูกถ่ายไตคือ แอนติเจนบนเซลล์ endothelium ในไต ชนิดที่ตรวจพบบนโมโนไซต์ซึ่งเรียกว่า endothelial-monocyte antigen นอกจากนี้ก็มีแอนติเจนชนิดอื่นๆ ของเม็ดเลือดแดงซึ่งได้แก่ Lewis, D, C, c, E, e, Duffy, Kell, S, s, M, N

การทดสอบเพื่อเลือกผู้ให้อวัยวะและผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

จุดประสงค์ของการทดสอบนี้คือ การเลือกหาผู้ให้และผู้รับที่มีความเหมาะสมในการปลูกถ่ายอวัยวะให้แก่กัน ผู้ให้และผู้รับที่มีความเหมาะสมกันดังกล่าวคือผู้ที่มี histocompatibility antigen เหมือนกันหรือใกล้เคียงกันมากที่สุด และผู้รับนั้นจะต้องไม่มีแอนติบอดีหรือเซลล์ที่สามารถทำลายเซลล์ของผู้ให้อยู่ในร่างกายอยู่แล้ว การทดสอบนี้ประกอบด้วย

1. การทดสอบชนิดหมู่เลือด ABO ของผู้ให้และผู้รับ ถ้ามีหมู่เลือดในระบบนี้ต่างกันก็จะทำการปลูกถ่ายอวัยวะระหว่างบุคคลคู่นี้ไม่ได้

2. การทดสอบหาชนิดของแอนติเจน HLA เพื่อเลือกผู้ให้และผู้รับที่มีแอนติเจน HLA เหมือนกันหรือใกล้เคียงกันมากที่สุด

3. การทำ cross matching เพื่อดูว่าผู้รับมีแอนติบอดีหรือเซลล์ที่สามารถทำปฏิกิริยากับลิมโฟไซต์ของผู้ให้อยู่แล้วหรือไม่ การตรวจหาแอนติบอดีใช้วิธี micro lymphocytotoxicity โดยใช้เซรัมของผู้รับและลิมโฟไซต์ของผู้ให้ ส่วนการทดสอบเซลล์ใช้วิธี one-way mixed lymphocyte culture (MLC) เพื่อดูว่าลิมโฟไซต์ของผู้ให้จะสามารถกระตุ้นลิมโฟไซต์ของผู้รับ ให้มีการตอบสนองได้มากน้อยแค่ไหน ในการเลือกคู่ผู้ให้และผู้รับก็จะเลือกจากคู่ที่มีปฏิกิริยาน้อยที่สุด

ในทางปฏิบัติ ถ้าใช้อวัยวะของผู้ตายสำหรับการปลูกถ่ายจะทำการทดสอบเฉพาะวิธีที่ได้ผลรวดเร็วทันต่อเวลาที่จะสามารถรักษาอวัยวะนั้นเอาไว้ได้ เช่น ถ้าจะทำการปลูกถ่ายไต จะสามารถทำการทดสอบทุกวิธีที่อาศัยปฏิกิริยาระหว่างเซลล์กับแอนติบอดีได้ แต่ในการปลูกถ่ายหัวใจ ตับ และตับอ่อนนั้น ไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะดังกล่าวไว้ได้นาน จึงอาจทำได้เฉพาะการหาหมู่เลือด ABO เป็นต้น

ผลของการให้เลือดต่อการปลูกถ่ายไต

จากการศึกษาในสถาบันต่างๆ ที่ทำการปลูกถ่ายไต พบว่าการให้เลือดแก่ผู้รับก่อนทำการปลูกถ่ายไตนั้น มีผลทำให้การปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จดีขึ้น ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกที่ก่อให้เกิดผลเช่นนั้น แต่ก็ได้มีผู้ตั้งสมมุติฐานไว้เป็น 2 ทางคือ

1. การให้เลือดอาจมีผลในการชักนำให้เกิด suppressor cell หรือแอนติบอดีชนิด anti-idiotypic ซึ่งจะไปกดปฏิกิริยาการตอบสนองของผู้รับที่จะทำให้เกิดการสลายตัวของไต

2. การให้เลือดดังกล่าวอาจเป็นวิธีการที่ช่วยให้สามารถเลือกผู้ให้และผู้รับที่เหมาะสมได้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากพบว่ายิ่งผู้ป่วยได้รับเลือดบ่อยมากเท่าไรจะยิ่งมีโอกาสเกิด lymphocytotoxic antibody ได้มากขึ้นเท่านั้น ดังนั้นเมื่อทำ cross-matching ก็จะได้ผลบวกกับลิมโฟไซต์ของคนส่วน

มาก ซึ่งทำให้ไม่สามารถนำไตจากบุคคลเหล่านั้นมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วย จนกว่าจะพบผู้ให้ซึ่งมี histocompatibility antigen เข้ากับผู้รับได้อย่างมาก จึงจะไม่พบปฏิกิริยาตอบสนองใน cross-matching และสามารถนำไตมาปลูกถ่ายได้ ดังนั้นจึงเป็นการช่วยให้สามารถเลือกผู้ให้ที่เหมาะสมได้ดียิ่งขึ้น ทำให้การปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จมากขึ้น

นอกจากนี้ยังมีผู้ให้เหตุผลว่าผู้ป่วยโรคไตระยะหลังซึ่งมี uremia แล้วนั้น จะมีความบกพร่องของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและจะตอบสนองเฉพาะต่อแอนติเจนของเม็ดเลือดที่มีความเป็นอิมมูโนเจนสูงเท่านั้น ขณะเดียวกันจะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนที่มีความเป็นอิมมูโนเจนต่ำกว่า ดังนั้นเมื่อทำ cross-matching กับผู้ให้ซึ่งมีแอนติเจนที่มีความเป็นอิมมูโนเจนสูงก็จะให้ผลบวกอันเป็นเครื่องบ่งชี้ให้เห็นว่าจะไม่สามารถเลือกบุคคลนั้นมาเป็นผู้ให้ได้ แต่ถ้าเป็นผู้ให้ซึ่งมีแอนติเจนที่มีความเป็นอิมมูโนเจนต่ำ นอกจาก cross-matching จะให้ผลบวก ซึ่งเป็นเครื่องชี้ว่าสามารถจะใช้ไตของผู้ให้รายนี้ได้แล้ว ผู้รับที่อยู่ในสภาวะเช่นนี้ได้เกิดการไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนประเภทนี้อันเป็นผลมาจากการให้เลือดดังกล่าวแล้วด้วย

การสัลดกราฟท์

การสัลดกราฟท์ (graft rejection) เกิดขึ้นได้จากการที่ผู้รับมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนเนื้อเยื่อของอวัยวะที่นำมาปลูกถ่ายให้ นั่น การศึกษาถึงปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดการสัลดกราฟท์และกลไกที่เกิดขึ้นในขั้นตอนต่างๆ ของขบวนการการสัลดกราฟท์นี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในเรื่องของการปลูกถ่ายไต ซึ่งจะได้นำมากล่าวไว้ในที่นี้

การสัลดกราฟท์ในขบวนการของการปลูกถ่ายไตพบได้เป็น 3 แบบ คือ

1. Hyperacute rejection
2. Acute rejection
3. Chronic rejection

Hyperacute rejection

การสัลดกราฟท์แบบนี้เป็นแบบที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วมาก เกิดในเวลาเป็นนาทีถึงเป็นชั่วโมง หลังจากการทำปลูกถ่ายอวัยวะ พบได้ในผู้ป่วยซึ่งมี cytotoxic antibody ต่อ T lymphocyte ของผู้ให้อยู่ก่อนทำการปลูกถ่ายอวัยวะแล้ว ในบางกรณี hyperacute rejection อาจเกิดเนื่องจากการมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนชนิดอื่น ๆ ของเซลล์ endothelium ที่ไม่ใช่แอนติเจน HLA, การตัดขึ้นเนื้อจากไตซึ่งอยู่ในระยะนี้มาตรวจด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกันพยาธิวิทยา (immunopathology) พบมี IgG และ C3 ติดอยู่ที่ผนัง capillary ในลักษณะเป็นแนวเส้น นอกจากนี้ยังพบมีเกล็ดเลือด (platelet) อยู่เป็นกลุ่มภายใน capillary, มี polymorphonuclear leukocyte อยู่ที่ผนัง capillary และยังมีลิ่มเลือดเล็ก ๆ (microthrombi) อุดอยู่ตาม capillary และ arteriole ด้วย ซึ่งมีผลทำให้เนื้อไตบางส่วนตาย (necrosis)

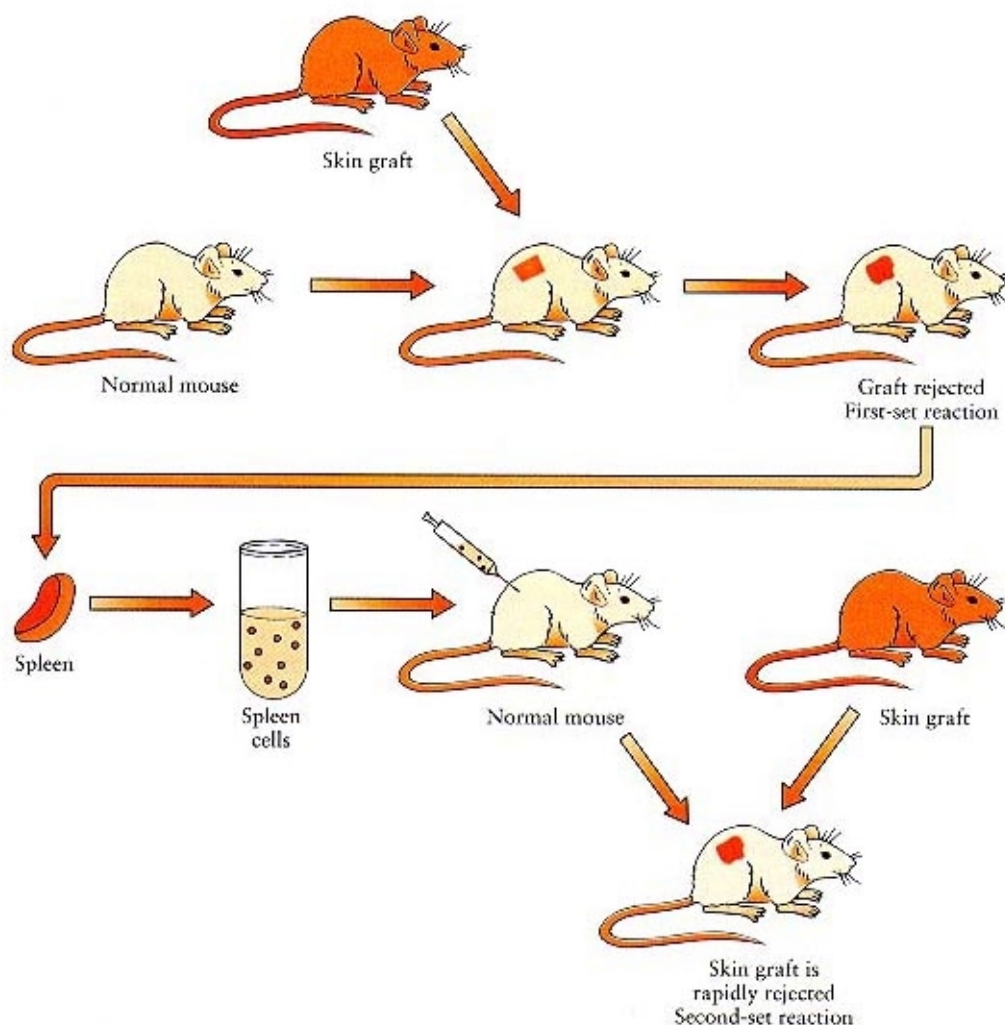
ตามปกติจะไม่ค่อยพบการสัลดกราฟท์แบบนี้เนื่องจากการได้มีการทดสอบทำ cross-matching ก่อนทำการปลูกถ่ายไตแล้ว

Acute rejection

เป็นการสัลดกราฟท์แบบที่พบได้บ่อยๆ เกิดหลังจากทำการปลูกถ่ายไตแล้วเป็นเวลา 7-21 วัน การสัลดกราฟท์แบบนี้เดิมเคยเชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาการตอบสนองทางด้านเซลล์เพียงอย่างเดียว แต่ต่อมาพบว่าทั้ง CMI และ HI มีส่วนในการสัลดกราฟท์แบบนี้

การที่ผู้รับเกิดปฏิกิริยาตอบสนองต่อไตที่นำมาปลูกถ่ายนั้น เชื่อว่าอาจเกิดเนื่องจากการที่เม็ดเลือดขาวซึ่งอยู่ในไตนั้นเป็นตัวกระตุ้น T lymphocyte ของผู้รับ ผลของการกระตุ้น T lymphocyte นี้จะนำไปสู่การกระตุ้นการทำหน้าที่ของ NK cell มาโครฟาจและ B lymphocyte ด้วย

การทำลายกราฟท์ที่เกิดขึ้นใน acute rejection นี้อาจเนื่องมาจากกลไกหลายอย่าง ได้แก่ ปฏิกิริยาระหว่าง cytotoxic T lymphocyte กับเซลล์ของกราฟท์ที่มีแอนติเจน class I อยู่ด้วย การทำลายเนื้อเยื่อโดยเซลล์ที่ทำหน้าที่อย่างไม่จำเพาะได้แก่ activated macrophage และ NK cell หรือเนื่องจาก lymphotoxin, complement mediated lysis; และอาจเกิดจากปฏิกิริยา ADDCC โดย macrophage, K cell และ polymorphonuclear leucocyte เป็นต้น



ภาพที่ 11-3 การเกิดการสัลดกราฟท์ของหนู
Chronic rejection

หลังจากทำการปลูกถ่ายไตเป็นเวลานานเป็นเดือนๆ หรือเป็นปีๆ แล้วอาจพบว่าการทำหน้าที่ของไตเริ่มเสื่อมลง โดยที่ไม่พบลักษณะของการสัลดกราฟท์เกิดขึ้นอย่างชัดเจน กรณีเช่นนี้คือการเกิด chronic rejection

ลักษณะพยาธิสภาพที่พบในไตที่อยู่ในสภาวะนี้คือ หลอดเลือดแดงต่างๆ แคบลง และ basement membrane ของ glomerular capillary หนาขึ้น การตัดชิ้นเนื้อมาตรวจเป็นระยะๆ พบว่าพยาธิสภาพเหล่านี้เกิดจากมีเกล็ดเลือด (platelet) และเส้นใย (fibrin) มาเกาะที่ผนังหลอดเลือดอยู่เรื่อยๆ นอกจากนี้ยังพบว่า มี IgM และคอมพลีเมนต์ติดอยู่ที่ผนังหลอดเลือดด้วย แสดงว่า HI คงจะมีบทบาทในการสัลดกราฟท์แบบนี้

Craft-versus-host disease (GVHD)

เป็นกลุ่มอาการที่พบในผู้ป่วยซึ่งมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ที่มีได้เป็นฝาแฝดไข่ใบเดียวกันเนื่องจาก T lymphocyte ของผู้ให้มามีปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อของผู้รับ กลุ่มอาการนี้ยังพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคด้วยสารกดระบบภูมิคุ้มกันหรือรังสี และในผู้ป่วยด้วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (ชนิด T lymphocyte) หลังจากได้รับเม็ดเลือดขาวจากผู้ให้ที่มีได้มีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับผู้ป่วยนั้น

GVHD แบ่งออกได้เป็นชนิดเฉียบพลัน (acute) และเรื้อรัง (chronic) , GVHD ชนิดเฉียบพลัน เกิดในเวลา 20-100 วัน ภายหลังจากปลูกถ่ายไขกระดูก อวัยวะที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นคือ ผิวหนัง เยื่อบุทางเดินอาหาร ตับ และ lymphoid tissue ทำให้มีอาการแสดงของโรคที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะต่างๆ เหล่านี้ ได้แก่มีผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าและอาจกระจายไปทั่วร่างกาย การทำหน้าที่ของตับเสื่อมลง มีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ ท้องอืด ท้องเดิน มีไข้ สาเหตุของการที่ผู้ป่วยถึงแก่กรรมมักเนื่องมาจากการติดเชื้อจุลชีพ ซึ่งเกิดเป็นโรคแทรกของการเป็น GVHD เชื้อจุลชีพที่พบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อมีทั้งแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัส

เหตุผลที่อาจใช้อธิบายเรื่องการติดเชื้อจุลชีพในผู้ป่วย GVHD มีหลายประการคือ

1. พยาธิสภาพที่ผิวหนังและเยื่อบุต่างๆ ที่เกิดขึ้นในโรคนี้อาจช่วยทำให้เชื้อจุลชีพบุกรุกเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น
2. โรคนี้อาจมีผลในการทำให้เกิด reactivation ของไวรัสที่แอบแฝงอยู่ในร่างกายอยู่แล้ว เช่น herpes simplex และ cytomegalovirus
3. โรคนี้อาจทำให้ความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่แล้วในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเพิ่มมากขึ้นอีก จึงทำให้เกิดการติดเชื้อจุลชีพได้ง่าย
4. ตามปกติเมื่อเกิด GVHD ขึ้นผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยสารกดระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีผลทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเกิดความบกพร่องขึ้นได้

GVHD ชนิดเรื้อรัง เป็นโรคแทรกซ้อนที่พบบ่อยภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก GVHD แบบนี้เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นกับอวัยวะหลายๆ อวัยวะ ตามปกติจะเกิดหลังทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นเวลา 100-150 วัน พบว่ามีพยาธิสภาพเกิดกับผิวหนัง เยื่อบุช่องปาก ต่อมน์น้ำตา ต่อมน์น้ำลาย ตับ

กล้ามเนื้อ ปวด ทำให้มีอาการแสดงต่างๆ ได้แก่ มีผื่นที่ผิวหนัง ปากแห้ง ตาสู้แสงไม่ได้ ตามัว น้ำตาแห้ง การทำหน้าที่ของตับเสื่อม กลืนอาหารลำบาก ปวดท้อง ท้องเดิน ปอดอักเสบ ฯลฯ

ผู้ป่วยที่เป็น GVHD ชนิดเรื้อรังนี้ไม่สามารถสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนต่างๆ ได้ในปริมาณปกติ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าผู้ป่วยพวกนี้มีความบกพร่องของทั้ง B lymphocyte และ helper T lymphocyte ผู้ป่วยจะมีการติดเชื้อแบคทีเรียรูปกลมชนิดกรัมบวกได้ซ้ำแล้วซ้ำอีกและในบางครั้งก็มีการติดเชื้อราด้วย ซึ่งทั้งสองกรณีอาจเป็นผลมาจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันถูกกดอย่างมากก็ได้

ปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิด GVHD ชนิดเรื้อรังมีหลายประการคือ การเกิด GVHD ชนิดเฉียบพลันนำมาก่อน อายุของผู้ป่วย คือจะพบโรคนี้ในผู้ป่วยอายุมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย และการให้เม็ดเลือดขาวแก่ผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่วันที่กระทำในกรณีของผู้ป่วย aplastic anemia ที่เป็นอย่างรุนแรง

การทดสอบทางภูมิคุ้มกันเพื่อวินิจฉัยการสัลดกราฟท์

ถึงแม้ว่าการวินิจฉัยการสัลดกราฟท์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยทั่วไปจะดูจากอาการ อาการแสดง และ/หรือ การเปลี่ยนแปลงที่แสดงว่าการทำหน้าที่ของไตเสื่อมลง แต่สิ่งต่างๆ เหล่านี้อาจเกิดขึ้นในระยะหลังของขบวนการการสัลดกราฟท์ซึ่งเนื่องมาจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับ ดังนั้นจึงได้มีการติดตามดูผลของการปลูกถ่ายไตด้วยการตรวจทางภูมิคุ้มกันเป็นระยะๆ วิธีการทดสอบที่ทำอยู่แบ่งโดยหลักการออกได้เป็น 2 ประเภทคือ การทดสอบที่แสดงถึงการตอบสนองที่จำเพาะต่อแอนติเจนของผู้ให้ และการทดสอบที่แสดงถึงการมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของผู้รับอย่างไม่จำเพาะเกิดขึ้น

การทดสอบทางภูมิคุ้มกันที่มีใช้อยู่ได้แก่การตรวจหา cytotoxic T cell ที่จำเพาะต่อแอนติเจนของผู้ให้ในกระแสเลือดของผู้รับ การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนบนผิวเซลล์ของผู้ให้ด้วยวิธี ADCC และด้วยวิธี complement dependent cytotoxicity (CDC), มีรายงานกล่าวว่าถ้าวิธีการตรวจหาแอนติบอดีทั้งสองวิธีนี้ให้ผลลบอาจช่วยในการวินิจฉัยได้ว่าไม่มีการสัลดกราฟท์เกิดขึ้น ทั้งนี้อาศัยผลจากการศึกษาที่พบว่าในการสัลดกราฟท์ทั้งสิ้น 34 ราย พบว่ามีเพียง 1 รายเท่านั้นที่ได้ผลลบในการทดสอบทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน

การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ B lymphocyte ของผู้ให้เป็นอีกวิธีหนึ่งที่นับว่ามีประโยชน์ เพราะพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีแอนติบอดีดังกล่าวเกิดขึ้นสัมพันธ์กับการสัลดกราฟท์ และในผู้ป่วยที่ได้รับสาร steroid เพื่อรักษาการสัลดกราฟท์นั้น ยังคงพบแอนติบอดีชนิดนี้อยู่ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่การรักษาไม่ได้ผล

การทดสอบบางวิธีแม้จะมีได้เป็นการวัดการตอบสนองต่อแอนติเจนของผู้ให้โดยตรง แต่ก็อาจเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยการสัลดกราฟท์ได้ด้วยเหมือนกัน เช่น การทดสอบการสร้าง DNA และ RNA ของเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด เนื่องจากพบว่ามี การสร้าง DNA และ RNA ในเซลล์ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้น ก่อนหน้าหรือพร้อมๆ กับที่พบอาการแสดงทางคลินิกของการสัลดกราฟท์

การหาอัตราส่วนระหว่างจำนวนของ subpopulation ต่างๆ ของ T lymphocyte อาจเป็นการทดสอบอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยการสัลดกราฟท์ เนื่องจากพบว่าในผู้ป่วยที่อัตราส่วน

ระหว่าง helper/inducer T lymphocyte กับ suppressor/cytotoxic T lymphocyte (T4:T8) มีค่ามากกว่า 1 มีอุบัติการณ์ของการเสื่อมในหน้าที่ของไตที่นำมาปลูกถ่ายให้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของ T lymphocyte ดังกล่าวต่ำกว่า 1 แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับไตมาจากผู้ตาย และมี T4:T8 ต่ำกว่า 1 มักมีการติดเชื้อไวรัส และมีการเสื่อมหน้าที่ของไตเกิดขึ้นด้วย ซึ่งเมื่อนำชิ้นเนื้อจากไตมาตรวจจะพบว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในไตนั้นเป็นแบบที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ซึ่งต่างจากพยาธิสภาพของไตที่เสื่อมหน้าที่ในผู้ป่วยที่มี T4:T8 มากกว่า 1 และเมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการเสื่อมหน้าที่ของไตเกิดขึ้นและมี T4:T8 น้อยกว่า 1 พบมีหลักฐานยืนยันได้แน่นอนกว่าผู้ป่วยเหล่านั้นมีการติดเชื้อ CMV เกิดขึ้น ในปัจจุบันยังไม่พบว่าพยาธิกำเนิดของการทำลายเนื้อไตในผู้ป่วยเหล่านั้นเป็นอย่างไร ยังไม่เคยมีการตรวจพบแอนติเจนของ CMV ในไตที่มีพยาธิสภาพดังกล่าว

สารกดการทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกัน

ในการทำการปลูกถ่ายอวัยวะ ถ้าผู้ให้และผู้รับมีความแตกต่างของ histocompatibility antigen อยู่บ้าง ก็จำเป็นจะต้องให้สารกดระบบภูมิคุ้มกันแก่ผู้รับ เพื่อป้องกันมิให้ผู้รับมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันอันจะทำให้มีการสลัดกราฟท์เกิดขึ้นได้ โดยทั่วไปแล้ว เมื่อได้รับสารกดระบบภูมิคุ้มกันการตอบสนองทุกชนิดของระบบภูมิคุ้มกันจะลดลงรวมทั้งการตอบสนองต่อแบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัส และเซลล์มะเร็งด้วย สารกดระบบภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อยที่สุดในคนมีอยู่ 4 ชนิดคือ corticosteroid, azathioprine, antilymphocyte globulin และ cyclosporine

corticosteroid

เป็นทั้งสารกดระบบภูมิคุ้มกันและลดการอักเสบที่มีประสิทธิภาพขัดขวางการทำหน้าที่ของมาโครฟาจ ทำให้ T lymphocyte ในกระแสเลือดลดลงเนื่องจากไปหลบอยู่ใน lymphoid tissue ขัดขวางการทำหน้าที่ของ helper T lymphocyte ในการควบคุม B lymphocyte ต่อไมโทเจน และยับยั้งการเกิด cytotoxic T lymphocyte การที่ corticosteroid มีผลต่อเซลล์ต่างๆ ดังกล่าวนี้อาจเกิดขึ้นเนื่องมาจากการที่ corticosteroid ยับยั้งการผลิต interleukin-1 จากมาโครฟาจจึงมีผลสืบเนื่องให้การทำหน้าที่ของ helper T lymphocyte ถูกยับยั้ง ซึ่งจะมีผลกระทบต่อเซลล์อื่นๆ ดังกล่าวแล้ว

นอกจากนี้ corticosteroid ยังลดการตอบสนองของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ต่อการกระตุ้นด้วยสารดึงดูด (chemotactic stimuli) และยับยั้งการปล่อย lysosomal enzyme ออกมาจากนิวโทรฟิลด้วย

ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ซึ่งเกิดจากการใช้ corticosteroid เป็นเวลานานๆ คือ หน้าบวม (cushingoid face) เป็นสิ่ว เป็นแผลในกระเพาะอาหาร เกิดการติดเชื้อจุลชีพได้ง่ายกว่าปกติ ฯลฯ

Azathioprine

เป็นสารประเภทเดียวกับ 6-mercaptopurine (6-MP), เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมตาบอลิสมเป็น 6-MP และ thioinosinic acid, 6-MP มีฤทธิ์ลดการสร้าง DNA และ RNA ในเซลล์ที่กำลัง

แบ่งตัว ฤทธิ์ส่วนใหญ่ของ 6-MP ในคนจะมีต่อ b lymphocyte ที่สร้าง IgG ฤทธิ์ในการยับยั้ง cell mediated immune response มีน้อยกว่า azathioprine สามารถยับยั้งมิให้เกิด primary antibody response และ primary delayed hypersensitivity แต่ไม่ยับยั้งขบวนการ delayed hypersensitivity ที่ได้เกิดขึ้นแล้ว ดังนั้นจึงมีผลในการป้องกันการสลายกราฟท์ แต่ไม่ช่วยในการรักษาการสลายกราฟท์ที่ได้เริ่มเกิดขึ้นแล้ว ยานี้จะออกฤทธิ์ได้เต็มที่หลังจากให้ไปแล้ว 1-2 วัน และจะมีฤทธิ์อยู่ 2-3 วันหลังหยุดยา

เนื่องจาก azathioprine มีฤทธิ์ต่อเซลล์ทุกชนิดที่กำลังแบ่งตัว ดังนั้นผลข้างเคียงอันพึงประสงค์ที่สำคัญคือ การกดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก โดยอาจทำให้เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง (pancytopenia) หรือลดลงแต่เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเช่นที่พบได้บ่อยที่สุดคือ เม็ดเลือดขาวลดลง (leukopenia) ตามปกติแล้วการมีเม็ดเลือดขาวลดลงเป็นเครื่องบ่งชี้ที่ไวมากในการตรวจสอบดูความเป็นพิษของยานี้ ผลข้างเคียงอีกอย่างหนึ่งคือทำให้เกิดการติดเชื้อจุลชีพได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามยานี้มีข้อดีคือไม่เป็นพิษต่อไต

Antilymphocyte globulin

antilymphocyte globulin (ALG) ส่วนมากได้มาจากการนำเอาลิ้มโพลีแซคคาไรด์ของคามาจัดให้ม้าหรือกระต่าย แล้วนำแต่ส่วน IgG ของเซรัมของสัตว์นั้นมาใช้ ในการทดลองพบว่า ALG สามารถลด cell-mediated immune response ได้ แต่ยังไม่มีความแน่นอนจากการทำการปลูกถ่ายอวัยวะที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ ALG ในการป้องกันการสลายกราฟท์ หรือในการรักษาการสลายกราฟท์ชนิด acute rejection ข้อเสียของการใช้ ALG ก็ทำนองเดียวกับการใช้สารกดระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ คือมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อจุลชีพเพิ่มขึ้น นอกยกยานี้ยังมีโอกาสเกิดปฏิกิริยา anaphylaxis ได้ถึงแม้ว่าจะพบน้อยก็ตาม

Cyclosporine

cyclosporine หรือที่เคยเรียกว่า cyclosporin A เป็น cyclic peptide ที่ได้จากเชื้อรา 2 สายพันธุ์คือ *Trichoderma polysporum* Rifai และ *Cyclindrocarpon licidum* Booth, ยาตัวนี้กำลังได้รับความนิยมสูงมากในการใช้ป้องกันการสลายกราฟท์ เป็นยาที่เลือกใช้สำหรับการปลูกถ่ายตับ ตับอ่อน และหัวใจ กล่าวกันว่า cyclosporine เป็นตัวช่วยให้การปลูกถ่ายตับและหัวใจดีขึ้นได้ในปัจจุบันนี้ ในการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า cyclosporine ช่วยลด GVHD ได้เล็กน้อย

cyclosporine ต่างจากสารกดระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่มีใช้มาแต่เดิม เพราะไม่พบว่ามีผลต่อเซลล์อื่นใดของระบบภูมิคุ้มกันนอกจาก T lymphocyte และอาจมีผลต่อการตอบสนองของ T lymphocyte บางอย่างด้วย สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ cyclosporine นั้น พบว่ายานี้สามารถยับยั้ง T lymphocyte มิให้สร้าง interleukin-2 (IL-2) ซึ่งจำเป็นสำหรับการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดของ cytotoxic T cell โดยที่ยานี้ป้องกันมิให้มิที่รับสำหรับ IL-1 เกิดขึ้นบน T cell ที่ทำหน้าที่สร้าง IL-2 นั้น นอกจากนี้ยังทำให้ cytotoxic T cell ไม่มีที่รับสำหรับ IL-2 บนผิวเซลล์ด้วย cyclosporine ไม่

สามารถป้องกันการกระตุ้น B lymphocyte โดย T cell independent antigen เช่น Epstein-Barr virus และไม่รบกวนการทำหน้าที่ของมาโครฟาจในการหลั่ง LI-1 จากการชักนำของ lipopoly-saccharide

ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของ cyclosporine คือ ทำให้มีการติดเชื้อจุลชีพได้ง่าย มีพิษต่อไตและตับ มีขนดก (hirsutism) มีความดันเลือด และมีสารโปแตสเซียมขึ้นสูงในเลือด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัส และแบคทีเรียต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารกดระบบภูมิคุ้มกันชนิดอื่น