

การเรียนรู้การสอนโดยใช้ปัญหาเป็นฐาน
Problem-Based Learning (PBL)
Short Case in Immunology

สำหรับนักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 3
รายวิชา 108 303 ภูมิคุ้มกันวิทยาทางการแพทย์

เรื่อง ภูมิคุ้มกันบกพร่อง



โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทนพญ. ดร. วิไลรัตน์ ลีอนันต์ศักดิ์ศิริ

การเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นฐาน

หลักการและเหตุผล

การเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นหลัก (Problem-based learning; PBL) เป็นระบบการศึกษาซึ่งใช้ปัญหาของผู้ป่วยหรือเหตุการณ์เป็นโจทย์ปัญหา เพื่อให้นักศึกษาได้เรียนรู้วิธีการแก้ปัญหา ฝึกวิธีการคิดแก้ปัญหา และค้นคว้าความรู้ ความเข้าใจ ทั้งขั้นพื้นฐานและขั้นสูง เป็นวิธีการจัดหลักสูตรให้มีกิจกรรมการเรียนรู้ให้เกิดขึ้น โดยอาศัยปัญหาจริงในการปฏิบัติการของวิชาชีพนั้นเป็นตัวแกน หลักสูตรที่สอนโดยใช้วิธี PBL จะเริ่มจากการให้ปัญหาที่เป็นสถานการณ์จริงแก่ผู้เรียน แทนที่จะให้ความรู้ของสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องก่อนหลักสูตรจึงสอนให้นักศึกษาแสวงหาความรู้และทักษะด้วยตนเอง โดยผ่านขั้นตอนการแก้ปัญหาที่จัดไว้ให้ โดยอาศัยวัสดุการเรียนการสอนและครูที่กำหนดไว้ในหลักสูตร การเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นหลัก ต้อง Activation of prior knowledge มีการกระตุ้นให้นักศึกษาคิดและแสดงออกซึ่งความรู้เดิมก่อนเสมอ Encoding specificity การเรียนในสิ่งที่เหมือนจริงมากที่สุดจะช่วยให้การเรียนบรรลุเป้าหมาย ผู้สอนจึงต้องตั้งโจทย์ปัญหาให้เหมือนจริง Elaboration of knowledge ความเข้าใจข้อมูลต่าง ๆ จะสมบูรณ์ขึ้น หากผู้เรียนได้มีโอกาสเสริมต่อความเข้าใจนั้นด้วยการกระทำหลายอย่าง เช่น การต่อบันทึก การอภิปรายถกเถียง การคำถาม การจดบันทึก การรายงานต่อหน้าที่ประชุม การเรียนการสอนที่ดีจึงควรเน้นกิจกรรมที่ให้โอกาสนักศึกษาได้แสดงออกซึ่งความรู้ด้วยวิธีการต่าง ๆ

ขั้นตอนการเรียนรู้แบบ PBL

● ขั้นตอนแรก

เป็นการเรียนกลุ่มย่อยครั้งแรก นักเรียนได้รับโจทย์ปัญหา ซึ่งเป็นสถานการณ์จริงที่เกิดในวิชาชีพ นักเรียนในกลุ่มช่วยกันวิเคราะห์แยกแยะปัญหา แยกปัญหาออกเป็นประเด็นต่าง ๆ แล้วจึงหยิบยกแต่ละปัญหา มาพิจารณาแต่ละข้อว่ามีต้นเหตุความเป็นมาอย่างไรและควรแก้ไขอย่างไร ตั้งสมมติฐาน กำหนดวัตถุประสงค์ การเรียนรู้เพื่อพิสูจน์สมมติฐาน ผู้สอนควรดูแลชี้แนะให้ผู้เรียนกำหนดวัตถุประสงค์การเรียนรู้ให้ตรงกับวัตถุประสงค์หลักสูตร

● ขั้นตอนที่สอง

นักศึกษาแยกย้ายไปค้นคว้าตามวัตถุประสงค์การเรียนรู้ ทุกคนค้นคว้าทุกวัตถุประสงค์ เมื่อได้ข้อมูลที่ถูกต้องครบถ้วนจึงกลับมารวมกลุ่มอีกครั้ง

● ขั้นตอนที่สาม

เป็นการเรียนกลุ่มย่อยครั้งที่สอง นักศึกษาทุกคนจะร่วมกันอภิปรายถกเถียงถึงหัวข้อความรู้ที่ได้ไปค้นคว้ามาว่าตรงประเด็นการแก้ปัญหาหรือไม่ สามารถเข้าใจปัญหาเพิ่มขึ้นได้หรือไม่ พร้อมทั้งสรุปเป็นความรู้ทั่วไป ผู้สอนมีหน้าที่ชี้แนะหากนักเรียนมีข้อมูลไม่ครบ หรือไม่ถูกต้อง แต่ไม่ได้เป็นผู้สรุปให้นักเรียน

บทบาทของแต่ละคนในกลุ่ม

เลขานุการ	ครู	ประธาน	สมาชิกกลุ่ม
<ul style="list-style-type: none"> ● บันทึกประเด็นที่กลุ่ม อภิปราย ● ช่วยกลุ่มจัดระบบความคิด ● ร่วมกันอภิปราย 	<ul style="list-style-type: none"> ● ให้กำลังใจสมาชิกในกลุ่มให้ช่วยกันอภิปราย ● ช่วยประธานในกลุ่มในการขับเคลื่อน 	<ul style="list-style-type: none"> ● นำกลุ่มทำงาน ● กระตุ้นให้สมาชิกอภิปราย ● ขับเคลื่อนการอภิปราย 	<ul style="list-style-type: none"> ● ดำเนินการตามขั้นตอนของ กระบวนการ ● ร่วมอภิปราย ● ฟังและเคารพความคิดเห็นของผู้อื่น

<ul style="list-style-type: none"> • บันทึกการใช้ทรัพยากร 	<p>การ อภิปรายและรักษาเวลา</p> <ul style="list-style-type: none"> • ตรวจสอบให้เลขานุการ บันทึกประเด็นให้ถูกต้อง • ป้องกันการพูดนอกกลุ่มนอกทาง • ทำให้แน่ใจว่ากลุ่มวัตถุประสงค์ที่ต้องตรวจสอบความเข้าใจของกลุ่ม • ประเมินการ แสดงออกของทุกคน 	<ul style="list-style-type: none"> • รักษาเวลา • แนใจว่ากลุ่มทำงานถูกทาง • แนใจว่าเลขานุการทำงานถูกต้อง 	<ul style="list-style-type: none"> • ถามคำถามตรงไปตรงมา • ทำการค้นคว้าวิจัย วัตถุประสงค์การเรียนรู้ทุกข้อ • แบ่งปันข้อมูลกับเพื่อนในกลุ่ม
--	---	--	--

เทคนิคระบบการศึกษาแบบ PBL

1. ยึดถือนักศึกษาเป็นศูนย์กลางการเรียนรู้ (student-centered)
2. เรียนโดยแบ่งเป็นกลุ่มย่อย (small group tutorial)
3. ใช้ปัญหาจริงเป็นตัวกระตุ้น (problem-solving based)
4. มีการบูรณาการของเนื้อหาความรู้(integration)

ขั้นตอนการเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นฐาน

การเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นฐาน เป็นกระบวนการแก้ปัญหาอย่างเป็นระบบและมีหลักการเพื่อให้เกิดการเรียนรู้ตามวัตถุประสงค์ที่กำหนด ขั้นตอนการจัดการเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นฐานมี 7 ขั้นตอน ดังนี้

Step 1: Clarifying unfamiliar terms or Clarify unclear term of the scenario

กลุ่มผู้เรียนทำความเข้าใจคำศัพท์ ข้อความที่ปรากฏอยู่ในปัญหาให้ชัดเจน โดยอาศัยความรู้พื้นฐานของสมาชิกในกลุ่มหรือการศึกษาค้นคว้าจากเอกสารตำราหรือสื่ออื่นๆ

Step 2: Problem definition or Define the problem

กลุ่มผู้เรียนระบุปัญหาหรือข้อมูลสำคัญร่วมกัน โดยทุกคนในกลุ่มเข้าใจปัญหา เหตุการณ์ หรือปรากฏการณ์ใดที่กล่าวถึงในปัญหานั้น

Step 3: Brainstorm or Brainstorming to define explanations for phenomenon observes in the scenario

กลุ่มผู้เรียนระดมสมองวิเคราะห์ปัญหาต่างๆ และหาเหตุผลมาอธิบาย โดยอาศัยความรู้เดิมของสมาชิกกลุ่ม เป็นการช่วยกันคิดอย่างมีเหตุมีผล สรุปรวบรวมความรู้และแนวคิดของกลุ่มเกี่ยวกับกลไกการเกิดปัญหา เพื่อนำไปสู่การสร้างสมมติฐานที่สมเหตุสมผลเพื่อใช้แก้ปัญหา

Step 4: Analyzing the problem or Arrange possible explanations and working hypothesis

กลุ่มผู้เรียนอธิบายและตั้งสมมติฐานที่เชื่อมโยงกันกับปัญหาตามที่ได้ระดมสมองกัน แล้วนำผลการวิเคราะห์มาจัดลำดับความสำคัญ โดยใช้พื้นฐานความรู้เดิมของผู้เรียน การแสดงความคิดอย่างมีเหตุผล

Step 5: Formulating learning issues or Formulates the learning objectives

กลุ่มผู้เรียนกำหนดวัตถุประสงค์การเรียนรู้ เพื่อค้นหาข้อมูลที่จะอธิบายผลการวิเคราะห์ที่ตั้งไว้ ผู้เรียนสามารถบอกได้ว่าความรู้ส่วนใดรู้แล้ว ส่วนใดต้องกลับไปทบทวน ส่วนใดยังไม่รู้หรือจำเป็นต้องไปค้นคว้าเพิ่มเติม

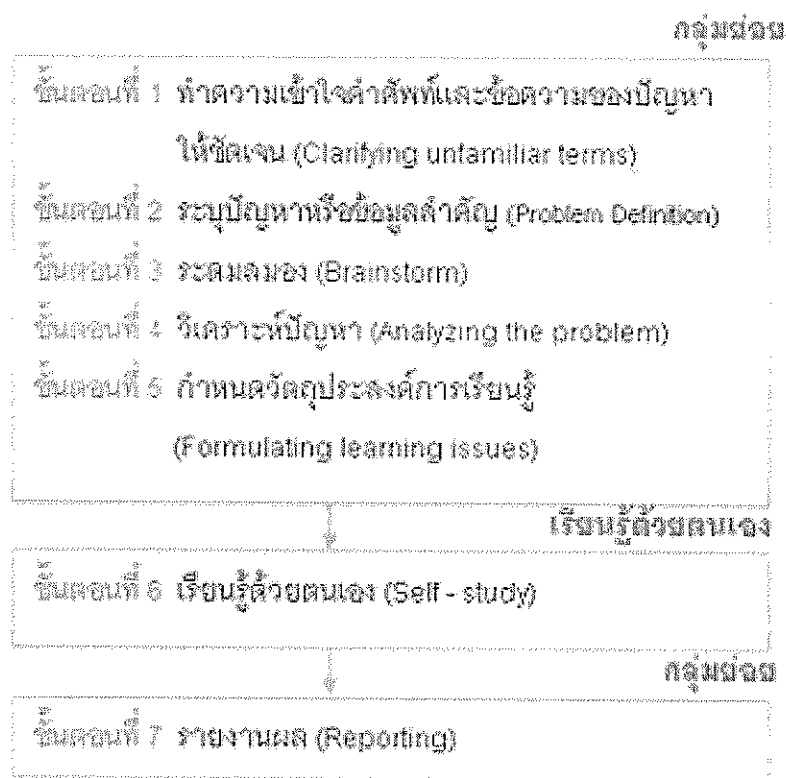
Step 6: Self-study or Independent study

ผู้เรียนค้นคว้ารวบรวมสารสนเทศจากสื่อและแหล่งการเรียนรู้ต่างๆ เพื่อพัฒนาทักษะการเรียนรู้ด้วยตนเอง (Self-directed learning)

Step 7: Reporting or Report back, synthesized explanations and apply newly acquire knowledge

จากรายงานข้อมูลสารสนเทศใหม่ที่ได้นำมา กลุ่มผู้เรียนนำมาอภิปราย วิเคราะห์ สังเคราะห์ ตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ แล้วนำมาสรุปเป็นหลักการและแนวทางเพื่อนำไปใช้โอกาสต่อไป

ขั้นตอนการจัดการเรียนรู้โดยใช้ปัญหาเป็นฐานมี 7 ขั้นตอน ดังนี้



Problem-Based Learning (PBL) กับ Problem-Oriented Learning (POL)

ความเหมือนกัน

ใช้ 7 ขั้นตอนการเรียนรู้ เป็น student-centered learning และ active learning

ความต่างกัน

PBL

1. มีใช้ problem-solving
2. เน้น process การเรียนรู้ สอนวิธีการตกปลา
3. เน้น self-directed learning ตาม objectives
4. ใช้ปัญหากระตุ้นการวิเคราะห์ บนพื้นฐานความรู้ เดิมว่าสาระในโจทย์มีอะไร ที่ไม่รู้ ให้มากำหนด objectives เพื่อไปศึกษาด้วยตนเอง กับเพื่อน
5. แบ่งการเรียนรู้เป็น 3 ครั้ง
 - ครั้งที่ 1 ในชั้นทำขั้นตอน 1 - 5
 - ครั้งที่ 2 ทำขั้นตอน 6
 - Self-directed learning
 - ครั้งที่ 3 ในชั้นทำขั้นตอน 7

POL (Case discussion)

1. เป็น problem-solving
2. เน้น outcome/content-oriented สอนผลลัพธ์ของการตกปลา - ตัวปลา
3. เน้น basic sciences reasoning กับคลินิก กลไกการเกิดปัญหาไม่ลงลึกถึง การรักษา
4. ใช้ปัญหากระตุ้นการวิเคราะห์ สังเคราะห์สาระปัญหา โดยเน้นกลไกการเกิดปัญหาและการแก้ไข
5. การเรียนมีครั้งเดียวในชั้น แจกโจทย์ให้ไปศึกษานอกชั้นก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เพื่อทำตามขั้นตอน 1 - 6 และเตรียม อภิปรายเชิงลึกในชั้น

วัตถุประสงค์เฉพาะ นักศึกษาสามารถ

1. อธิบายสาเหตุของโรค SCID ได้
2. อธิบายวิธีการตรวจวินิจฉัยทางคลินิกและแปรผลของการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของโรค SCID ได้
3. อธิบายกลไกการเกิดโรคและพยาธิสภาพของโรค SCID ได้
4. สามารถตรวจอาการแสดงทางคลินิกของโรค SCID ได้
5. อธิบายแนวทางการรักษา โรค SCID และการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาได้

Short Case In Immunology

SCENARIO 1

ผู้ป่วยชายอายุ 6 เดือน มีการติดเชื้อในร่างกายอย่างรวดเร็วและพบว่าเกิดกับอวัยวะของร่างกายหลาย ๆ ระบบด้วยเชื้อโรคเกือบทุกชนิด ผู้ป่วยมีประวัติการติดเชื้อซ้ำมาตั้งแต่เกิด ผลตรวจ X-ray พบว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่มี thymus และเมื่อส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ไม่มี mature T-Cell และ พบว่ามี B-cell ในปริมาณที่ต่ำกว่าปกติ มีปริมาณ neutrophil สูงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีระดับ antibody ต่อการติดเชื้อแม้ผู้ป่วยจะมีการติดเชื้อก็ตาม

SCENARIO 2

เมื่อส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ไม่มี mature T-Cell และ พบว่ามี B-cell ในปริมาณที่ต่ำกว่าปกติ มีปริมาณ neutrophil สูงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีระดับ antibody ต่อการติดเชื้อแม้ผู้ป่วยจะมีการติดเชื้อก็ตาม

Student Activities

1. Clarify term
2. Problem list
3. Problem discussion

Brain storming

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิ (Primary immune deficiency, PI) แท้จริงแล้วเป็นชื่อของกลุ่มโรคมากกว่า 150 โรค¹ ซึ่ง:

- มักถ่ายทอดทางพันธุกรรม
- มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีนในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน
- มีระดับความรุนแรงของอาการตั้งแต่รุนแรงน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิจะมีเนื้อเยื่อ โปรตีน หรือเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่ใดที่หนึ่งบกพร่อง ระบบภูมิคุ้มกันมีหน้าที่ปกป้องร่างกายจากเชื้อโรคต่างๆ เช่น แบคทีเรียและไวรัส ดังนั้นหากส่วนใดส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันขาดหายไปหรือไม่สามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง จะทำให้ร่างกายมีแนวโน้มที่จะติดเชื้อซึ่งอาจใช้เวลาในการฟื้นตัว และถึงแม้ว่าจะให้ยาปฏิชีวนะแล้ว ก็อาจมีการติดเชื้อซ้ำได้อีก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้ร่วมกันทำการรักษาผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นทารกชาย อายุ 4 เดือน โดยนำไขกระดูกจากพี่ชายอายุ 3 ปี ซึ่งมีภูมิคุ้มกันปกติมาปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย สำหรับความสำเร็จ ในครั้งนี้ เกิดจากการที่สามารถวินิจฉัยได้รวดเร็ว และเริ่มการรักษาที่ทันต่วงที เพราะโดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยจะเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน จนกระทั่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปอด สมอ หัวใจ ไตและตับ จนทำให้เสียชีวิตได้

ดังนั้น หากกุมารแพทย์ท่านใดพบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อรุนแรง ซ้ำซ้อน หรือรักษาหายยากควรได้รับการ ตรวจวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน หรือไม่ เพื่อจะได้วางแผนการรักษาได้ทันต่วงที

ระบบภูมิคุ้มกันวิทยา

ระบบภูมิคุ้มกันแบ่งเป็น 2 ระบบ

1. Innate immunity คือระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิด ได้แก่ พื้นผิวที่สัมผัส antigen โดยตรง คือ ผิวหนังและเยื่อต่างๆ ซึ่งมีคุณสมบัติเฉพาะตัวในการป้องกันและกำจัดสิ่งแปลกปลอมซึ่งส่วนใหญ่คือเชื้อโรค ออกไปจากร่างกาย ดังนี้

- ผิวหนัง เชื้อโรคไม่สามารถบุกรุกผิวหนังปกติที่ไม่มีบาดแผล อีกทั้งความเป็นกรดของไขมันที่ผลิตออกมา จากต่อมไขมันที่ผิวหนัง ได้แก่ lactic acid และ fatty acid ช่วยยับยั้งและทำลายเชื้อโรค หากผิวหนัง ชั้นนอกเปิดออก เช่น มีบาดแผล หรือ ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก เชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ที่ผิวหนังก็จะแบ่งตัว เพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว เพราะมีอาหารอันอุดมสมบูรณ์และสิ่งแวดล้อมพอเหมาะ เป็นเหตุให้เกิดการ อักเสบเป็นหนอง หากเป็นแผลเล็กๆ ระบบภูมิคุ้มกันจะกำจัดเชื้อออกไป เพียงล้างแผลให้สะอาด รักษา แผลให้แห้ง ก็หายเป็นปกติได้เอง แต่ถ้าแผลขนาดใหญ่และลึก แผลถูกความร้อนเป็นบริเวณกว้าง ก็เกิน กำลังที่ภูมิคุ้มกันจะจัดการไหว เชื้อโรคสามารถแทรกซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยง่าย ทำให้เกิดการติดเชื้อ ในกระแสเลือด (septicemia) และเป็นสาเหตุให้ช็อกและเสียชีวิตในเวลาต่อมา จึงต้องให้ผู้ป่วยอยู่ในห้อง แยกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ผู้เข้าไปดูแลผู้ป่วยต้องสวมหมวกและเสื้อคลุม ผูกผ้าปิดจมูกและปาก ล้างมือ ให้สะอาด สวมถุงมือ เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากผู้ดูแล อีกทั้งต้องให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อโรคให้ ครบชนิด
- เยื่อบุหลอดลมมีเซลล์ที่มีขน (hairy cell) คอยพัดโบกเชื้อโรคให้ออกไปจากหลอดลม อีกทั้งมีเซลล์ผลิต เสมหะ (goblet cell) ที่เหนียวหนืด ไว้คอยดักจับเชื้อโรคคล้ายกาวจับแมลงวันเพื่อไม่ให้เข้าสู่เยื่อ บุหลอดลม ผู้สูบบุหรี่จัด เซลล์ขนเสียหายที่ไป จึงป่วยด้วยโรคหลอดลมอักเสบบ่อยๆ
- น้ำมูก น้ำลาย น้ำตา มีหน้าที่ชะล้างเชื้อโรคออกไปจากเยื่อ อีกทั้งในสารคัดหลั่งเหล่านี้ยังมี enzyme ที่มีคุณสมบัติในการย่อยทำลายเชื้อโรคอย่างอ่อนๆ อีกด้วย จะเห็นว่าเมื่อมีสิ่งแปลกปลอม เข้าตา หรือเยื่อตาอักเสบ ต่อมน้ำตาจะหลั่งน้ำตาเป็นปริมาณมากออกมาขับไล่สิ่งแปลกปลอมออกไป หรือเมื่อสิ่งแปลกปลอม สารระคายเคืองเข้าจมูกหรือเป็นหวัด เยื่อจมูกจะหลั่งน้ำมูกออกมา และจาม บ่อย เพื่อขจัดสิ่งแปลกปลอมเช่นเดียวกันกัน
- การไอช่วยขับไล่สิ่งแปลกปลอมที่เราสำลักเข้าไปในหลอดลมและปอด หากสิ่งแปลกปลอมทำให้เกิดการ ระคายเคืองมาก เราก็ยิ่งไอนาน ไอนั้นกว่าจะหลุดออกมา ในผู้สูงอายุระบบต่างๆทำงานเฉื่อยลงรวมถึง

การไต่ด้วย ผู้สูงอายุจึงเป็นปอดอักเสบจากการสำลักได้บ่อย ในผู้ที่จมน้ำก็เช่นกัน ถ้าว่ายน้ำธรรมดา สำลักน้ำเพียงเล็กน้อยมักไม่มีปัญหา สายเสียงและฝาปิดกล่องเสียงจะปิดทันทีเพื่อป้องกันน้ำเข้าไปใน หลอดลมเพิ่ม แต่ในกรณีจมน้ำระบบนี้เสียไปเมื่อผู้จมน้ำนานจนหมดสติ น้ำจึงเข้าไปในปอดในปริมาณ มาก และถ้าเป็นน้ำคร่ำที่เต็มไปด้วยเชื้อโรคนานาชนิด ทั้งทรงกลม (cocci) ทรงแท่ง (basilli) เชื้อที่ต้อง อาศัยออกซิเจน (aerobic bacteria) และไม่อาศัยออกซิเจน (anaerobic bacteria) เชื้อรา โปรโต ซัว เกินขีดความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันจัดการไหว ต้องกระหน่ำยาต้านจุลชีพหลายขนานอีกแรง จึง ปกป้องภัยจากปอดอักเสบรุนแรงจากแบคทีเรียในชั้นต้น และไม่ติดเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดจนช็อก

- ความเป็นกรดของสารคัดหลั่งในช่องคลอดช่วยป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรค
- ความแรงของกรดในกระเพาะอาหารที่ฆ่าเชื้อโรคแทบไม่เหลือ ยกเว้นเชื้อทนกรดเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น นอกจากนี้ความสมดุลของเชื้อโรคนานาชนิดที่อาศัยอยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ยังช่วยป้องกันเชื้อ ชนิดใดชนิดหนึ่งเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนมากจนเป็นก่อโรค

2.Acquired immunity คือภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง หากเชื้อโรคสามารถฝ่าด่านแรกเข้าสู่ได้เยื่อๆ หรือผิวหนังที่มีบาดแผลได้แล้ว เซลล์ต่างๆของระบบภูมิคุ้มกันจะพยายามกำจัดเชื้อโรคเหล่านี้ให้ออกไปพ้นจาก ร่างกาย เซลล์เหล่านี้เจริญเติบโตมาจาก stem cell อันเป็นเซลล์ต้นตอในไขกระดูก (พบที่กระดูก) ซึ่งเติบโตแปร สภาพ (differentiate) ไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เมื่อเซลล์เหล่านี้โตเต็มที่แล้วจึงออกมาสู่กระแสเลือด ล่องลอยไปอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกายตามหน้าที่เฉพาะตัวแตกต่างกันไปของเซลล์แต่ละชนิด ซึ่งทำงาน สอดคล้องประสานกันเป็นระบบอย่างน่าอัศจรรย์ ดังนี้

- granulocyte เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดที่มี granule มากมายในเซลล์ ส่วนใหญ่อยู่ในกระแสเลือด มีหน้าที่ กรูกันมาจัดการกับ antigen โดยกิน (engulf) เชื้อแบคทีเรีย ฆ่าปรสิต เมื่อเซลล์เหล่านี้กิน antigen เข้า ไปแล้ว ได้ใช้ enzyme ที่อยู่ใน granule ย่อยสลายเชื้อโรคและแปรสภาพเป็นหนอง หากอยู่ในกระแส เลือดก็กลายเป็นซวกแล้วถูกกำจัดไป
- monocyte เป็นเม็ดเลือดขาวที่มีจำนวนน้อยในกระแสเลือด มีหน้าที่กินเชื้อโรคในกระแสเลือดและเก็บ กินซากที่เกิดจากการทำลายเชื้อโรค
- macrophage เป็น monocyte ที่อยู่ในเนื้อเยื่อ กระจายอยู่ในอวัยวะต่างๆ เมื่อกิน antigen เข้าไป แล้ว จะทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell (APC) คือส่งสัญญาณจาก antigen ต่อมาให้เซลล์เม็ด เลือดขาวชนิด T lymphocyte เพื่อรับหน้าที่ต่อไป
- dendritic cell มีหน้าที่เช่นเดียวกับ macrophage
- lymphocyte เป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ทำหน้าที่เข้มข้นที่สุด แบ่งตามหน้าที่เป็น 2 ชนิด คือ

1.B lymphocyte เมื่อสัมผัสกับ antigen แล้ว จะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell มีหน้าที่ผลิตภูมิคุ้มกัน ด้านสารน้ำเรียกว่า humoral immunity (HI) คือภูมิคุ้มกัน (antibody) ที่จำเพาะต่อเชือนั้น ประกอบด้วย โปรตีน globulin ชนิดต่างๆ เรียกว่า immunoglobulin มีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ IgG, IgA, IgM, IgD, IgE ทำ หน้าที่จับติดกับ antigen แล้วทำลายด้วยวิธีต่างๆที่สลับซับซ้อน ส่วนใหญ่ภูมิคุ้มกันเหล่านี้จะอยู่ในร่างกายไป ตลอดชีวิต เพราะมีเซลล์ที่แปรสภาพเป็นเซลล์ความจำ (memory cell) ทำหน้าที่จำเชื้อที่เคยพบแล้ว เมื่อเชื้อ

เดิมเข้าสู่ร่างกายอีกครั้ง เซลล์ความจำก็จะระดมพลเพื่อสร้าง immunoglobulin ออกมาในปริมาณมากทันที ภายในสัปดาห์แรกที่ติดเชื้อ จึงสามารถกำจัดเชื้อโรคออกไปโดยไม่ทันก่อโรค ต่างจากการติดเชื้อในครั้งแรกที่ระดับภูมิคุ้มกันขึ้นในสัปดาห์ที่ 2

2. T lymphocyte เริ่มงานเมื่อได้รับสัญญาณจาก APC มีหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ เรียกว่า cell-mediated immunity (CMI) ที่สำคัญมี 3 ชนิด คือ

- T helper หรือ CD4 มีหน้าที่ส่งเสริมภูมิคุ้มกัน เมื่อได้รับสัญญาณจาก APC มันจะกลายเป็น sensitized T cell ที่มีอายุขัยสูง หลังสารมากมายหลายชนิดออกมาจากเซลล์ เรียกว่า cytokines เพื่อกระตุ้นเซลล์ชนิดต่างๆในระบบภูมิคุ้มกันให้เพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างรวดเร็วเหมือนระดมพล และเพิ่มประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อโรคเหมือนทหารที่ฮึกเหิมพร้อมออกศึก
- T suppressor หรือ CD8 มีหน้าที่ทำลายเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม อีกทั้งยับยั้งการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันเมื่อหมดความจำเป็นแล้ว ไม่เช่นนั้นจะเกิดความเสียหายต่อร่างกายจากการทำงานที่เกินเลยของระบบภูมิคุ้มกัน
- natural killer cell เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็ง และเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเป็นหลัก

จะเห็นว่าเซลล์เหล่านี้ทำงานประสานกันอย่างดีเยี่ยม เพื่อรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันไม่มากไปหรือน้อยไปจนเกิดความเสียหายตามมา

เรารู้จักเซลล์เหล่านี้ดีเมื่อโรคเอดส์ระบาด เพราะโรคเอดส์เกิดจากเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ไปทำลายเซลล์ CD4 ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันด้านเซลล์บกพร่องเป็นหลัก จึงติดเชื้อฉวยโอกาสง่าย

[แก้]ภูมิคุ้มกันมาจากไหน

- ภูมิคุ้มกันที่ผ่านทางรกจากแม่สู่ลูกขณะอยู่ในครรภ์ ส่วนใหญ่เป็น IgG ภูมิคุ้มกันเหล่านี้จะค่อยๆ ลดลงและหมดไปเมื่อทารกอายุ 6 เดือน ทารกแรกคลอดจึงได้ภูมิคุ้มกันนี้คอยป้องกันโรคต่างๆ ขณะร่างกายยังอ่อนแอ
- ภูมิคุ้มกันที่ได้จากน้ำนมแม่ ส่วนใหญ่เป็น IgA
- ภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อตามธรรมชาติ โดยระบบภูมิคุ้มกันจะสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเหล่านั้นและส่วนใหญ่คงอยู่ในร่างกายตลอดชีวิต หากเชื้อเดิมเข้าสู่ร่างกายอีก ก็จะถูกกำจัดออกไปโดยไม่ทำให้เกิดโรค เช่น หัด หัดเยอรมัน คางทูม สุกใส ไวรัสตับอักเสบบี
- ภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการได้รับวัคซีน (active immunity) เป็นการเลียนแบบการติดเชื้อในธรรมชาติ โดยใช้เชื้อที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ หรือบางส่วนของเชื้อที่มีคุณสมบัติเป็น antigen เข้าสู่ร่างกายเพื่อกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันโดยไม่เกิดโรคโดยการติดเชื้อโดยธรรมชาติ ได้แก่ วัคซีนชนิดต่างๆ ที่ให้ในเด็กประมาณ 20 ชนิด และวัคซีนผู้ใหญ่อีกหลายชนิด
- ภูมิคุ้มกันที่ผลิตขึ้นเพื่อใช้ฉีดเข้าไปในร่างกายให้ออกฤทธิ์ทันที (passive immunity) เรียกว่า immunoglobulin ใช้ในกรณีที่ต้องการให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันไม่ทัน ภูมิคุ้มกันเหล่านี้อยู่ในร่างกาย

ไม่นานก็หมดไป มีทั้งชนิดรวมคือมีฤทธิ์ต้านทาน antigen หลายชนิด คือ intravenous immunoglobulin (IVIg) และชนิดเฉพาะเจาะจงต่อเชื้อแต่ละอย่าง เช่น ภูมิต้านทานไวรัสตับอักเสบบี hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ใช้ฉีดให้ทารกที่คลอดจากแม่ที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี เพื่อป้องกันทารกติดเชื้อขณะคลอด หลังจากนั้นจึงฉีดวัคซีนเพื่อให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาเอง นอกจากนี้ยังมีภูมิต้านทานโรคพิษสุนัขบ้า rabies immunoglobulin (RIG) โรคบาดทะยัก tetanus antitoxin (TAT) ภูมิต้านทานพิษงูที่เราเรียกกันว่าเซรุ่มต้านพิษงู (antivenom)

จะเห็นได้ว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเริ่มมีบทบาทตั้งแต่แรกเกิด คือ 6 เดือนแรกเป็นภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากแม่ และน้ำนมแม่ ต่อมาเด็กเริ่มสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นเองในร่างกายจากการติดเชื้อแต่ละครั้ง บางครั้งการติดเชื้อเกิดอาการน้อย หรือไม่เกิดอาการ แต่เมื่อตรวจเลือดก็พบภูมิคุ้มกันขึ้นแล้ว อย่างเช่น ไวรัสตับอักเสบบี

เราจึงพบเด็กเล็กโดยเฉพาะเด็กชั้นอนุบาลเป็นไข้กันบ่อย เชื้อไวรัสที่ทำให้เด็กป่วยมีกว่า 100 ชนิด ติดเชื้อแต่ละครั้งก็สร้างภูมิต้านทานต่อเชื่อนั้น ติดโรคกันไปติดโรคกันมา กว่าจะสั่งสมภูมิคุ้มกันครบก็เข้าสู่วัยชั้นประถมฯ สังเกตได้ว่าเด็กชั้นประถมฯไม่ค่อยป่วยแล้ว

ส่วนเชื้อโรคที่มีวัคซีนป้องกัน ก็สร้างภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีน กว่าจะฉีดครบก็อายุ 6-7 ขวบ พอโตเป็นผู้ใหญ่เราก็มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเกือบครบชนิด ไม่ค่อยป่วยด้วยโรคติดเชื้อกันอีก แต่หากมีเชื้อโรคพันธุ์ใหม่ที่ร่างกายไม่เคยสัมผัสมาก่อน จึงยังไม่มีต้านทานต่อเชื่อนั้น จึงมักก่อโรครุนแรง ยิ่งเกิดในเด็กยิ่งมีอาการรุนแรงกว่าผู้ใหญ่ ที่เรารู้จักกันดีคือ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ 2009 ไวรัสไข้หวัดนก และ ไวรัสซาร์ส (SARS) ที่โด่งดังสร้างความหวาดกลัวไปทั่วโลก

ร่างกายเราเต็มไปด้วยจุลินทรีย์อาศัยอยู่ทั่วไป ทั้งที่ผิวหนัง ในปาก จมูก ลำไส้ใหญ่ ช่องคลอด จุลินทรีย์เหล่านี้เป็นจุลินทรีย์ประจำถิ่นเรียกว่า normal flora อยู่กันอย่างสมดุลในร่างกาย หากมีสาเหตุให้เสียสมดุลก็เกิดโรคได้ เช่น การรับประทานยาต้านจุลชีพเป็นเวลานาน จุลินทรีย์ที่ไวต่อยาถูกทำลายไปหมด เหลือจุลินทรีย์ดื้อยาที่ก่อโรคร้ายแรง การสวนล้างช่องคลอดด้วยยาฆ่าเชื้อเป็นเวลานาน ทำให้เชื้อแบคทีเรียตายไป เชื้อราเจริญเติบโตขึ้นมาแทนที่ เป็นเหตุให้ช่องคลอดอักเสบจากเชื้อรา พบบ่อยในสาวรักสะอาดทั้งหลาย ยาต้านจุลชีพบางชนิดฆ่าเชื้อในลำไส้ใหญ่ เหลือเชื้อดื้อยาดื้อยาร้าย เป็นเหตุให้ลำไส้ใหญ่อักเสบรุนแรง (pseudomembranous colitis)

รอบตัวเราเต็มไปด้วยจุลินทรีย์ที่ล่องลอยอยู่ในอากาศ ในน้ำ ในดิน เราจึงควรป้องกันจุลินทรีย์เหล่านี้ไม่ให้เข้าสู่ร่างกายโดยง่าย ด้วยการรักษาสุขอนามัยให้ดี คือรับประทานอาหารสะอาดและทำสุกใหม่ๆ ตัดเล็บให้สั้น ล้างมือให้สะอาดเสมอโดยเฉพาะก่อนหยิบอาหารเข้าปาก ไม่ไปอยู่ในที่แออัด อากาศถ่ายเทไม่สะดวก แสงแดดส่องไม่ถึง อันเป็นแหล่งเชื้อโรค อย่างในโรงหนังที่ปิดทึบ ห้างสรรพสินค้าที่มีผู้คนพลุกพล่าน ไม่ไอ จามรดกัน ไม่คลุกคลีกับผู้ป่วย หากจำเป็นให้ใช้ผ้าปิดปากและจมูก ก็ช่วยป้องกันโรคติดต่อได้เป็นอย่างดี ไม่ควรรับประทานยาพร่ำเพรื่อเกินความจำเป็น โดยเฉพาะ ยาชุด สมุนไพรบางชนิด หรือ ยาลูกกลอน ที่รับประทานเพื่อให้เจริญอาหาร แก้ปวดข้อ รักษาโรคหืด ฯลฯ เพราะยาลูกกลอน สมุนไพรที่ไม่ได้รับการรับรองมักผสม steroid อันเป็นยากดภูมิคุ้มกัน หากกินนานไป ภูมิคุ้มกันลดต่ำลง มีโอกาสติดเชื้อรุนแรงและรักษายาก อาจถึงขั้นช็อก จนไม่สามารถรักษาชีวิตไว้ได้

ดังนั้นหากเรา รักษาสุขอนามัยดี ร่างกายแข็งแรง ภูมิคุ้มกันดี ไม่กินยาพร่ำเพรื่อเกินความจำเป็น แม้ติดเชื้อก็มีอาการไม่รุนแรง และหายในเวลาอันรวดเร็วด้วยภูมิคุ้มกันอันแสนวิเศษในร่างกายเราเอง จนแทบไม่ต้องพึ่งยาด้านจุลชีพใดๆ แต่หากภูมิคุ้มกันบกพร่องขึ้นมาละก็ ต่อให้มียาที่ตีเลิศเพียงใด อาจไม่สามารถรักษาชีวิตไว้ได้ ดังผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มักจบชีวิตลงด้วยโรคติดเชื้อเมื่อภูมิคุ้มกันลดต่ำมากในระยะท้ายของโรค ทั้งนี้ให้ยาด้านจุลชีพอย่างเต็มที่แล้วก็ตาม

เม็ดเลือดขาว

เม็ดเลือดขาวมีหน้าที่ภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ แบ่งเป็นชนิดต่างๆดังนี้

- **Polymorphonuclear** หมายถึงเม็ดเลือดขาวที่มี nucleus หลายรูปแบบ เป็นเม็ดเลือดขาวที่มี granule อยู่ใน cytoplasm ของเซลล์ จึงเรียกเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ว่า granulocyte ภายใน granule เหล่านี้บรรจุ enzyme และสารหลายชนิด แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามลักษณะและหน้าที่

1. **Neutrophil** พบ 40-70% ในกระแสเลือด มี granule ขนาดเล็กย้อมติดสีชมพู ทำหน้าที่กินสิ่งแปลกปลอมโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรีย และยังสามารถฆ่าพยาธิ รา เซลล์มะเร็งได้ด้วย เมื่อมีการติดเชื้อแบคทีเรียในร่างกาย ไชกระดูกปล่อย neutrophil ออกมาจำนวนมากเพื่อกำจัดเชื้อโรค เราจึงพบเซลล์ตัวอ่อน ซึ่งมีขนาดใหญ่ และมี granule เพิ่มขึ้นมากมาย เรียกว่า toxic granule เห็นได้ชัดจากกล้องจุลทรรศน์ เมื่อ neutrophil กินเชื้อโรคเข้าไปในเซลล์ จะปล่อย enzyme ออกจาก granule มาย่อยเชื้อโรค แล้วสลายตัวกลายเป็นหนอง หากอยู่ในกระแสเลือด ซากของเซลล์ที่สลายตัวถูกกำจัดออกไปจากร่างกายโดย lymphocyte และ monocyte

2. **Eosinophil** พบ 2-3% ในกระแสเลือด มี granule ย้อมติดสีส้มจำนวนมากมีส่วนใหญ่ eosinophil อยู่ในเนื้อเยื่อบริเวณใต้ชั้นเยื่อ เป็นผู้ชักนำให้เกิดการสร้าง IgE ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันต่อพยาธิ เชื้อว่า eosinophil ฆ่าพยาธิโดยวิธีเกาะติดตัวพยาธิที่มี IgE เกาะอยู่ แล้วปล่อยสารจาก granule เพื่อให้พยาธิตาย นอกจากนี้ eosinophil ยังมีจำนวนมากขึ้นในผู้ป่วยภูมิแพ้ เชื่อว่ามีหน้าที่ด้านภูมิแพ้คือหลั่งสารที่ mast cell หลั่งออกมาจากภูมิแพ้ เพื่อลดการอักเสบ

3. **Basophil** พบ 0.5-1% ของเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด มี granule ย้อมติดสีต่างๆมากมาย มีจำนวนเพียงเล็กน้อย และมีหน้าที่ไม่มากนักในระบบภูมิคุ้มกัน แต่หากอยู่ในเนื้อเยื่อเรียกว่า mast cell หน้าที่หลั่งสารต่างๆออกจาก granule ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

- **Mononuclear cell** คือเซลล์ที่มี nucleus กลม แบ่งเป็น 2 ชนิด

1. **Monocyte** พบ 2-6% ในกระแสเลือด มีหน้าที่กินสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย หากอยู่ในเนื้อเยื่อเรียกว่า macrophage มีชื่อต่างกันตามเนื้อเยื่อที่อยู่ เช่น alveolar macrophage ในปอด Kupfer's cell ในตับ มีหน้าที่กินสิ่งแปลกปลอมหรือ antigen แล้วส่งสัญญาณของ antigen ไปกระตุ้น lymphocyte

2. **Lymphocyte** พบ 20-35% ในกระแสเลือด มีมากในต่อมน้ำเหลือง ทำหน้าที่สำคัญในภูมิคุ้มกันระบบเซลล์ มักมีจำนวนสูงขึ้นในการติดเชื้อไวรัส ที่เห็นชัดเจนคือไขเลือดออก ที่เห็นเซลล์ตัวอ่อนจากไขกระดูกที่มีขนาดใหญ่เรียกว่า atypical lymphocyte ออกมาในกระแสเลือดจำนวนมาก เห็นได้จากการดูเม็ดเลือดทางกล้องจุลทรรศน์

การเปลี่ยนแปลงของจำนวนและลักษณะเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ช่วยแพทย์วินิจฉัยโรคต่างๆ เพราะเม็ดเลือดขาวทำหน้าที่แตกต่างกัน เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้น ไชกระดูกจะสร้างเม็ดเลือดขาวส่งออกมาในกระแสเลือดจำนวนมาก จึงเห็นเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนที่มีขนาดใหญ่กว่าเม็ดเลือดขาวตัวแก่เพิ่มขึ้น

หากติดเชื้อแบคทีเรีย เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เพิ่มจำนวนขึ้นและมี granule มากขึ้น เพราะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ที่มีหน้าที่กำจัดแบคทีเรีย หากติดเชื้อไวรัส ก็จะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte เพิ่มขึ้น และหากมีพยาธิในร่างกายโดยเฉพาะพยาธิที่อยู่ในเนื้อเยื่อ เช่น พยาธิตัวจิ๋ว และพยาธิ

ปากขอ เราก็จะเห็นเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil เพิ่มขึ้น แพทย์ดูเซลล์เหล่านี้โดยการนำเลือดป้ายที่แผ่นกระจก (slide) แล้วย้อมสีส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์

[แก้] Immunoglobulin

Immunoglobulin (Ig) คือโปรตีนชนิด globulin ที่ทำหน้าที่ด้านภูมิคุ้มกันด้านสารน้ำ มีทั้งหมด 5 กลุ่มคือ

1. IgG เป็น immunoglobulin ที่มีขนาดเล็กที่สุด เป็นชนิดเดียวที่สามารถผ่านรกได้ และมีปริมาณมากที่สุดคือ 75-80% ของ immunoglobulin ทั้งหมดในน้ำเหลืองของคนปกติ มีบทบาทสำคัญในการป้องกันโรคติดเชื้อต่างๆ มีระดับสูงขึ้นหลังการกระตุ้นด้วย antigen โดยเฉพาะการตอบสนองต่อการติดเชื้อระยะที่ 2 (secondary response) ต่อจาก IgM ที่สร้างขึ้นในระยะแรกของการติดเชื้อ

2. IgA พบ 7-15 % ของ immunoglobulin ทั้งหมดในน้ำเหลือง ผลิตโดย plasma cell ที่อยู่ในชั้นเยื่อบุผิว ส่วนใหญ่อยู่ในสารคัดหลั่งต่างๆ เช่น น้ำนมมารดา น้ำตา น้ำลาย สิ่งคัดหลั่งของปอด ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ระบบขับถ่าย มีบทบาทสำคัญที่สุดในการป้องกันโรคติดเชื้อของเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสของระบบหายใจและระบบทางเดินอาหาร และ IgA ที่อยู่ในนม น้ำเหลือง (colostrum) ของมารดา เป็นภูมิคุ้มกันที่ช่วยป้องกันการรุกรานแรกตลอดจากการติดเชื้อ

3. IgM มีขนาดใหญ่ที่สุด พบ 5-10% ของ immunoglobulin ทั้งหมดในน้ำเหลือง เป็น antibody ตัวแรกที่ร่างกายสร้างขึ้นในการตอบสนองต่อ antigen ในระยะแรกที่ติดเชื้อ (primary antibody response) หลังจากนั้น IgG จึงเพิ่มตามมา มีบทบาทสำคัญในการทำลาย antigen โดยเฉพาะเชื้อ ไวรัสและแบคทีเรีย เป็น immunoglobulin ที่พบบ่อยในภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune disease)

4. IgD มีปริมาณน้อยมาก ประมาณ 0.03% ของ immunoglobulin ทั้งหมดในน้ำเหลือง ยังไม่ทราบคุณสมบัติที่แน่ชัด

5. IgE ค้นพบหลังสุด มีปริมาณน้อยที่สุด คือพบประมาณ 0.003% ของ immunoglobulin ทั้งหมดในน้ำเหลือง สัมพันธ์กับภาวะภูมิแพ้ และเป็นภูมิคุ้มกันที่สำคัญในโรคพยาธิ

[แก้] โรคที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน

- granulocytopenia คือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte ลดน้อยลง ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่กดการสร้างเม็ดเลือดขาว เช่น ยาต้านมะเร็ง หรือผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีซึ่งกดการทำงานของไขกระดูก เป็นเหตุให้ขาดเซลล์ที่ทำหน้าที่ทำลายเชื้อโรค จึงติดเชื้อแบคทีเรียได้ง่าย
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ทำให้เม็ดเลือดขาวเสียหายที่ในระบบภูมิคุ้มกัน
- ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่

1. บกพร่องที่ HI เป็นเหตุให้ติดเชื้อโรคง่าย

2. บกพร่องที่ CMI เป็นเหตุให้ติดเชื้อชนิดต่างๆ โดยเฉพาะเชื้อที่อยู่ในเซลล์ ได้แก่ไวรัส (เชื้อไวรัสเป็นเชื้อที่ต้องอาศัยเซลล์ในการเพิ่มจำนวน) เชื้อรา โปรโตซัว แบคทีเรียบางชนิด เช่น วัณโรค ส่วนใหญ่เป็นเชื้อที่ไม่ค่อยก่อโรคในคนปกติ โรคที่เรารู้จักกันดีคือ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (เอชไอวี) หรือ Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) นั่นเอง

- ภูมิคุ้มกันตนเอง เรียกว่า autoimmune disease เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันจำเซลล์ในร่างกายไม่ได้ เข้าใจว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม จึงสร้างภูมิคุ้มกันต่อเซลล์เหล่านั้นของร่างกายของตนเอง เกิดโรคต่างๆ มากมาย ขึ้นอยู่กับว่าเป็นภูมิคุ้มกันต่อเซลล์ชนิดใด เช่น โรค systemic lupus erythematosus (SLE) หรือที่เรารู้จักกันว่าโรคพุ่มพวง (ภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อหลายชนิดในร่างกาย) autoimmune hemolytic anemia (AIHA) (เม็ดเลือดแดงแตกจากภูมิคุ้มกันเม็ดเลือดแดง) idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) (เกล็ดเลือดถูกทำลายจากภูมิคุ้มกันเกล็ดเลือด) รูมาตอยด์(ภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อรอบข้อ เป็นเหตุให้ข้ออักเสบเรื้อรัง)
- ภูมิไวเกิน ได้แก่ โรคภูมิแพ้ชนิดต่างๆ เกิดจากภูมิคุ้มกันตอบสนองไวเกินต่อสารก่อภูมิแพ้ นอกจากนี้ยังพบภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ (ไม่ถึงขั้นบกพร่อง) ในเด็กเล็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยเบาหวานโดยเฉพาะผู้ที่คุมระดับกลูโคสในเลือดได้ไม่ดี ผู้ป่วยตับแข็ง ไตวายเรื้อรัง โสติดจาง ขาดอาหาร ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม steroid ซึ่งมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานาน ที่พบบ่อยคือผู้ที่กินยาชุด สมุนไพรบางชนิด ยาลูกกลอน ซึ่งผู้ผลิตมักผสม steroid ลงไปในยาเหล่านี้

SCID Prevalence

The most commonly quoted figure for the prevalence of SCID is around 1 in 100,000 births, although this is regarded by some to be an underestimate of the true prevalence;^[1,2] and a figure of about 1 in 65,000 live births has been reported for Australia.^[3]

Recent studies indicate that one in every 2,500 children in the Navajo population inherit severe combined immunodeficiency. This condition is a significant cause of illness and death among Navajo children.^[4] Ongoing research reveals a similar genetic pattern among the related Apache people.^[5]

Type	Description
<u>X-linked severe combined immunodeficiency</u>	<p>Most cases of SCID are due to <u>mutations</u> in the gene encoding the <u>common gamma chain</u> (γ_c), a protein that is shared by the receptors for <u>interleukins IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 and IL-21</u>. These interleukins and their receptors are involved in the development and differentiation of T and B cells. Because the common gamma chain is shared by many interleukin receptors, mutations that result in a non-functional common gamma chain cause widespread defects in interleukin signalling. The result is a near complete failure of the immune system to develop and function, with low or absent <u>T cells</u> and <u>NK cells</u> and non-functional <u>B cells</u>.</p> <p>The common gamma chain is encoded by the gene <u>IL-2 receptor gamma</u>, or <u>IL-2Rγ</u>, which is located on the X-chromosome. For this reason, immunodeficiency caused by mutations in <u>IL-2Rγ</u> is known as X-linked severe combined immunodeficiency. The condition is inherited in an <u>X-linked recessive</u> pattern.</p>
<u>Adenosine deaminase deficiency</u>	<p>The second most common form of SCID after X-SCID is caused by a defective enzyme, <u>adenosine deaminase</u> (ADA), necessary for the breakdown of <u>purines</u>. Lack of ADA causes accumulation of dATP. This metabolite will inhibit the activity of <u>ribonucleotide reductase</u>, the enzyme that reduces ribonucleotides to generate deoxyribonucleotides. The effectiveness of the immune system depends upon lymphocyte proliferation and hence dNTP synthesis. Without functional ribonucleotide reductase, lymphocyte proliferation is inhibited and the immune system is compromised.</p>
<u>Omenn syndrome</u>	<p>The manufacture of <u>immunoglobulins</u> requires recombinase enzymes derived from the recombination activating genes <u>RAG-1</u> and <u>RAG-2</u>. These enzymes are involved in the first stage of <u>V(D)J recombination</u>, the process by which segments of a <u>B cell</u> or <u>T cell's</u> DNA are rearranged to create a new T cell receptor or B cell receptor (and, in the B cell's case, the template for antibodies).</p> <p>Certain mutations of the RAG-1 or RAG-2 genes prevent <u>V(D)J recombination</u>, causing SCID.^[6]</p>

<u>Bare lymphocyte syndrome</u>	<u>MHC class II</u> is not expressed on the cell surface of all <u>antigen presenting cells</u> . Autosomal recessive. The MHC-II gene regulatory proteins are what is altered, not the MHC-II protein itself.
JAK3	<u>Janus kinase-3 (JAK3)</u> is an enzyme that mediates transduction downstream of the γ_c signal. Mutation of its gene also causes SCID. ^[7]
Artemis/DCLRE1C	Although researchers have identified about a dozen genes that cause SCID, the Navajo and Apache population has the most severe form of the disorder. This is due to the lack of a gene designated <u>Artemis</u> . Without the gene, children's bodies are unable to repair <u>DNA</u> or develop disease-fighting cells. ^{[4][5]}

Detection

Several US states are performing pilot studies to diagnose SCID in newborns through the use of T-cell recombinant excision circles.^[citation needed] Wisconsin and Massachusetts (as of February 1, 2009) screen newborns for SCID.^{[8][9]}

Despite these pilot programs, standard testing for SCID is not currently available in newborns due to the diversity of the genetic defect. Some SCID can be detected by sequencing fetal DNA if a known history of the disease exists. Otherwise, SCID is not diagnosed until about six months of age, usually indicated by recurrent infections. The delay in detection is because newborns carry their mother's antibodies for the first few weeks of life and SCID babies look normal.

Treatment

The most common treatment for SCID is bone marrow transplantation, which has been successful using either a matched related or unrelated donor, or a half-matched donor, who would be either parent. The half-matched type of transplant is called haploidentical and was perfected by Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York and also Duke University Medical Center which currently does the highest number of these transplants of any center in the world.^[10] Haploidentical bone marrow transplants require the donor marrow to be depleted of all mature T cells to avoid the occurrence of graft-versus-host disease (GVHD).^[11] Consequently, a functional immune system takes longer to develop in a patient who receives a haploidentical bone marrow transplant compared to a patient receiving a matched transplant.^[11] David Vetter, the original "bubble boy", had one of the first transplantations but eventually died because of an unscreened virus, Epstein-Barr (tests were not available at the time), in his newly transplanted bone marrow from his sister. Today,

transplants done in the first three months of life have a high success rate. Physicians have also had some success with in utero transplants done before the child is born and also by using cord blood which is rich in stem cells. In utero transplants allow for the fetus to develop a functional immune system in the sterile environment of the uterus;^[12] however complications such as GVHD would be difficult to detect or treat if they were to occur.^[13]

More recently gene therapy has been attempted as an alternative to the bone marrow transplant. Transduction of the missing gene to hematopoietic stem cells using viral vectors is being tested in ADA SCID and X-linked SCID. In 1990, four-year-old Ashanthi DeSilva became the first patient to undergo successful gene therapy. Researchers collected samples of Ashanthi's blood, isolated some of her white blood cells, and used a virus to insert a healthy adenosine deaminase (ADA) gene into them. These cells were then injected back into her body, and began to express a normal enzyme. This, augmented by weekly injections of ADA, corrected her deficiency. However, the concurrent treatment of ADA injections may impair the success of gene therapy, since transduced cells will have no selective advantage to proliferate if untransduced cells can survive in the presence of the injected ADA.^[14]

In 2000, a gene therapy "success" resulted in SCID patients with a functional immune system. These trials were stopped when it was discovered that two of ten patients in one trial had developed leukemia resulting from the insertion of the gene-carrying retrovirus near an oncogene. In 2007, four of the ten patients have developed leukemias.^[15] Work aimed at improving gene therapy is now focusing on modifying the viral vector to reduce the likelihood of oncogenesis, and using zinc-finger nucleases to more specifically target gene insertion.^[16] No leukemia cases have yet been seen in trials of ADA-SCID, which does not involve the *gamma c* gene that may be oncogenic when expressed by a retrovirus.

Trial treatments of SCID have been gene therapy's first success; since 1999, gene therapy has restored the immune systems of at least 17 children with two forms (ADA-SCID and X-SCID) of the disorder.

There are also some non-curative methods for treating SCID. Reverse isolation involves the use of laminar air flow and mechanical barriers (to avoid physical contact with others) to isolate the patient from any harmful pathogens present in the external environment.^[17] A non-curative treatment for patients with ADA-SCID is enzyme replacement therapy, in which the patient is injected with polyethyleneglycol-coupled adenosine deaminase (PEG-ADA) which metabolizes the toxic substrates of the ADA enzyme and prevents their accumulation.^[14] Treatment with PEG-ADA may be used to restore T cell function in the short term, enough to clear any existing infections before proceeding with curative treatment such as a bone marrow transplant.^[18]

SCID in animals

Main article: Severe combined immunodeficiency (non-human)

SCID mice were and still are used in disease, vaccine, and transplant research, especially as animal models for testing the safety of new vaccines or therapeutic agents in people with weakened immune systems.

An animal variation of the disease, an autosomal recessive gene with clinical signs similar to the human condition, also affects the Arabian horse. In horses, the condition remains a fatal disease, as the animal inevitably succumbs to an opportunistic infection within the first four to six months of life.^[19] However, carriers, who themselves are not affected by the disease, can be detected with a DNA test. Thus careful breeding practices can avoid the risk of an affected foal being produced.^[20]

Another animal with well-characterized SCID pathology is the dog. There are two known forms, an X-linked SCID in Basset Hounds that has similar ontology to X-SCID in humans,^[21] and an autosomal recessive form seen in one line of Jack Russell Terriers that is similar to SCID in Arabian horses and mice.^[22]

References

1. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
2. <http://www.cga.ct.gov/2008/rpt/2008-R-0564.htm>
3. Yee A, De Ravin SS, Elliott E, Ziegler JB (2008). "Severe combined immunodeficiency: A national surveillance study". *Pediatr Allergy Immunol* **19** (4): 298–302. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00646.x. PMID 18221464.
4. "News From Indian Country - A rare and once-baffling disease forces Navajo parents to cope". Retrieved 2008-03-01.
5. Li L, Moshous D, Zhou Y et al (2002). "A founder mutation in Artemis, an SNM1-like protein, causes SCID in Athabascan-speaking Native Americans". *J. Immunol.* **168** (12): 6323–9. PMID 12055248.
6. Haq IJ, Steinberg LJ, Hoenig M et al (2007). "GvHD-associated cytokine polymorphisms do not associate with Omenn syndrome rather than T-B- SCID in patients with defects in RAG genes". *Clin. Immunol.* **124** (2): 165–9. doi:10.1016/j.clim.2007.04.013. PMID 17572155.

7. Pesu M, Candotti F, Husa M, Hofmann SR, Notarangelo LD, O'Shea JJ (2005). "Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs". *Immunol. Rev.* **203**: 127–42. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00220.x.PMID 15661026.
8. "Wisconsin First State in Nation to Screen All Newborns for Severe Combined Immune Deficiency (SCID) or "Bubble Boy Disease"".
9. "NEWBORN SCREENING FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASE".
10. "Severe Combined Immunodeficiency (SCID): Immunodeficiency Disorders: Merck Manual Professional". Retrieved 2008-03-01.
11. Chinen J, Buckley RH (2010). "Transplantation immunology: solid organ and bone marrow". *J. Allergy Clin. Immunol.* **125** (2 Suppl 2): S324-35.
12. Vickers, Peter S. (2009). *Severe combined immune deficiency: early hospitalisation and isolation*. Hoboken NJ: John Wiley & Sons, 29-47. ISBN 978-0-470-74557-1.
13. Buckley RH (2004). "Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution". *Annu. Rev. Immunol.* **22** (1): 625-655.
14. Fischer A, Hacein-Bey S, Cavazzana-Calvo M (2002). "Gene therapy of severe combined immunodeficiencies". *Nat Rev Immunol* **2** (8): 615-621.
15. Press release from the European Society of Gene Therapy
16. Cavazzana-Calvo M, Fischer A (2007). "Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet?". *J. Clin. Invest.* **117** (6): 1456-1465.
17. Tamaroff MH, Nir Y, Straker N (1986). "Children reared in a reverse isolation environment: effects on cognitive and emotional development". *J. Autism Dev. Disord.* **16** (4): 415-424.
18. van der Burg M, Gennery AR (2011). "Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency". *Eur. J. Pediatr.* **170** (5): 561-571.
19. FOAL.org, an organization promoting research into genetic lethal diseases in horse
20. "The New DNA Test for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Arabian Horses"
21. Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, Puck JM, Patterson DF, Felsburg PJ (1994). "IL-2R gamma gene microdeletion demonstrates that canine X-linked severe combined immunodeficiency is a homologue of the human disease" (abstract only). *Genomics* **23**(1): 69–74. doi:10.1006/geno.1994.1460. PMID 7829104.
22. Perryman LE (2004). "Molecular pathology of severe combined immunodeficiency in mice, horses, and dogs". *Vet. Pathol.* **41** (2): 95–100. doi:10.1354/vp.41-2-95.PMID 15017021.