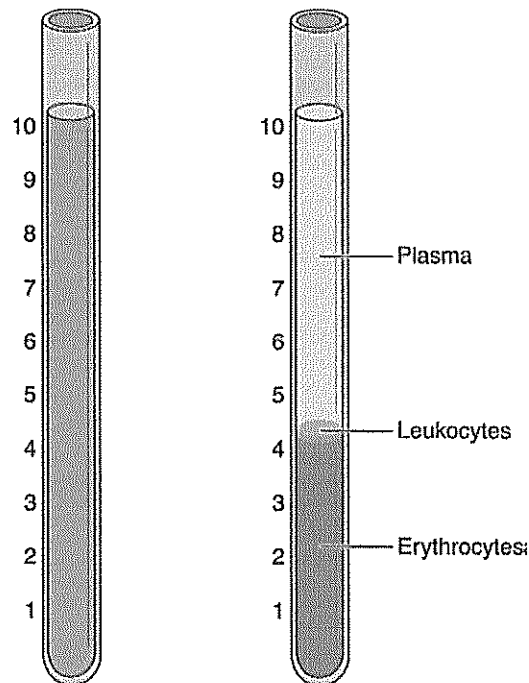


## เซลล์เม็ดเลือด (Blood Cells) และการสร้างเซลล์เม็ดเลือด (Hematopoiesis)

ผศ. ดร.ปิยดา เงินสูงเนิน

ร่างกายมนุษย์มีเลือด (blood) ประมาณ 5.5 ลิตร เลือดเกิดการไหลได้จากการบีบตัวของหัวใจอย่างเป็นจังหวะ เลือดประกอบด้วยส่วนที่เป็นเซลล์ (blood cell/formed element) ได้แก่ เม็ดเลือดแดง (erythrocyte/red blood cell-RBC), เม็ดเลือดขาว (leukocyte/white blood cell-WBC) และเกร็ดเลือด (platelet/thrombocyte) นอกจากเซลล์แล้ว เลือดยังประกอบด้วยส่วนที่เป็นของเหลว (plasma) หากเลือดอยู่ภายนอกร่างกาย จะเกิดการแข็งตัว (clot) ซึ่งเลือดที่แข็งตัวนี้จะประกอบด้วย blood cells และส่วนที่เป็นของเหลวสีเหลืองใส เรียกว่า serum ซึ่งแยกออกจากส่วนที่แข็งตัว สามารถป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้โดยการเติมสารที่เรียกว่า anticoagulant ได้แก่ heparin, citrate เป็นต้น เมื่อนำเลือดที่เติม anticoagulant นี้มาปั่นเหวี่ยง (centrifuge) จะเกิดการแยกส่วนของเลือดออกเป็นชั้นๆ (รูปที่ 1) ได้แก่

- Lower layer (42-47%) เป็นชั้นที่อยู่ล่างสุด เป็นชั้นที่ประกอบด้วย RBC จะเห็นเป็นสีแดง
- Intermediate layer (1%) เป็นชั้นที่อยู่ตรงกลางกลาง เรียกชั้นนี้ว่า buffy coat ประกอบด้วย WBC ชั้นนี้จะมองเห็นเป็นสีขาวหรือสีเทา
- Upper layer อยู่ด้านบนสุด มีลักษณะเป็นของเหลวที่เรียกว่า plasma ประกอบด้วย platelets การนำเลือดไปปั่นเหวี่ยง จะทำให้ทราบค่า hematocrit ซึ่งแสดงถึงปริมาณของเม็ดเลือดแดงต่อหนึ่งยูนิตของเลือด (RBC/unit volume of blood) ซึ่งมีค่าปกติที่ 40-50% ในเพศชาย และ 35-45% ในเพศหญิง



Source: Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text and Atlas*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

รูปที่ 1 เลือดที่อยู่ภายใน hematocrit tube ภาพซ้ายแสดงเลือดก่อนการปั่นเหวี่ยง ภาพขวาเป็นเลือดหลังจากการปั่นเหวี่ยงแล้ว (ที่มา Junqueira and Carneiro, 2005)

## หน้าที่ของเลือด (Functions of blood)

เลือดมีหน้าที่หลายประการ ได้แก่

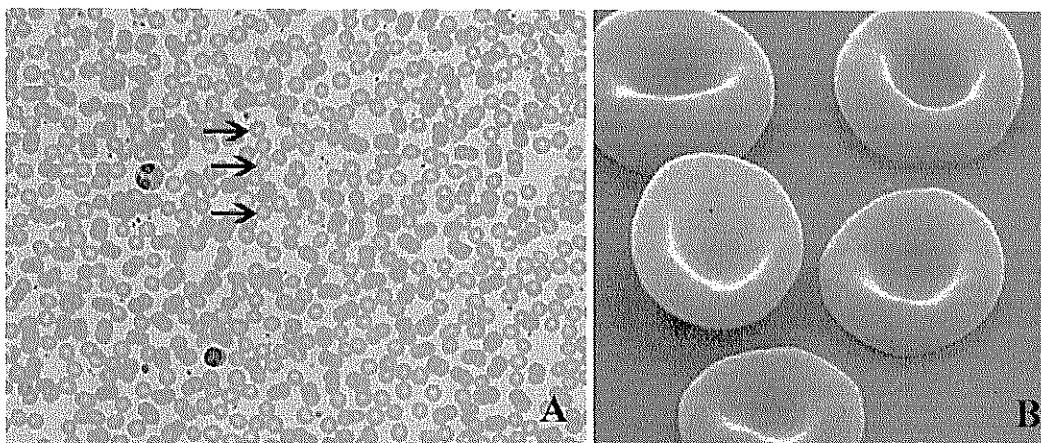
1. หน้าที่เกี่ยวกับการขนส่ง (transport)
  - แก๊สต่างๆ (dissolved gases) ได้แก่  $O_2$  และ  $CO_2$
  - ของเสีย (waste products) จากกระบวนการ metabolism ได้แก่ น้ำ, urea
  - ฮอรโมน
  - เอ็นไซม์
  - สารอาหาร
  - Plasma proteins ได้แก่ antibodies เป็นต้น
  - Blood cells
2. ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (maintain body temperature)
3. ควบคุมสภาวะกรด-ด่าง (control pH) โดยที่เลือดจะมี pH อยู่ที่ 6.8-7.4
4. กำจัดสารพิษ (remove toxins) ออกจากร่างกาย โดยเลือดจะไหลไปที่อวัยวะที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการกำจัดของเสีย ได้แก่ ตับ (liver) และไต (kidney)
5. ควบคุมสมดุลของ fluid electrolytes เช่น การกำจัดเกลือที่ร่างกายได้รับมากเกินไปออกทางปัสสาวะ
6. สร้างภูมิคุ้มกัน (immune) ให้กับร่างกาย โดย WBC ที่อยู่ในเลือด

## องค์ประกอบของ plasma (Compositions of plasma)

Plasma ประกอบด้วยสารต่างๆที่มีขนาดทั้งใหญ่และเล็ก โดยที่ 7% ของปริมาณของ plasma จะเป็น plasma proteins 0.9% เป็น inorganic salts ส่วนอีก 10% จะเป็น organic compounds ได้แก่ amino acids, vitamins, hormones, lipoproteins โมเลกุลที่เป็นองค์ประกอบของ plasma ที่มีขนาดเล็ก (low molecular weight) จะถูกรักษาให้อยู่ภายในภาวะสมดุล ระหว่าง plasma และ interstitial fluid โดยการเคลื่อนที่ผ่านผนังของหลอดเลือดฝอย plasma proteins ที่เป็นองค์ประกอบหลักของ plasma ได้แก่ albumin ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบได้มากที่สุด ทำหน้าที่เกี่ยวกับการรักษา osmotic pressure ของเลือด นอกจากนี้ยังพบ  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\alpha\gamma$   $\gamma$ -globulins; lipoproteins และ proteins ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ prothrombin และ fibrinogen

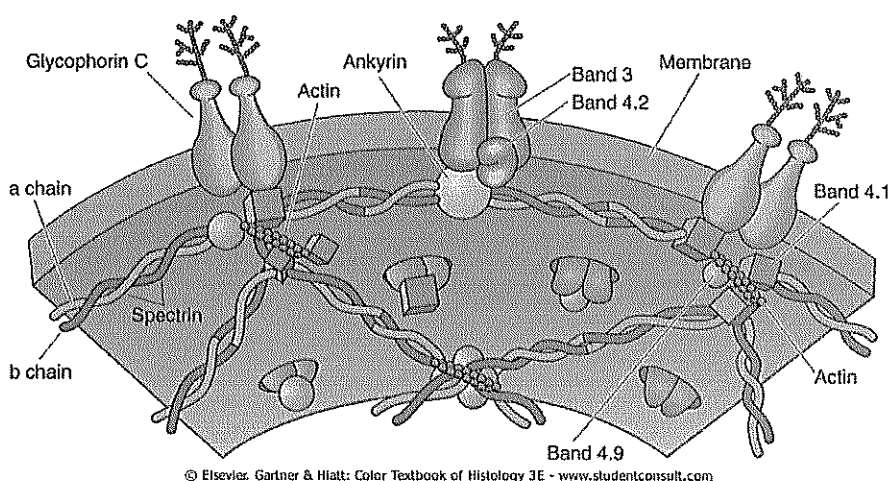
## เม็ดเลือดแดง (Erythrocyte/Red blood cell-RBC)

เซลล์เม็ดเลือดแดงที่เจริญพัฒนาเต็มที่จะเป็นเซลล์ที่ไม่มี nucleus (anucleate) ในสภาวะปกติ จะไม่มีการเคลื่อนที่ของ RBC ออกจากหลอดเลือด ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม RBC จะมีลักษณะคล้ายโดนัท คือมีความเว้าสองด้าน (biconcave) (รูปที่ 2) ลักษณะแบบนี้ทำให้เกิดการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างพื้นผิวต่อปริมาตร (surface-to-volume) ของ RBC ดังนั้น RBC จะขนส่งแก๊สได้ดี โดยปกติแล้วร่างกายผู้หญิงจะมี RBC ประมาณ 3.9-5.5 ล้านเซลล์ต่อเลือด 1 ไมโครลิตร (cells/microliter) ส่วนในผู้ชายมีประมาณ 4.1-6.0 ล้านเซลล์ต่อเลือด 1 ไมโครลิตร



รูปที่ 2 ลักษณะโครงสร้างของเมมเบรนเลือดแดงเมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (ภาพ A, ลูกศรชี้) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ภาพ B) (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007; Junqueira and Carneiro, 2005)

โครงสร้างของ RBC ค่อนข้างที่จะมีความยืดหยุ่น (flexible) ทำให้ RBC สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้มีประโยชน์ในขณะที่ RBC เคลื่อนที่ผ่านหลอดเลือดฝอย (capillary) RBC ถูกล้อมด้วย plasma membrane ที่ประกอบด้วย 40% lipids (ได้แก่ phospholipids, cholesterol และ glycolipids), 50% proteins และ 10% carbohydrates โดยที่ proteins ที่เป็นองค์ประกอบของ plasma membrane ของ RBC จะมีอยู่ 2 ลักษณะ (รูปที่ 3) ได้แก่ 1) intergral membrane proteins เป็นโปรตีนที่แทรกอยู่ใน lipid bilayer ของ plasma membrane ที่สำคัญได้แก่ glycophorin A, ion channels, band 3 protein (ทำหน้าที่ขนส่ง  $\text{Cl}^-$  และ  $\text{HCO}_3^-$ ); และ 2) peripheral membrane proteins ซึ่งสัมพันธ์อยู่กับพื้นผิวทางด้านในของ plasma membrane เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมรูปร่างของ RBC โปรตีนชนิดนี้ที่สำคัญได้แก่ band 4.1 protein ที่ทำหน้าที่ยึด plasma membrane ให้ติดกับ cytoskeleton ซึ่ง cytoskeleton ที่สำคัญได้แก่ spectrin ที่สานกันคล้ายร่างแห ทำให้เกิดเป็นโครงสร้างที่ทำให้เกิดความยืดหยุ่นของ plasma membrane นอกจากนี้ภายในของ RBC ยังประกอบด้วย hemoglobin และเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับ glycolytic และ hexose-monophosphate-shunt pathway ในกระบวนการ glucose metabolism

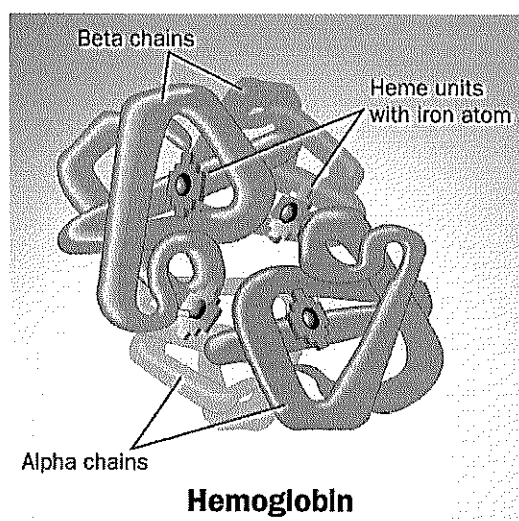


© Elsevier, Gartner & Hiatt: Color Textbook of Histology JE - www.studentconsult.com

รูปที่ 3 Cytoskeleton และ proteins บน plasma membrane ของ RBC (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007)

## Hemoglobin

RBC ประกอบด้วย hemoglobin ซึ่งมีลักษณะเป็น  $O_2$ -carrier protein ทำหน้าที่ขนส่ง  $O_2$  ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย hemoglobin มีลักษณะเป็น tetrameric protein (tetra = 4) ประกอบด้วยสายของ polypeptide (globin chain) 4 สาย (รูปที่ 4) แต่ละสายจะมี heme จับอยู่ แต่ละ heme ประกอบด้วย iron ที่ทำหน้าที่จับกับ  $O_2$  ในบริเวณที่มี  $O_2$  สูง เช่น ในปอด  $O_2$  จะจับกับ hemoglobin ทำให้ hemoglobin อยู่ในสภาวะที่เรียกว่า oxyhemoglobin แต่เมื่อใดที่มีการปล่อย  $O_2$  ออกจาก hemoglobin จะเรียกสภาวะนี้ว่า deoxyhemoglobin ในบริเวณที่มี  $O_2$  ต่ำ เช่น ในเนื้อเยื่อ hemoglobin จะปล่อย  $O_2$  และจะจับกับ  $CO_2$  ทำให้อยู่ในสภาวะที่เรียกว่า carbaminohemoglobin (carbamyhemoglobin) นอกจากนี้ hemoglobin ยังสามารถจับกับ carbonmonoxide (CO) เกิดเป็น carboxyhemoglobin ซึ่ง CO จะมีความสามารถในการจับกับ hemoglobin ได้ดีกว่า  $O_2$  จึงทำให้ hemoglobin ขนส่ง  $O_2$  ได้น้อยลง



รูปที่ 4 ลักษณะโครงสร้างของ hemoglobin (ที่มา [www.chem.purdue.edu](http://www.chem.purdue.edu))

## เม็ดเลือดขาว (leukocyte/white blood cell-WBC)

เม็ดเลือดขาวเป็นเซลล์ที่สามารถเคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อ ก่อให้เกิดการทำหน้าที่ได้หลายประการ อาศัยชนิดของ granule ที่พบใน cytoplasm ของ WBC จะสามารถแบ่ง WBC ออกได้เป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่

### 1) Granulocyte (polymorphonuclear leukocyte)

- ภายใน cytoplasm ของเซลล์จะมี granules บรรจุอยู่ ซึ่ง granules ที่พบมีอยู่ 2 ประเภท ได้แก่ 1) specific granule เป็น granule ที่ยึดติดส่วน neutral, basic หรือ acidic ของสีย้อม ภายในบรรจุเอ็นไซม์หลายชนิด และ 2) azurophilic granule มีลักษณะเป็น lysosome และยึดติดสีม่วง ภายในบรรจุเอ็นไซม์หลายชนิดเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 1)
- Granulocyte มีนิวเคลียสที่มีลักษณะเป็นพู (lobe) โดยจะมีได้ตั้งแต่ 2 lobes หรือมากกว่า
- Granulocyte ทั้งหมดจะเป็นเซลล์ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้อีกแล้ว และมีอายุสั้น (short life span)
- WBC ที่จัดเป็น granulocyte ได้แก่ neutrophil, eosinophil และ basophil

## 2) Agranulocyte (mononuclear leukocyte)

- ภายใน cytoplasm จะไม่มี specific granules จะพบเฉพาะ azurophilic granule
- Agranulocyte มีนิวเคลียสที่มีลักษณะกลม (round) หรือมีรอยเว้า (indent)
- WBC ที่จัดเป็น agranulocyte ได้แก่ lymphocyte และ monocyte

WBC ที่อยู่ในกระแสเลือดจะมีรูปร่างกลม และไม่สามารถเคลื่อนที่ได้ (nonmotile) แต่จะเปลี่ยนแปลงไปมีรูปร่างแบนและเคลื่อนที่ได้เมื่ออยู่บน solid substrate ปกติแล้ว WBC สามารถผ่านผนังของหลอดเลือดขนาดเล็ก เช่น capillary และ venule ออกมาอยู่ภายในเนื้อเยื่อได้ โดยผ่านออกมาระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) โดยกระบวนการที่เรียกว่า diapedesis กระบวนการนี้จะเพิ่มมากขึ้นในสภาวะที่มีการติดเชื้อจาก microorganisms เนื่องจากบริเวณที่มีการอักเสบจะมีการหลั่งสารบางชนิด ทั้งจากเซลล์และ microorganisms กระบวนการหลั่งสารนี้เรียกว่า chemotaxis ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดมีการรวมตัวกันของ WBC จำนวนของ WBC ในเลือดจะแปรผันอายุ เพศ และสภาวะทางชีวภาพ (physiological condition) โดยปกติแล้วผู้ใหญ่จะมี WBC ประมาณ 6,000-10,000 เซลล์ต่อเลือด 1 ไมโครลิตร ( $\mu\text{L}$ )

## Granulocytes

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า granulocytes ได้แก่ neutrophil, eosinophil และ basophil

### 1) Neutrophil

พบ neutrophil ได้ 60-70% ของ WBC ที่อยู่ในกระแสเลือด เซลล์มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 12-15 ไมโครเมตร ( $\mu\text{m}$ ) นิวเคลียสมี 2-5 lobes แต่โดยปกติมักมี 3 lobes (รูปที่ 5) แต่ละ lobe จะถูกเชื่อมกันด้วยเส้นใย chromatin ในเพศหญิงจะมี inactive X chromosome อยู่ที่บริเวณ lobe หนึ่งของนิวเคลียส มีลักษณะคล้ายไม้ตีกลอง (drum-stick) ซึ่งสามารถเรียกได้อีกอย่างว่า Barr body อย่างไรก็ตาม โครงสร้างนี้ไม่สามารถพบได้ในทุกเซลล์ ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย granule 2 ชนิด ได้แก่ specific และ azurophilic granules (ตารางที่ 1) แต่จะพบ specific granules ได้มากกว่า neutrophil เป็น WBC ที่มีอายุสั้น (6-7 ชั่วโมงในเลือด และ 1-4 วันในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน) หลังจากนั้นจะตายโดยกระบวนการ apoptosis หน้าที่ของ neutrophil คือเก็บกิน (phagocytosis) แบคทีเรียและอนุภาคขนาดเล็ก (small particles) และหลั่ง hydrolytic enzymes จะเป็นเซลล์แรกที่พบเมื่อเกิดสภาวะ acute bacterial infection เซลล์จะ inactive และมีลักษณะกลมเมื่ออยู่ในกระแสเลือด แต่จะ active และมีการเคลื่อนที่แบบ ameboid movement เมื่อยึดกับ solid substrate เช่น collagen ที่อยู่ใน extracellular matrix

Neutrophil จะมีปฏิกิริยาต่อ chemotactic agents โดยจะเคลื่อนที่ (migrate) ไปยังเนื้อเยื่อที่ถูกคุกคาม โดย neutrophil จะเคลื่อนที่เข้าสู่หลอดเลือดดำขนาดเล็ก (postcapillary venules) และจะยึดติดกับโมเลกุลที่อยู่บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ทำให้เกิดการกลิ้งแบบช้าๆ (roll slowly) ไปตาม endothelial cells จากการเคลื่อนที่แบบช้าๆของ neutrophil ทำให้ interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) กระตุ้น endothelial cell ให้สร้าง intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่จะจับกับ neutrophil ทำให้เกิดการหยุดการเคลื่อนที่ จากนั้น neutrophil จะเคลื่อนที่ผ่านผนังของ postcapillary venule เข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

ตารางที่ 1 องค์ประกอบภายใน granules ของ granulocytes (ที่มา Junqueira and Carneiro, 2005)

Cell type	Specific Granules	Azurophilic Granules
Neutrophil	Alkaline phosphatase Collagenase Lactoferrin Lysozyme Several nonenzymatic antibacterial basic proteins	Acid phosphatase $\alpha$ -Mannosidase Arylsulfatase Arylsulfatase $\beta$ -Galactosidase $\beta$ -Glucuronidase Cathepsin 5'-Nucleotidase Elastase Collagenase Myeloperoxidase Lysozyme Cationic antibacterial proteins
Eosinophil	Acid phosphatase Arylsulfatase $\beta$ -Glucuronidase Cathepsin Phospholipase RNase Eosinophilic peroxidase Major basic protein	
Basophil	Eosinophilic chemotactic factor Heparin Histamine Peroxidase	

## 2) Eosinophil

สามารถพบ eosinophil ได้ 2-4% ของ WBC ที่อยู่ในกระแสเลือด เซลล์มีขนาดพอกๆกับ neutrophil แต่นิวเคลียสจะมี 2 lobes (bilobes) (รูปที่ 5) ลักษณะเฉพาะของ eosinophil คือการมี specific granules ที่มีขนาดใหญ่ ยาว (elongated) มีจำนวนมาก (ประมาณ 200 granules ต่อเซลล์) และย้อมติดสีของ eosin (สีแดง) specific granules ของ eosinophil จะมี crystalline core (internum) ที่วางตัวขนานไปตามความยาวของ granule โครงสร้างของ crystalline core ประกอบด้วยโปรตีนที่เรียกว่า major basic protein ที่มี arginine เป็นองค์ประกอบหลัก นอกจากนี้ยังประกอบด้วย eosinophilic cationic protein และ eosinophilic-derived neurotoxin โดยที่ major basic protein จะทำหน้าที่ในการทำลาย parasite ต่างๆ การ degranulation ของ major basic protein หรือ eosinophilic cationic protein จะทำ

ให้เกิดเป็นรูบน parasite ตามด้วยการผ่านของสารประเภท superoxides และ hydrogen peroxide เข้าสู่ parasite จากนั้น parasite ก็จะถูกทำลาย

### 3) Basophil

Basophil เป็น WBC ที่พบได้น้อยกว่า 1% ของ WBC ที่อยู่ในกระแสเลือด เซลล์มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 12-15  $\mu\text{m}$  นิวเคลียสมีลักษณะเป็น lobes ที่มีรูปร่างไม่แน่นอน (irregular lobes) (รูปที่ 5) ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย specific granule ที่มีขนาดใหญ่ หยาบ (coarse) และย้อมติดสี metachromasia (ความสามารถในการสามารถเปลี่ยนแปลงสีของสีย้อมที่เป็นต่าง จะเกิดการติดสีเป็นสีม่วง) เนื่องจากภายใน granule บรรจุ heparin แต่โดยปกติแล้ว specific granules ของ basophil จะประกอบด้วย heparin และ histamine เหมือนกับ granules ของ mast cell และ basophil สามารถทำหน้าที่ชดเชย mast cell ได้โดยการเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อเกี่ยวพันในเวลาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity) ของร่างกาย แม้ว่า basophil และ mast cell จะทำหน้าที่ได้เหมือนกัน แต่เซลล์ทั้งสองชนิดมีต้นกำเนิดมาจากที่ต่างกัน

### Agranulocytes

WBC ที่จัดเป็น agranulocyte ได้แก่ lymphocyte และ monocyte

#### 1) Lymphocyte

พบ lymphocyte ได้ 20-25% ของ WBC ที่อยู่ในกระแสเลือด เซลล์มีลักษณะกลม นิวเคลียสก็มีลักษณะกลม เช่นเดียวกัน และมีขนาดใหญ่เกือบเต็มเซลล์ ภายในนิวเคลียสประกอบด้วย heterochromatin จำนวนมาก (รูปที่ 6) อาศัยขนาดของ lymphocyte เป็นเกณฑ์ จะสามารถแบ่ง lymphocyte ออกได้เป็น 1) small lymphocyte (ขนาดเซลล์ 8-10  $\mu\text{m}$ ); 2) medium lymphocyte (ขนาดเซลล์ 12-15  $\mu\text{m}$ ) และ 3) large lymphocytes (ขนาดเซลล์ 15-18  $\mu\text{m}$ ) โดยที่ medium และ large lymphocytes จะมีจำนวนน้อยกว่ามาก อายุของ lymphocyte จะมีความหลากหลาย บางเซลล์มีอายุเพียงไม่กี่วัน แต่บางเซลล์สามารถอยู่ในกระแสเลือดได้หลายปี lymphocyte เป็น WBC ชนิดเดียวที่เมื่อเคลื่อนที่ออกไปยังเนื้อเยื่อแล้ว จะสามารถกลับเข้าสู่กระแสเลือดได้อีก

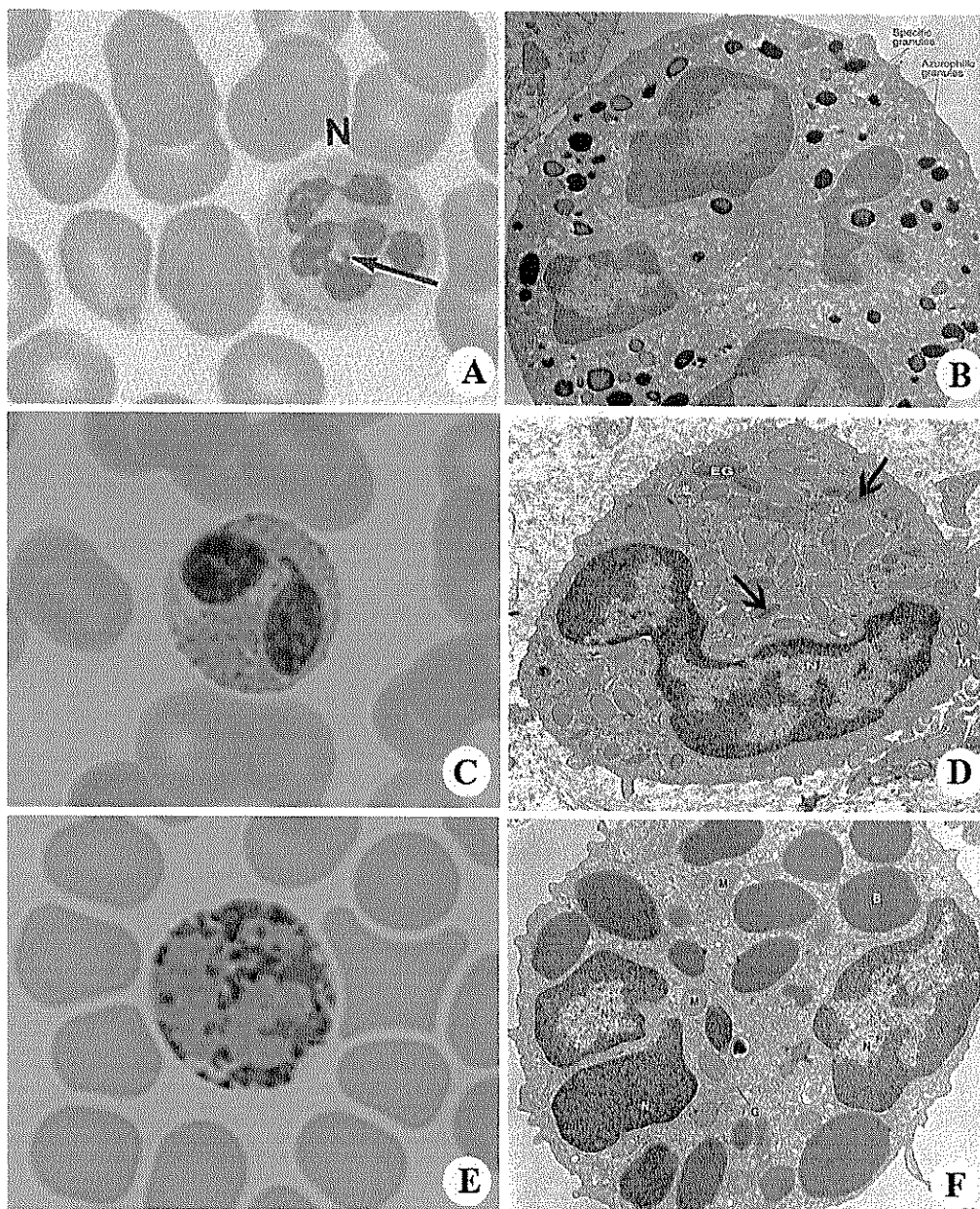
สามารถแบ่ง lymphocyte ออกได้เป็น 3 ประเภท ตามการทำหน้าที่ ได้แก่

- B lymphocyte (B cell)
- T lymphocyte (T cell)
- Null cell

B cell ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ humorally mediated immune response ในขณะที่ T cell ทำหน้าที่เกี่ยวกับ cell-mediated immune response ทั้ง B และ T cells จะไม่ทำหน้าที่ใดๆเลยเมื่ออยู่ในกระแสเลือด แต่จะทำหน้าที่เมื่ออยู่ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เมื่อถูกกระตุ้น ทั้ง B และ T cells จะมีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (proliferate and differentiation) เป็น

- Memory cell เป็นเซลล์ที่ไม่ได้ทำหน้าที่เกี่ยวกับ immune response แต่จะทำหน้าที่คล้ายเป็นหน่วยความจำ (immunological memory) ที่มีความพร้อมที่จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนตอบสนองต่อการถูกกระตุ้นในครั้งถัดมา โดยสิ่งแปลกปลอม (antigen) ที่มีความจำเพาะต่อความจำนั้นๆ
- Effector cell ทำหน้าที่เกี่ยวกับ immune response โดยที่ B cell จะเปลี่ยนแปลงเป็น plasma cell ที่ทำหน้าที่ในการสร้าง antibody ส่วน T cell บางเซลล์จะเปลี่ยนแปลงเป็น cytotoxic T cell (T killer cell) ที่ทำหน้าที่ทำลาย antigen บาง T cell จะเปลี่ยนแปลงเป็น T helper cell หรือ regulatory T cell ที่ทำหน้าที่ในการหลั่งสารประเภท cytokines (lymphokines) ที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์อื่นๆใน immune system

Null cells ประกอบด้วยเซลล์ 2 ประเภท ได้แก่ circulating stem cells ที่จะทำหน้าที่แบ่งตัวให้เป็น formed elements ของเลือด และ natural killer cells (NK cells) ที่ทำหน้าที่ทำลายสิ่งแปลกปลอมได้โดยไม่ต้องอาศัยอิทธิพลของ T cell



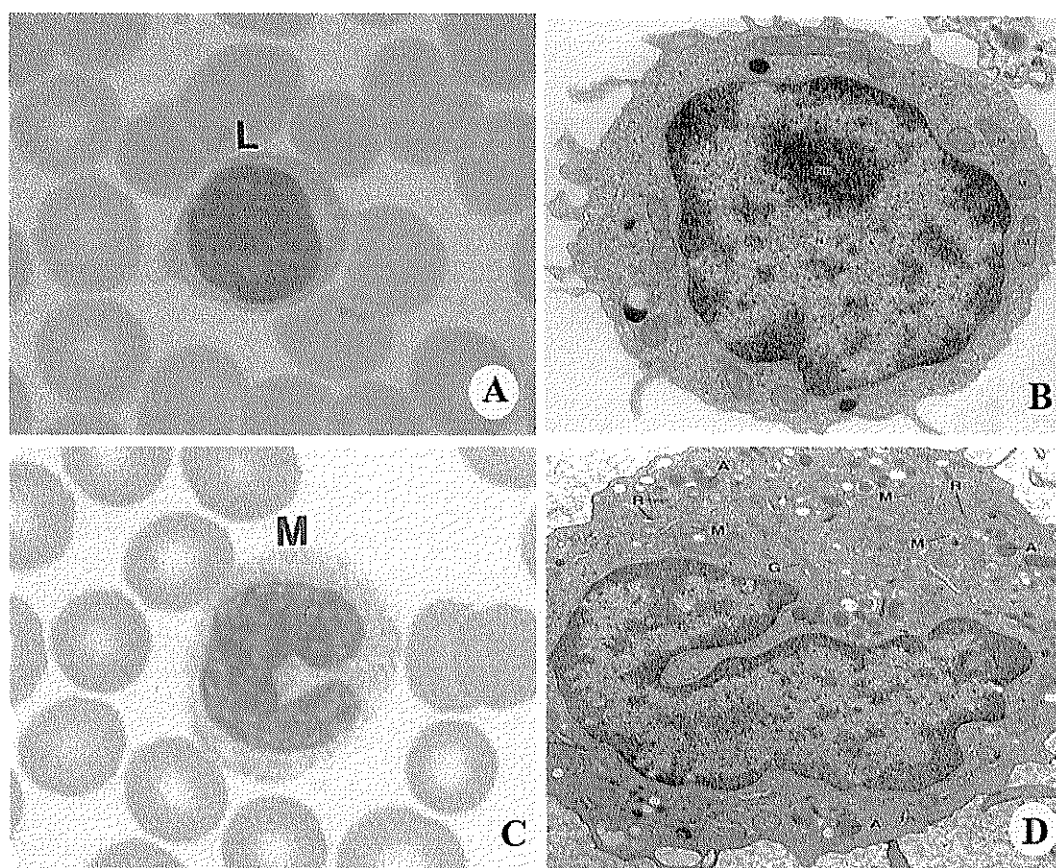
รูปที่ 5 ลักษณะโครงสร้างของ granulocytes เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (ภาพ A, C และ E) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ภาพ B, D และ F) ภาพ A แสดง neutrophil ที่มีนิวเคลียสหลาย lobes และ Barr body (ลูกศรชี้); ภาพ B แสดง neutrophil ที่ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย granule 2 ชนิด; ภาพ C แสดง eosinophil ที่มีนิวเคลียส 2 lobes; ภาพ D แสดง eosinophil ที่ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย granules ที่มี crystalline core (ลูกศรชี้); ภาพ E แสดง basophil ที่ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย granules ที่มีลักษณะหยาบ; ภาพ F แสดง basophil ที่แต่ละ lobe ของนิวเคลียส (N) อยู่ห่างจากกัน และภายใน cytoplasm ประกอบด้วย granules (B) ที่มีขนาดใหญ่ (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007; Junqueira and Carneiro, 2005; Berman, 1993)



## 2) Monocyte

Monocyte เป็น WBC ที่พบได้ 3-8% ของ WBC ที่อยู่ในกระแสเลือด เซลล์มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 12-20  $\mu\text{m}$  นิวเคลียสมีลักษณะคล้ายเกือกม้า (horseshoe-shaped) หรือรูปไต (kidney-shaped) (รูปที่ 6) และมีกอยูร์ิมเซลล์ (eccentric) พบว่ามี 2 nucleoli อยู่ในนิวเคลียส cytoplasm ติดสีเบส (basophilic) และประกอบด้วย azurophilic granules ที่มีขนาดเล็กมาก monocyte จะอยู่ในกระแสเลือดเพียงไม่กี่วัน จากนั้นจะเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อเกี่ยวพันและเปลี่ยนแปลงไปเป็น macrophage

Macrophage จัดอยู่ใน mononuclear phagocyte system ทำหน้าที่เก็บกิน (phagocytose) และทำลายสิ่งแปลกปลอมและเซลล์ที่ตายแล้ว กระบวนการทำลายจะเกิดขึ้นใน phagosomes โดยอาศัยทั้ง enzymatic digestion และการสร้าง superoxide, hydrogen peroxide และ hydrochlorous acid นอกจากนี้ macrophage ยังสร้าง cytokines ที่ทำหน้าที่กระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ (inflammatory response) การแบ่งตัวและเจริญพัฒนาของเซลล์ชนิดอื่นๆ เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมที่มีขนาดใหญ่เข้าสู่ร่างกาย macrophage หลายเซลล์จะรวมตัวกันเป็น multinuclear giant cell เพื่อที่จะมีความสามารถในการ phagocytose สิ่งแปลกปลอมที่มีขนาดใหญ่นั้นได้



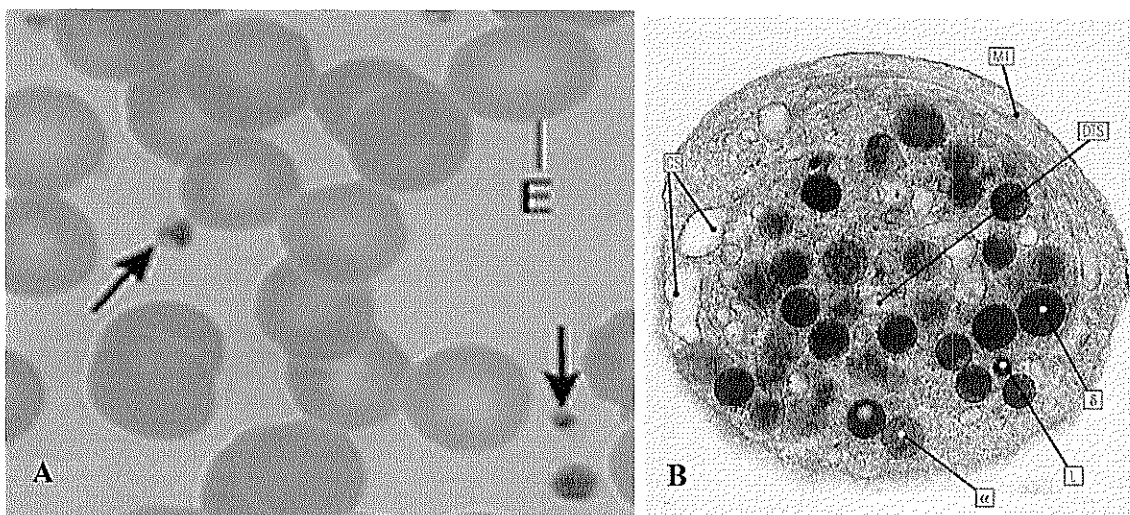
รูปที่ 6 ลักษณะโครงสร้างของ agranulocytes เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (ภาพ A และ C) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ภาพ B และ D) ภาพ A แสดง lymphocyte ที่มีนิวเคลียสกลม และมีขนาดใหญ่; ภาพ B แสดง lymphocyte ที่ภายในนิวเคลียสประกอบด้วย ทั้ง heterochromatin และ euchromatin; ภาพ C แสดง monocyte ที่มีนิวเคลียสรูปวงคล้ายเกือกม้า; ภาพ D แสดง monocyte ที่ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย azurophilic granules (A) (ที่มา Junqueira and Carneiro, 2005; Berman, 1993)

## เกร็ดเลือด (Platelet)

สามารถเรียก platelet ได้อีกอย่างหนึ่งว่า thrombocyte มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2-4  $\mu\text{m}$  (รูปที่ 7) platelet ไม่มีนิวเคลียส (nonnucleated) เนื่องจากมีต้นกำเนิดมาจากการหลุดเป็นชิ้น (fragmentation) ของ megakaryocyte ที่อยู่ในไขกระดูก (bone marrow) หน้าที่ของ platelet คือทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด (blood clotting) ปกติจะพบ platelet ประมาณ 200,000-400,000 ต่อเลือด 1 ไมโครลิตร platelet มีอายุประมาณ 10 วัน

ภายใน platelet ประกอบด้วยโครงสร้าง 2 บริเวณ ได้แก่ hyalomere เป็นโครงสร้างที่อยู่รอบนอก และ granulomere ที่อยู่บริเวณกึ่งกลาง ในส่วนของ hyalomere ประกอบด้วยโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นท่อเรียกว่า open canalicular system เป็นโครงสร้างที่เชื่อมต่อกับ plasma membrane ทำให้เกิดการเคลื่อนที่อย่างอิสระของโมเลกุลต่างๆ ระหว่างภายในและภายนอก platelet นอกจากนี้บริเวณ hyalomere ยังประกอบด้วยโครงสร้างที่เรียกว่า dense tubular system บริเวณขอบของ platelet ประกอบด้วย bundle ของ microtubules ที่มีส่วนช่วยในการคงรูปร่างของ platelet ต่อเนื่องกับ bundles ของ microtubules จะพบมี actin และ myosin ที่เป็น contractile apparatus ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเคลื่อนที่ (movement) และการรวมตัว (aggregation) ของ platelet นอกจากนี้ยังพบ glycosaminoglycans และ glycoproteins ที่บริเวณนอกต่อ plasma membrane มีส่วนเกี่ยวข้องกับการยึดติด (adhesion) ของ platelet

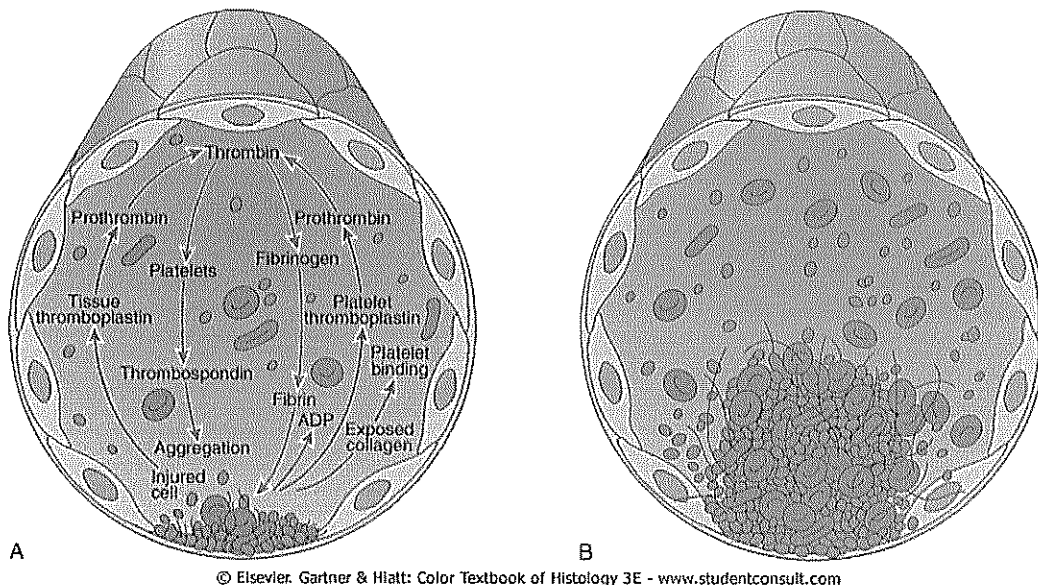
ส่วน granulomere ของ platelet ประกอบด้วย granules หลายชนิด ได้แก่ 1) dense bodies ( $\delta$ -granules) มีองค์ประกอบเป็น  $\text{Ca}^{2+}$ , pyrophosphate, ADP และ ATP นอกจากนี้ยังเป็นแหล่งสะสมของ serotonin (5-hydroxytryptamine) ที่มาจาก plasma; 2)  $\alpha$ -granule ภายในบรรจุ fibrinogen, platelet-derived growth factor และ platelet-specific protein อีกหลายชนิด; และ 3)  $\lambda$ -granule ภายในบรรจุ lysosomal enzymes



รูปที่ 7 ลักษณะโครงสร้างของ platelet เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (ภาพ A, ลูกศรชี้) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (ภาพ B); CS = canalicular system; E = erythrocyte; MT = microtubule (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007; Stevens and Lowe, 2005)

หน้าที่ของ platelet เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้ (รูปที่ 8)

- Primary aggregation  
หลังจากเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือด จะเกิดการรวมตัวของ platelet (platelet aggregation) กับ collagen โดย collagen-binding protein ที่อยู่บน membrane ของ platelet เกิดเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า platelet plug
- Secondary aggregation  
Platelet ที่อยู่ใน platelet plug จะหลั่ง thrombospondin และ ADP ทำให้เกิดการกระตุ้น platelet aggregation เกิดการเพิ่มขนาดของ platelet plug
- Blood coagulation  
ระหว่างที่เกิด platelet aggregation สารต่างๆจาก blood plasma, หลอดเลือดที่ถูกทำลาย และ platelet จะทำให้เกิดปฏิกิริยาของ plasma protein ประมาณ 13 ชนิด เกิดเป็น fibrin ที่สานกันในลักษณะเป็นร่างแห โดยร่างแหนี้จะมี RBC, WBC และ platelet มาเกาะติด เกิดเป็น blood clot หรือ thrombus  
Thromboplastin จากเนื้อเยื่อและ platelet จะทำหน้าที่เปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการเกิด platelet aggregation นอกจากนี้ในสภาวะที่มี  $Ca^{2+}$  thrombin ยังเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin อีกด้วย
- Clot reaction  
Clot จะปิดอยู่ที่ lumen ของหลอดเลือด และมีการหดตัวเนื่องจาก actin, myosin และ ATP ที่อยู่ใน platelet ทำให้เกิดการดึงขอบของบาดแผลให้เข้ามาชิดกัน
- Clot removal  
เกิดการซ่อมแซมของผนังหลอดเลือด และ clot จะถูกนำออกไป โดยเอนไซม์ plasmin ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงมาจาก plasminogen โดยการกระตุ้นของ plasminogen activators ที่สร้างจาก endothelial cell



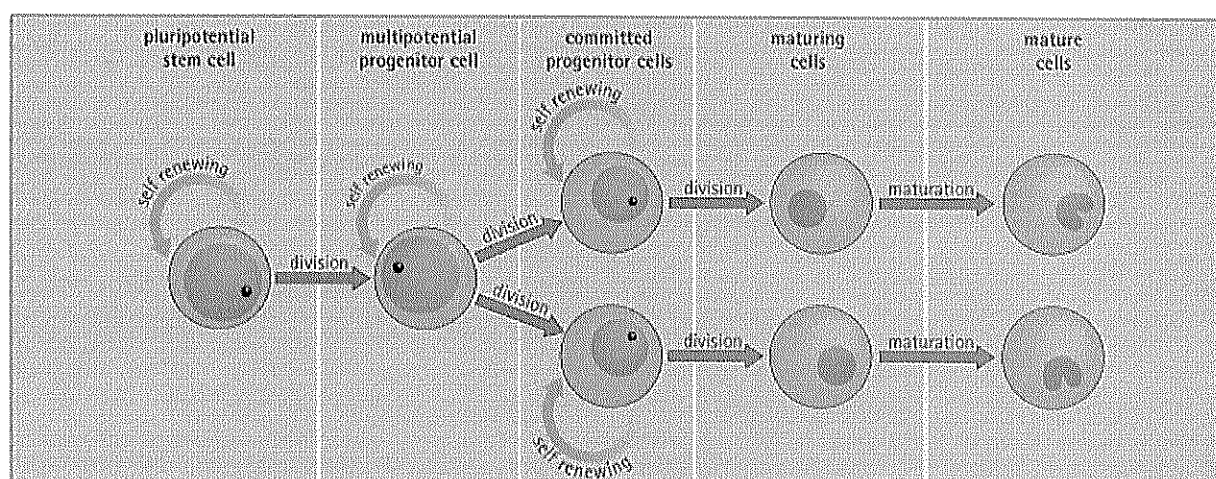
© Elsevier, Gartner & Hiatt: Color Textbook of Histology 3E - www.studentconsult.com

รูปที่ 8 กระบวนการ clot formation ภาพ A แสดง endothelial cell ที่หลั่ง clotting factor หลายชนิด; ภาพ B แสดงการเพิ่มขนาดของ clot plug (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007)

## การสร้างเม็ดเลือด (Hemopoiesis)

โครงสร้างที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับ hemopoiesis จะเปลี่ยนแปลงไปเรื่อยๆ ในระหว่างที่ตัวอ่อนเจริญพัฒนา (fetal development) โดยเริ่มแรกจะอยู่ที่ถุงไข่แดง (yolk sac) ต่อมาเป็นที่ตับ (liver) และม้าม (spleen) ในเดือนที่ 5 ของการตั้งครรภ์ไขกระดูก (bone marrow) ของตัวอ่อนจะเริ่มสร้าง WBC และ platelet ในขณะที่ RBC จะเริ่มสร้างในช่วงเดือนที่ 7 ของการตั้งครรภ์ หลังจากในตัวอ่อนคลอดแล้ว bone marrow จะเป็นโครงสร้างหลักที่ทำหน้าที่หลักในการสร้าง RBC

เม็ดเลือดที่เจริญพัฒนาเต็มที่แล้ว (mature) จะมีอายุสั้น และจะถูกสร้างทดแทนโดย hematopoietic stem cell ซึ่งมีลักษณะเป็น pluripotent stem cell เป็นเซลล์ที่มีลักษณะโครงสร้างที่คล้ายกับ lymphocyte แต่จะมี cell-surface antigens ที่แตกต่างกัน สามารถแบ่งเซลล์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือด (blood-forming cells) ออกได้เป็น 4 ประเภท (รูปที่ 9) ได้แก่ 1) pluripotent stem cell เป็นเซลล์ที่มีความสามารถแบ่งตัวให้เป็นเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิด; 2) multipotential progenitor cell เป็นเซลล์ที่สามารถแบ่งตัวได้เป็นเม็ดเลือดชนิดจำเพาะได้หลายชนิด; 3) committed progenitor cell สามารถแบ่งตัวได้เป็นเม็ดเลือดได้ 1-2 ชนิดเท่านั้น; และ 4) maturing cell ไม่สามารถแบ่งตัวได้แต่สามารถเปลี่ยนแปลง (differentiate) ไปเป็นเม็ดเลือดได้เพียงชนิดเดียว



© Elsevier Ltd. Stevens & Lowe: Human Histology 3E www.studentconsult.com

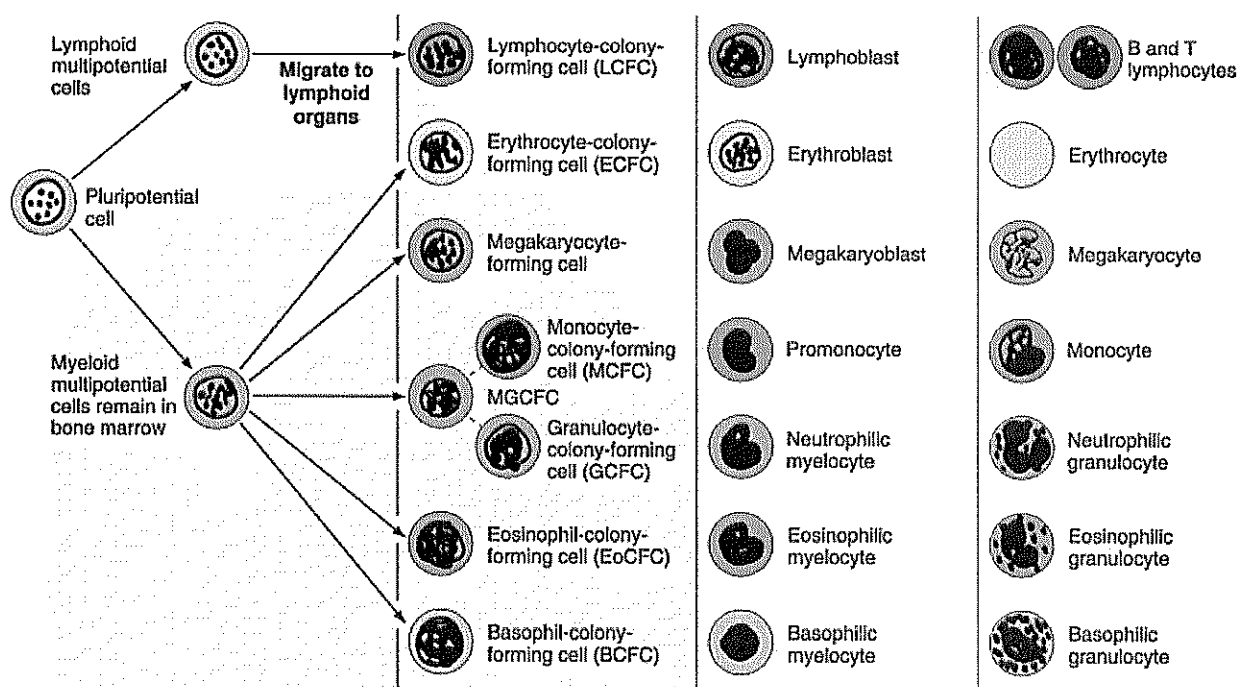
### รูปที่ 9 การเปลี่ยนแปลงของ hematopoiesis stem cells (ที่มา Stevens and Lowe, 2005)

Hemopoiesis pluripotent stem cell จะแบ่งตัวให้เป็น stem cell 2 ประเภท ได้แก่ lymphoid multipotent stem cell ซึ่งจะมีการเคลื่อนที่ไปอยู่ที่อวัยวะน้ำเหลือง (lymphoid organs) และ myeloid multipotent stem cell ที่ยังคงอยู่ใน bone marrow (รูปที่ 10) myeloid cells จะเปลี่ยนแปลงไปเป็น granulocytes, monocytes, erythrocytes และ megakaryocytes ในช่วงแรกของการเจริญพัฒนา lymphoid cells จะเคลื่อนที่จาก bone marrow ไปยัง thymus, lymph nodes, spleen และอวัยวะน้ำเหลืองอื่นๆ และจะเกิดการแบ่งตัว (proliferate) ภายในอวัยวะเหล่านี้

กลุ่มเซลล์ที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดชนิดต่างๆ เรียกว่า colony-forming cells (CFC) หรือ colony-forming unit (CFU) ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็นหลายกลุ่ม เช่น กลุ่มเซลล์ที่จะเปลี่ยนแปลงเป็น monocytes เรียกว่า monocyte-colony-forming cell (MCFC) หรือ กลุ่มเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงเป็น erythrocytes เรียกว่า erythrocyte-colony-forming cell (ECFC) เป็นต้น การสร้างเม็ดเลือดจะขึ้นอยู่กับ microenvironment factors ต่างๆ เมื่อสภาวะต่างอยู่ในสภาวะที่เหมาะสม การเจริญของเม็ดเลือดจะขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เอื้ออำนวยต่อ cell proliferation และ differentiation ซึ่งได้ growth factors, colony-stimulating factors (CSF) หรือ hematopoietins (poietins)

Growth factors ที่เป็นที่รู้จัก ได้แก่ steel factor (หรือรู้จักกันในชื่อ stem cell factor), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) และ interleukins ได้แก่ IL-3 และ IL-7 โดยที่ growth factors จะกระตุ้น proliferation (mitogenic activity) ของ pluripotential และ multipotential stem cells นอกจากนี้ยังมี cytokines เช่น granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF), monocyte colony-stimulating factor (M-CSF), IL-2, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, macrophage inhibitory protein- $\alpha$  (MIP- $\alpha$ ) และ erythropoietin ที่เชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับการ differentiation ของ pluripotential และ multipotential stem cells ให้กลายเป็น committed progenitor cells

Colony-stimulating factors (CSF) ยังรับผิดชอบเกี่ยวกับการกระตุ้น cell division และ cell differentiation ของ committed progenitor cells ในสายของ granulocytes และ monocytes โดยที่ erythropoietin กระตุ้นเซลล์ในสายของ erythrocytes ส่วน thrombopoietin กระตุ้นการสร้าง platelet



รูปที่ 10 การพัฒนา (differentiation) ของ pluripotent stem cells ในระหว่างกระบวนการ hematopoiesis (ที่มา Junqueira and Carneiro, 2005)

### ไขกระดูก (Bone marrow)

ในสภาวะปกติ bone marrow จะสร้างเม็ดเลือดในปริมาณที่เหมาะสมกับความต้องการของร่างกาย เป็นโครงสร้างที่พบบริเวณ medullary cavity ของกระดูกชั้นยาว (long bone) และช่องว่างของ spongy bone (รูปที่ 11) สามารถแบ่ง bone marrow ตามลักษณะโครงสร้างออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

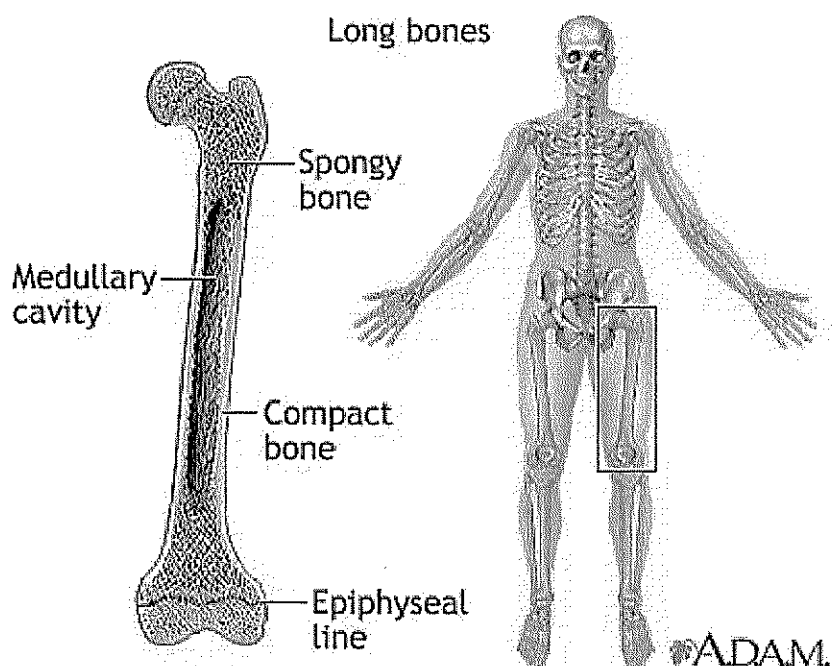
#### 1) Red bone marrow (Hematogenous bone marrow)

เป็นโครงสร้างที่มีสีแดง เนื่องจากประกอบด้วยเลือดและเซลล์สร้างเม็ดเลือด (blood-forming cells) ในเด็กเกิดใหม่ (newborn) bone marrow ทั้งหมดจะมีสีแดงเนื่องจากการสร้างเม็ดเลือดจำนวนมาก โครงสร้างของ red bone marrow ประกอบด้วย stroma, hematopoietic cords และ sinusoidal capillaries (รูปที่ 12) ส่วนของ stroma ประกอบด้วย reticular fibers ที่สานกัน ภายในเส้นใยของ reticular fibers จะพบ hematopoietic cells และ macrophages อยู่ นอกจากนี้ stroma ยังประกอบด้วย collagen type I และ III, fibronectin, laminin และ

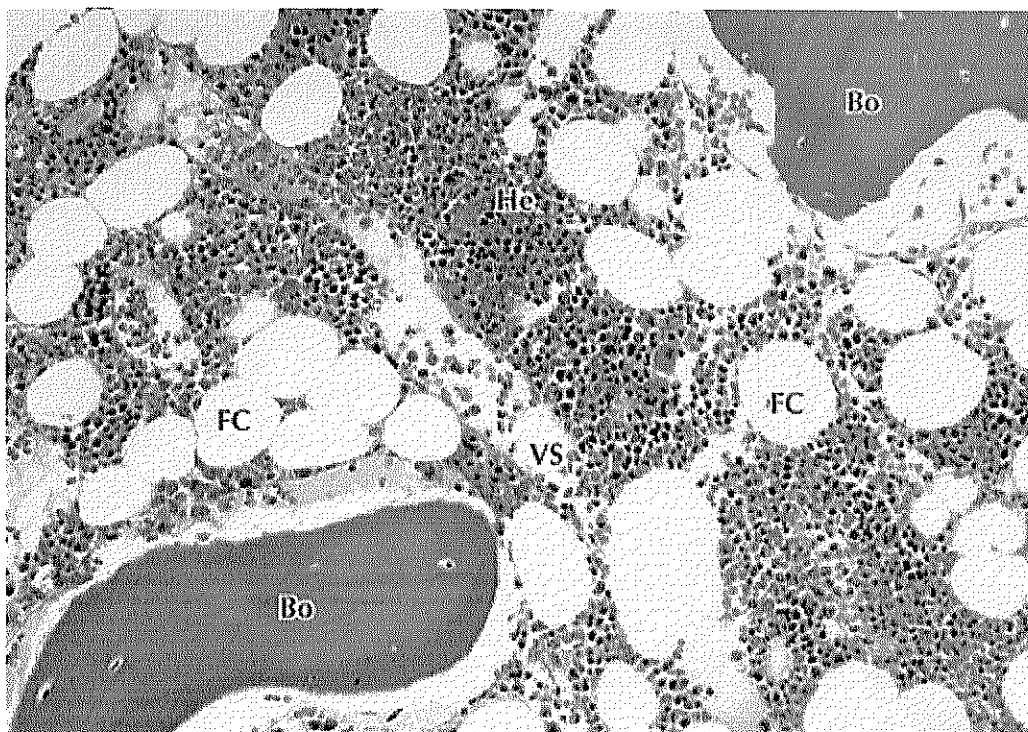
proteoglycans โดยที่ laminin, fibronectin และ cell-binding substance อื่นๆ ได้แก่ hemonectin จะจับกับ cell receptors เพื่อที่จะยึดเซลล์ให้ติดอยู่กับ stroma ส่วน sinusoids ทำหน้าที่ลำเลียงเซลล์เม็ดเลือดที่ถูกสร้างใน red bone marrow ออกสู่กระแสเลือด หน้าที่หลักของ red bone marrow คือการสร้างเม็ดเลือด นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ทำลายเม็ดเลือดแดงที่แก่แล้ว และยังเป็นแหล่งสะสมของ iron ที่เกิดจากการถูกทำลายของ hemoglobin ด้วย (การสะสมนี้เกิดขึ้นใน macrophages)

## 2) Yellow bone marrow

เมื่อเด็กเจริญเติบโตขึ้น red bone marrow จะค่อยๆเปลี่ยนแปลงไปเป็น yellow bone marrow แต่ในสภาวะผิดปกติ เช่น เกิดการเสียเลือด หรือในสภาวะขาดออกซิเจน yellow bone marrow จะถูกแทนที่โดย red bone marrow การที่ yellow bone marrow มีสีเหลืองเนื่องจากการสะสมของ fat และพบว่าจะไม่มีการสร้างเม็ดเลือดภายใน yellow bone marrow



รูปที่ 11 ตำแหน่งที่อยู่ของ bone marrow ซึ่งพบได้ที่ medullary cavity ของ long bone และภายในช่องว่างของ spongy bone (ที่มา [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov))



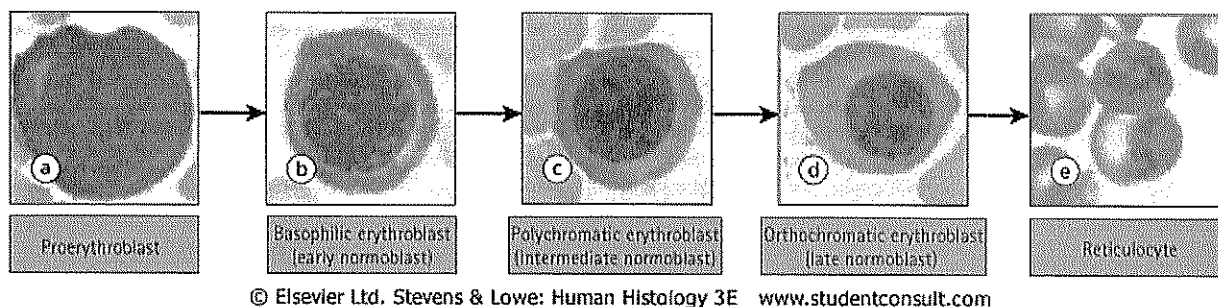
รูปที่ 12 ลักษณะโครงสร้างของ red bone marrow ประกอบด้วย hematopoietic stem cells (He) เกาะอยู่ตาม hematopoietic cords นอกจากนี้ยังพบ fat cells (FC) และ sinusoids (VS) จำนวนมาก; Bo = bone trabeculae (ที่มา Ovale and Nahirney, 2008)

### การสร้างเม็ดเลือดแดง (Erythropoiesis)

กระบวนการ erythropoiesis จะถูกควบคุมโดย cytokine หลายชนิด ได้แก่ steel factor, IL-3, IL-9, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) และ erythropoietin จะมีการผลิต RBC ประมาณ  $2.5 \times 10^{11}$  เซลล์ต่อวัน ในสภาวะที่ร่างกายมีปริมาณ RBC ต่ำ จะมีการสร้าง erythropoietin จากไต (kidney) ร่วมกับการปรากฏของ IL-3, IL-9, steel factor และ GM-CSF จะกระตุ้นให้ granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte colony-forming cell (GEMM-CFC) เปลี่ยนแปลงเป็น burst-forming units-erythrocyte (BFU-E) ซึ่งกลุ่มเซลล์นี้จะเกิด mitotic activity และพัฒนาไปเป็น erythrocyte-colony-forming cell (ECFC) (รูปที่ 10)

Erythropoietin กระตุ้นการสร้าง mRNA ที่ใช้ในการสร้าง globin นอกจากนี้ยังทำให้ ECFC พัฒนาเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ erythrocyte ซึ่งก็คือ proerythroblast เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ (รูปที่ 13) นิวเคลียสประกอบด้วย chromatin ที่กระจายตัว nucleolus เห็นเด่นชัด และมี basophilic cytoplasm เซลล์ในระยะถัดมา ได้แก่ basophilic erythroblast (early normoblast) เป็นเซลล์ที่มี condenses nucleus แต่ไม่พบมี nucleolus และ cytoplasm ยังคงมีลักษณะ basophilic การที่เซลล์ทั้ง 2 ระยะนี้มี basophilic cytoplasm เนื่องจากภายใน cytoplasm ประกอบด้วย polyribosomes จำนวนมากซึ่งมีความสำคัญต่อการสร้าง hemoglobin เซลล์ในระยะถัดมา เรียกว่า polychromatophilic erythroblast (intermediate normoblast) เป็นเซลล์ที่ภายใน cytoplasm เริ่มมีการปรากฏของ hemoglobin จำนวนของ polyribosome จะลดลง ในระยะต่อมานิวเคลียสของเซลล์จะ condense มากขึ้น cytoplasm มีลักษณะ acidophilic เรียกเซลล์ในระยะนี้ว่า orthochromatophilic erythroblast (late normoblast) จากนั้นนิวเคลียสจะถูกผลักออกจากเซลล์ เซลล์จะประกอบด้วย cytoplasm บางๆ และมี polyribosome จำนวนน้อย ซึ่งเมื่อถูกย้อมสี จะมองเห็นคล้ายร่างแห (network) นิวเคลียสที่ถูกผลักออกจะถูกเก็บกินโดย macrophage เรียกเซลล์ในระยะนี้ว่า reticulocyte ซึ่งต่อมา

polyribosome จะหายไปหมด เซลล์จะพัฒนาไปเป็น erythrocyte (mature RBC) ภายใน 24-48 ชั่วโมง และเคลื่อนที่ออกจาก bone marrow ทาง sinusoid เพื่อเข้าสู่กระแสเลือด



รูปที่ 13 เซลล์ที่พบในระยะเวลาต่างๆของกระบวนการ erythropoiesis (ที่มา Stevens and Lowe, 2005)

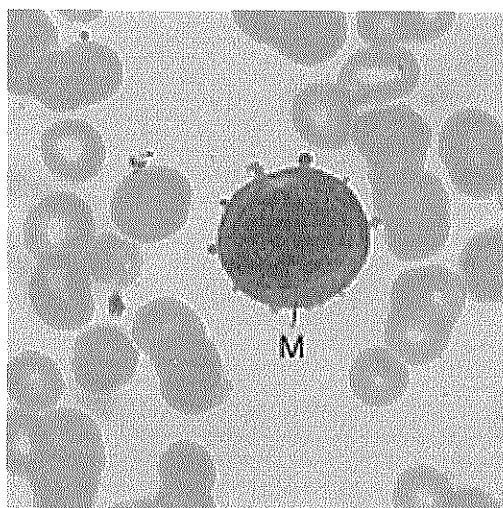
### การสร้างเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte (Granulopoiesis)

การสร้าง granulocytes เกิดขึ้นภายใต้อิทธิพลของ cytokines หลายชนิด ได้แก่ granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-1, IL-5, IL-6 และ TNF- $\alpha$  โดยที่ granulocyte ทั้ง 3 ชนิด (neutrophil, eosinophil และ basophil) จะพัฒนามาจาก stem cell ของตัวเอง โดยที่ eosinophil-colony-forming cells (EoCFC) และ basophil-colony-forming cell (BCFC) จะเกิดการแบ่งเซลล์และพัฒนาได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดเรียกว่า myeloblast (รูปที่ 10) ส่วน neutrophil จะมีต้นกำเนิดมาจาก monocyte-granulocyte colony-forming cell (MGCFC) ซึ่งจะแบ่งตัวให้เป็น granulocyte-colony forming cell (GCFC) และ monocyte-colony-forming cell (MCFC) ซึ่ง GCFC จะแบ่งตัวและพัฒนาให้เป็น myeloblast เช่นเดียวกับ EoCFC และ BCFC

กระบวนการพัฒนาของ granulocyte เกิดขึ้นภายใน cytoplasm โดยจะเกิดการสร้างโปรตีนที่จะถูกบรรจุไว้ใน granule 2 ชนิดได้แก่ azurophilic และ specific granules ขั้นตอนแรกจะมีการสร้างโปรตีนที่อยู่ภายใน azurophilic granule ก่อนซึ่งได้แก่โปรตีนที่มีลักษณะเป็น lysosomal enzymes ในระยะต่อมาจึงมีการสร้างโปรตีนที่จะถูกเก็บไว้ใน specific granules ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิดต่างกันไปแล้วแต่การทำหน้าที่ของ granulocyte ชนิดนั้นๆ

Myeloblast เป็น immature cell ที่พบใน myeloid series เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ granulocyte 3 ชนิด ซึ่งก็ได้แก่ neutrophil, eosinophil และ basophil ภายในเซลล์ของ myeloblast ประกอบด้วย chromatin ที่กระจุกกระจาย (รูปที่ 14) ต่อมาจะแบ่งตัวให้เป็น promyelocyte ที่มี basophilic cytoplasm และ azurophilic granules จากนั้น promyelocyte จะเปลี่ยนแปลงเป็น myelocyte ได้แก่ neutrophilic, basophilic และ eosinophilic myelocytes โดยมีการเพิ่มจำนวนของ specific granules จากนั้น myelocyte จะเจริญพัฒนาต่อไป โดยมีการ condensation ของนิวเคลียส และมีการเพิ่มปริมาณของสารที่บรรจุอยู่ใน specific granules พบว่าแต่ละวันจะมีการผลิต neutrophil ประมาณ 800,000 เซลล์, eosinophil ประมาณ 170,000 เซลล์ และ basophil ประมาณ 60,000 เซลล์

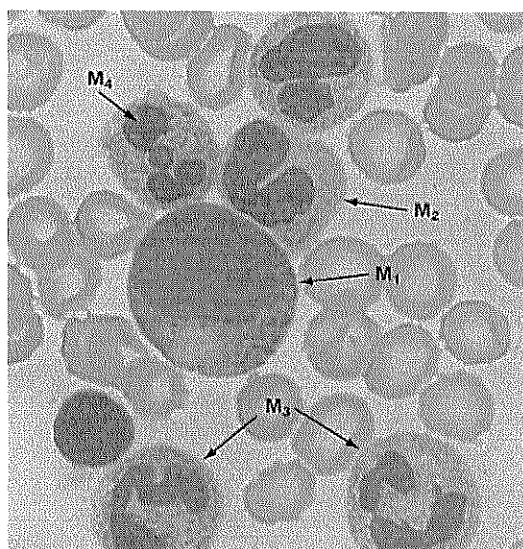




รูปที่ 14 ลักษณะโครงสร้างของ myeloblast (M) (ที่มา Gartner and Hiatt, 2007)

#### - การสร้าง neutrophil (Neutrophil production)

กระบวนการพัฒนาจาก neutrophilic myeloblast ไปเป็น mature neutrophil ใช้เวลาประมาณ 11 วัน โดยที่ myeloblast จะพัฒนาเป็น promyelocyte จากนั้น promyelocyte จึงพัฒนาต่อไปเป็น neutrophilic myelocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ (รูปที่ 15) มีนิวเคลียสอยู่ริมเซลล์ (eccentric nucleus) และมี Golgi complex ที่เด่นชัด ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย azurophilic granule จำนวนมาก ในระยะต่อมา neutrophilic myelocyte จะพัฒนาไปเป็น metamyelocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดเล็กกว่า บางบริเวณของนิวเคลียสมีลักษณะเว้า (indentation) ลักษณะคล้ายรูปไต (kidney-shaped) ภายใน cytoplasm มี azurophilic granule จำนวนน้อย ต่อมา metamyelocyte จะพัฒนาเป็น stab cell (band cell) โดยที่นิวเคลียสของเซลล์นี้จะถูกแบ่งออกเป็น segment จำนวนมาก stab cell เป็นเซลล์ที่พัฒนาต่อไปเป็น mature neutrophil (neutrophil)



รูปที่ 15 เซลล์ระยะต่างๆในกระบวนการสร้าง neutrophil; M<sub>1</sub> = neutrophil myelocyte; M<sub>2</sub> = metamyelocyte; M<sub>3</sub> = stab cell; M<sub>4</sub> = mature neutrophil (ที่มา Young et al., 2006)

### การสร้างเม็ดเลือดขาวชนิด agranulocyte (Agranulopoiesis)

การศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดของ monocyte และ lymphocyte ทำได้ยาก เนื่องจากเซลล์ทั้งสองชนิดนี้ไม่มี specific granules และไม่มี nuclear lobulation ดังนั้นจึงแยกความแตกต่างระหว่าง monocyte และ lymphocyte โดยอาศัยขนาด โครงสร้างของ chromatin และการปรากฏของ nucleoli เป็นหลัก นอกจากนี้จะพบมีการแสดงออกของ cell-surface receptor ที่แตกต่างกันในระหว่างขั้นตอนการเจริญพัฒนาของเซลล์ภายใน lymphocyte series

#### 1) การสร้าง monocyte (Monocytopoiesis)

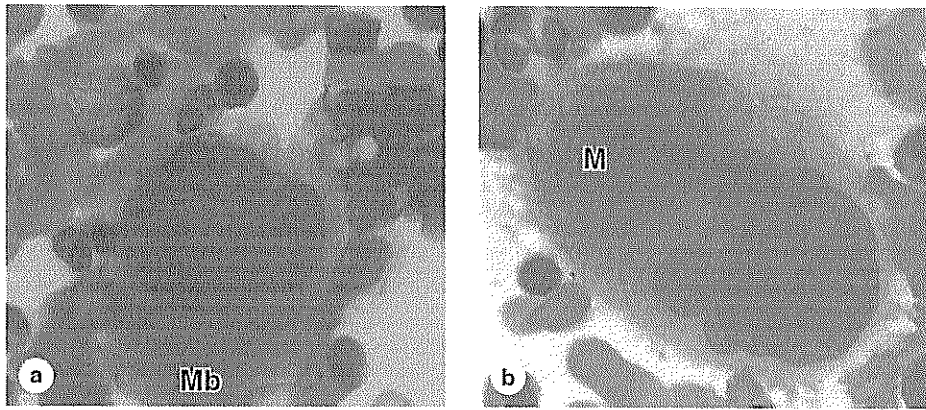
กระบวนการนี้เริ่มจาก monocyte-granulocyte colony-forming cell (MGCFC) มีการแบ่งตัวแบบ mitosis ได้เป็น granulocyte-colony forming cell (GCFC) และ monocyte-colony-forming cell (MCFC) หรือที่เรียกว่า monoblast ซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็น promonocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ และมีนิวเคลียสที่มีลักษณะ indented เล็กน้อย ภายใน cytoplasm บรรจุ azurophilic granule จำนวนมาก promonocyte จะมีการแบ่งตัวและพัฒนาเป็น mature monocyte (monocyte) ซึ่งเป็นเซลล์ที่มี rough endoplasmic reticulum จำนวนมากและมี Golgi complex ที่เห็นเด่นชัด mature monocyte จะเข้าสู่กระแสเลือดและวนเวียนอยู่ในกระแสเลือดประมาณ 8 ชั่วโมง จากนั้นจะเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และพัฒนาต่อไปเป็น macrophage ซึ่งจะทำหน้าที่อยู่ได้นานหลายเดือน

#### 2) การสร้าง lymphocyte (Lymphopoiesis)

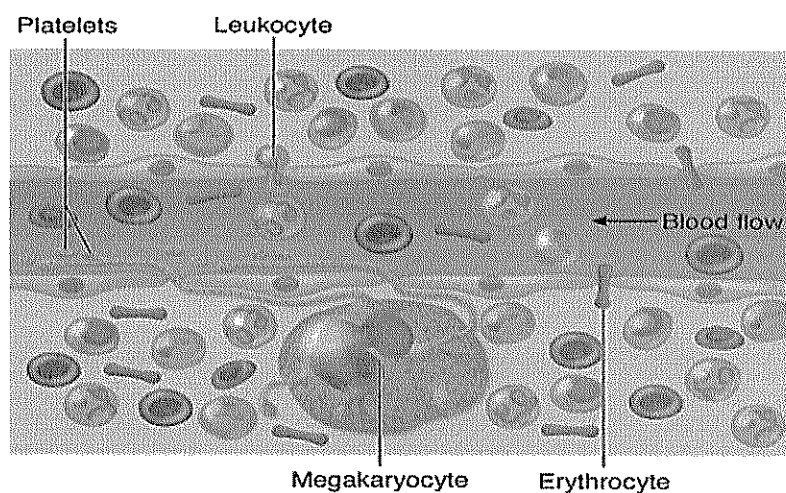
Lymphocyte ที่วนเวียนอยู่ในกระแสเลือดจะถูกสร้างมาจาก thymus และ peripheral lymphoid organs ได้แก่ spleen, lymph nodes และ tonsil อย่างไรก็ตามเซลล์ต้นกำเนิด (progenitor cells) ของ lymphocyte มาจาก bone marrow กระบวนการสร้าง lymphocyte เริ่มต้นจากการที่ lymphocyte-colony-forming cell (LCFC) แบ่งตัวอยู่ภายใน bone marrow ได้เป็น B lymphocyte-colony-forming cell (LB-CFC) และ T lymphocyte-colony-forming cell (LT-CFC) โดยที่ LT-CFC จะพัฒนาไปเป็น T lymphocyte และ LB-CFC จะพัฒนาไปเป็น B lymphocyte ลำดับขั้นตอนการเจริญพัฒนาเริ่มด้วย LCFC เจริญพัฒนาเป็น lymphoblast ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ และจะแบ่งตัวและพัฒนาต่อไปได้เป็น prolymphocyte ที่มีขนาดเล็กกว่า และมี condensed chromatin จาก prolymphocyte ก็จะพัฒนาเป็น lymphocyte โดยที่ T lymphocyte จะเคลื่อนที่เข้าสู่ thymus ในขณะที่อยู่ใน thymus ก็จะมีการแบ่งตัวและเจริญพัฒนาไปด้วย จากนั้น T lymphocyte ก็จะเคลื่อนที่เข้าสู่ peripheral lymphoid organs ส่วน B lymphocyte ที่เจริญพัฒนาอยู่ภายใน bone marrow จะเคลื่อนที่เข้าสู่ peripheral lymphoid organs ต่อไป

### การสร้างเกร็ดเลือด (Platelet formation)

กระบวนการนี้เริ่มจาก megakaryocyte-forming cell (MegCFC) พัฒนาเป็น megakaryoblast ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ รูปร่างรี (ovoid) หรือรูปไต (kidney-shaped) (รูปที่ 16) และมีหลาย nucleolus เซลล์ชนิดนี้จะมีการเจริญแบบ endomitosis กล่าวคือเซลล์จะไม่แบ่งตัว แต่จะมีขนาดใหญ่ขึ้น ภายในนิวเคลียสเกิด nuclear replication แต่จะไม่เกิด cytokinesis จึงทำให้มีลักษณะเป็น polyploid (64 N) megakaryoblast จะพัฒนาเป็น megakaryocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่มาก (giant cell) และนิวเคลียสมีลักษณะ lobulated แต่จะไม่เห็น nucleolus ภายใน cytoplasm ประกอบด้วย mitochondria, rough endoplasmic reticulum จำนวนมาก และมี Golgi complex ที่เห็นเด่นชัด ในระหว่างการพัฒนาของ megakaryocyte จะมีการเว้าเข้า (invagination) ของ plasma membrane เกิดเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า demarcation membrane ซึ่งจะหลุดออกเป็นชิ้นๆ ได้เป็น proplatelet จากนั้น proplatelet ก็จะแยกตัวออกเป็น platelet (รูปที่ 17) ดังนั้น platelet จึงเกิดขึ้นจากการ fragmentation ของ cytoplasm ของ megakaryocyte นั่นเอง



รูปที่ 16 ลักษณะโครงสร้างของ megakaryoblast (ภาพ a) และ megakaryocyte (ภาพ b) (ที่มา Mescher 2013)



รูปที่ 17 การแยกตัวของ platelet ออกจาก megakaryocyte (ที่มา Junqueira and Carneiro, 2005)

#### หนังสืออ้างอิง

1. Berman I. Color Atlas of Basic Histology. Norwalk: Appleton & Lange; 1993.
2. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology Text & Atlas. 11th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005.
4. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text & Atlas. 13th ed. New York: The McGraw-Hill Education; 2013.
5. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
6. Stevens A, Lowe J. Human Histology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
7. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.