

การอักเสบเกิดขึ้นได้อย่างไร

เสาวภา ลิมปี่พานิชกุล *

Limpanichkul S. Inflammatory process and mediators. Chula Med J 1990 Jan; 34(1) : 5-14

Inflammation may be considered a protective mechanism that on occasion becomes deregulated and leads to a chronic inflammatory state. It can occur in all tissues and organs in the body in response to a variety of stimuli which may be mechanical, chemical or infective. In the acute inflammatory response, there are two important events. The first is microvascular changes caused by chemical mediators such as histamine, 5-hydroxytryptamine (5-HT), bradykinin and prostaglandins, including the lipoxygenase pathway products, hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and leukotrienes, all having additional roles in acute responses. The second is the activation of complements and migration of polymorphonuclear leukocytes (PMNs) with some monocytes from the blood vessels into the inflamed tissues or organs. Within the framework of a protective response to the acute reaction, having achieved its purpose, then wanes and the surrounding tissues return to normal. If an initial stimulus is not rapidly removed, chronic inflammation can develop and damage host tissues, possibly due to phagocytosis by PMNs during the initial acute response, follow by loss of function or deformity of the organ.

Reprint request : Limpanichkul S, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 24, 1989.

การอักเสบ เป็นปฏิกิริยาของสิ่งมีชีวิต ต่อภัยอันตรายต่าง ๆ เพื่อที่จะป้องกัน ทำลายหรือจำกัดขอบเขตของภัยอันตรายนั้นลงไม่ให้ลุกลามต่อไป ซึ่งผลจากการอักเสบจะทำให้บริเวณนั้นเกิดอาการ (Symptoms) 4 ประการคือ ปวด (pain), บวม (swelling), แดง (redness) และร้อน (heat)

ซึ่งความรุนแรงของการเกิดอักเสบ ขึ้นอยู่กับชนิดของตัวกระตุ้นที่มากกระทำต่อเนื้อเยื่อให้บาดเจ็บ และความสามารถของร่างกายที่จะต่อสู้กับสิ่งนั้น ถ้าปฏิกิริยาการอักเสบเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และรุนแรง เรียกรวมการอักเสบตอนนี้ว่าการอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Inflammation) ถ้าการอักเสบยังคงดำเนินต่อไป อาจเป็นเดือนหรือเป็นปีเพื่อที่ร่างกายจะสามารถกำจัดเอาตัวกระตุ้นต่าง ๆ ออกให้หมด

ผลที่ตามมา อาจทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะบริเวณนั้น เกิดความเสียหายหรือพิการหรือเป็นแผลเป็น เรียกรวมการอักเสบตอนนี้ว่าการอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic Inflammation)

สิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดการอักเสบ มีอยู่หลายสาเหตุด้วยกันคือ⁽¹⁾

1. Mechanical Stimulus เช่น การเกิดการกระทบกระเทือน (Trauma)
2. Chemical Stimulus ได้แก่สารเคมีต่าง ๆ ยา หรือ Toxin
3. Infection Stimulus ได้แก่เชื้อโรค หรือ microorganisms ต่าง ๆ เช่น แบคทีเรีย ไวรัส รา หรือพาราไซต์ต่าง ๆ

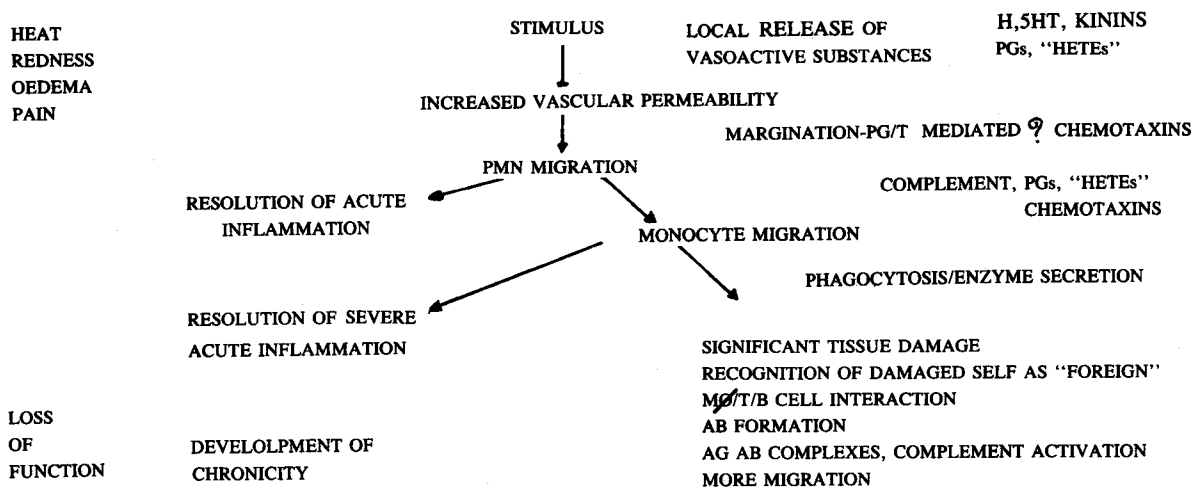


Figure 1. Schematic representation of the inflammatory process. Of note are the differentiation between acute inflammation and development of chronicity, with their differing symptoms, and the differences in underlying pathophysiology, PMN, polymorphonucleocyte; PG, prostaglandin; H, histamine; 5HT, 5-hydroxytryptamine; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; Tx, thromboxane; AB, antibody; Mφ, macrophage; AG, antigen.

ในกระบวนการเกิดการอักเสบ พบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของ microvasculature และ Chemical mediators ต่าง ๆ โดยที่เมื่อร่างกายได้รับตัวกระตุ้นต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้ว จะเกิดการเปลี่ยนแปลงซึ่งจะกล่าวรายละเอียดดังนี้

1. การอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Inflammation)

เริ่มแรกเมื่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น ๆ ได้รับอันตราย เส้นเลือดฝอย (arteriolar vessels) บริเวณที่มีการอักเสบจะมี

การตอบสนองโดยการหดตัวเป็นระยะเวลาสั้น ๆ (2-3 วินาที) ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นดูขรุขระชั่วขณะหนึ่ง หลังจากนั้น Precapillary sphincters จะเปิดเต็มที่ เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Vasodilation) พวก endothelial cells ที่อยู่ที่ผนังหลอดเลือดจะหดตัว โดยเฉพาะบริเวณ postcapillary venules⁽²⁾ เป็นผลให้น้ำรวมทั้ง plasma proteins ต่าง ๆ สามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือด capillary & venules เข้าไปสู่ interstitial tissue ได้มากขึ้น (increase vascular permeability)⁽³⁾

ตามปกติแล้ว Endothelial cells ที่ผนังหลอดเลือดจะอยู่ชิดกันเรียกว่า Tight Junction or Zonula Occludens การหดตัวของ endothelial cells ทำให้เกิดช่องว่าง (gap) ขึ้นระหว่างเซลล์ พวก macromolecules ต่าง ๆ ใน plasma จึงสามารถหลุดรอดผ่านผนังหลอดเลือดเข้าสู่ interstitial tissue ได้ ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นของสารพวกที่เป็นสื่อทางเคมี (Chemical mediators)

จากการศึกษาของ Spector and Willoughby (1957) พบว่า เมื่อมี injury ของหลอดเลือดและทำให้ mast cell ที่เกาะอยู่ตามผนังหลอดเลือดแตกจะหลั่งสารเคมีชื่อ Histamine⁽⁴⁾ ออกมาเป็นตัวแรก ยังมี Mediators ตัวอื่น ๆ ที่มีผลต่อ vascular permeability เช่น 5-Hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin, kinins, prostaglandins (PGs) and hydroxyeicosatetraenoic acid (HETEs) (รูปที่ 1)

เมื่อหลอดเลือดมี permeability เพิ่มมากขึ้น พวก polymorphonuclear leukocytes (PMN_s) รวมทั้ง fibrinogen จะซึมผ่านผนังหลอดเลือด โดยมีสารทางเคมีที่เป็นสื่อดึงดูด (Chemoattractant) ให้เม็ดเลือดขาวพวก PMN_s ให้เคลื่อนที่มายู่ที่ขอบผนังเส้นเลือด (Margination) ได้แก่ PGs และ Thromboxane (Tx) แต่ยังมี การคัดค้านกันอยู่ ซึ่งนักวิทยาศาสตร์บางคนเชื่อว่า Chemoattractant อาจเป็นพวก Proteins หรือสารพวก peptides⁽⁵⁾

ต่อมาเม็ดเลือดขาว พวก PMN_s จะเคลื่อนที่เข้าสู่ tissues โดยการ Migration เมื่อ PMN migration ได้ระยะหนึ่งแล้ว จะตามด้วย Monocyte Migration ซึ่งเซลล์ Monocyte จะมีความสามารถแบ่งตัวให้ใหญ่ขึ้น และมากขึ้น กลายเป็นเซลล์ macrophage ซึ่งเป็นเซลล์ เม็ดเลือดขาว ที่มีความสามารถในการ Phagocytosis สิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคต่าง ๆ ได้มากกว่า เม็ดเลือดขาวชนิด PMN_s ถึง 10 เท่า⁽⁶⁾ ซึ่งในขั้นตอนนี้ การอักเสบจะเพิ่มความรุนแรงมากขึ้น ด้วย (รูปที่ 1)

ถ้ากลไกการตอบสนอง ต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่ร่างกาย บริเวณเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้น ๆ เป็นไปตามปกติ ร่างกายสามารถต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาทำอันตรายเหล่านั้นได้ การอักเสบแบบเฉียบพลันก็จะหายและกลับคืนสู่สภาพปกติได้ แต่ผลเสียสำคัญของกระบวนการเกิดการอักเสบ จะเห็นได้ชัดเมื่อกระบวนการเกิดการอักเสบได้ดำเนินต่อไปสู่การอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic Inflammation) ผลจากการอักเสบแบบเรื้อรัง อาจทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อ (เป็นแผลเป็น) หรืออวัยวะของร่างกาย เช่น กระดูกหรือข้อต่อต่าง ๆ เช่นในโรค Rheumatoid arthritis เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Autoimmune disease) โดย Ab (Rheumatoid factor) จะรวมตัวกับ Ag (Immunoglobulin molecule) และมี complement system มา formed complex อีก ผลทำให้เกิดการตกตะกอนของโมเลกุล นาน ๆ เข้าจะมีการสะสมของโมเลกุลเหล่านี้ ที่ synovial space และเกิดการกระตุ้นให้มีการทำงานของพวก เม็ดเลือดขาว (Leukocytes) เข้ามายังบริเวณข้อต่อหรือกระดูกนี้เพื่อทำการ Phagocytosis สิ่งแปลกปลอม (Complex) ซึ่งในการ Phagocytosis ของ leukocytes จำเป็นต้องใช้ enzymes ชื่อ lytic enzymes ช่วยในการย่อย ซึ่งกระบวนการนี้เองจะมีผลทำให้เกิดความเสียหาย มีการละลายของ cartilage and bone ถูกทำลาย ในที่สุดก็อาจเกิดความพิการได้⁽⁷⁾

2. การอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic Inflammation)

ในการอักเสบแบบเรื้อรัง เป็นกระบวนการที่เกิดต่อจากการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยโปรตีนบริเวณเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบถูกทำลายอย่างไม่สมบูรณ์ (Incomplete degradation protein) จะเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อไป โดยโปรตีนจะทำหน้าที่เป็น Endogenous Antigen ซึ่งกระตุ้น B-cell ให้สร้าง Antibody ออกมาจำนวนมาก^(8,9) เกิดการรวมตัวของ Antigen และ Antibody เป็น immune complex และไปกระตุ้น Complement System (เป็น Chemoattractant) ตัวที่สำคัญ คือ C5a ให้ดึงดูดเม็ดเลือดขาวมาทำลายสิ่งแปลกปลอมเหล่านี้อีก ขั้นตอนการอักเสบก็จะเกิดวนเวียนอยู่เช่นนี้เรื่อยไป

การศึกษาเกี่ยวกับการอักเสบแบบเรื้อรัง อีกทางหนึ่งก็คือ ปฏิกริยาระหว่าง Macrophage, T and B-cell

interaction โดยที่เซลล์ Macrophage จะสร้างสาร Interleukin 1 (IL1) หรือเรียกว่า Cytokine เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งทำหน้าที่คล้ายตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (Antigenic or Mitogenic stimulant) โดยที่ IL1 จะไปเปลี่ยน Pre-T cell ให้กลายเป็น T-cell และ T-cell นี้จะหลั่งสาร Interleukin 2 (IL2) or T-cell growth factor ออกมาทำให้มีการเจริญและ

เกิดการเปลี่ยนแปลงของ T-cell ไปเป็น T Helper cell ซึ่งมีหน้าที่ควบคุม B-cell ให้ปล่อย Antibody ออกมา

T-Suppressor cell มีหน้าที่ควบคุม T-cell และ B-cell ให้ทำงานตามปกติ และ T Cytotoxic cell มีหน้าที่ทำลาย Target cell ซึ่งเป็น "Self" endogenous Antigen.

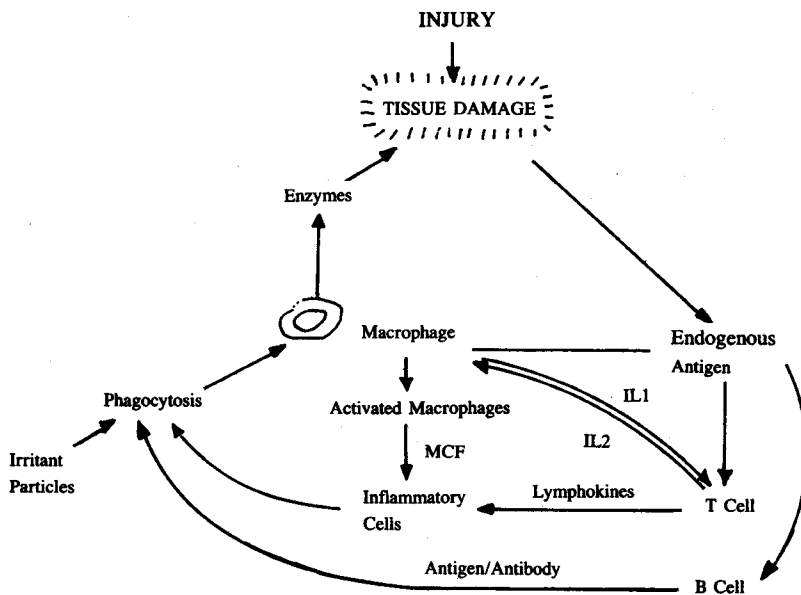


Figure 2. Schematic representation of cell-to-cell interactions in inflammation. The release of hydrolytic enzymes during phagocytosis leads to further tissue damage. MCF, macrophage chemotactic factor; IL, interleukin.

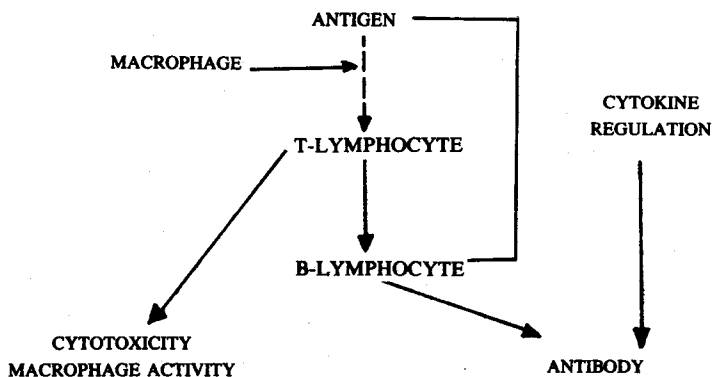


Figure 3. Simplified overview of the immune system.

จากบทบาทและหน้าที่ของ T Cytotoxic cell ทำให้การขจัดสิ่งแปลกปลอมขยายวงกว้างออกไปจนถึงเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบ ๆ ด้วย โดยการทำงานของ hydrolytic enzymes ซึ่ง enzymes นี้สามารถหลั่งออกมาได้จากเซลล์พวก phagocytes ทั้งหลาย เช่น จาก T-leukocytes, macrophages, monocytes และ PMN_s นอกจากนี้ การทำลายเนื้อเยื่อปกติ ยังอาจได้รับการส่งเสริมให้มีการทำลายมากขึ้นอีก จากสารอื่น ๆ เช่น Oxygen breakdown product (Free radical) ซึ่งได้จากการหมอดอายุ และตายลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ การทำลายเนื้อเยื่อยังถูกส่งเสริมได้อีกจากพวก arachidonic acid metabolites ซึ่งได้รับการ

กระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้น จากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ที่มาชุมนุมกันนั่นเอง ผลสุดท้ายคือ การอักเสบยังคงเกิดอยู่ต่อไป และมีอาการเรื้อรัง เรียกว่า Chronic inflammation หากไม่ได้รับการรักษาให้กลับสู่สภาวะปกติ เซลล์เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะบริเวณนั้น อาจได้รับอันตรายจนกระทั่งสูญเสียหน้าที่ในการทำงานได้ในที่สุด

สารที่เป็นสื่อทางเคมีในกระบวนการอักเสบ (Mediators of inflammation)

เริ่มศึกษากันครั้งแรกโดย Dale (1948)⁽¹⁰⁾ รายละเอียดเกี่ยวกับ Mediator ต่าง ๆ ได้สรุปไว้ในรูปที่ 4

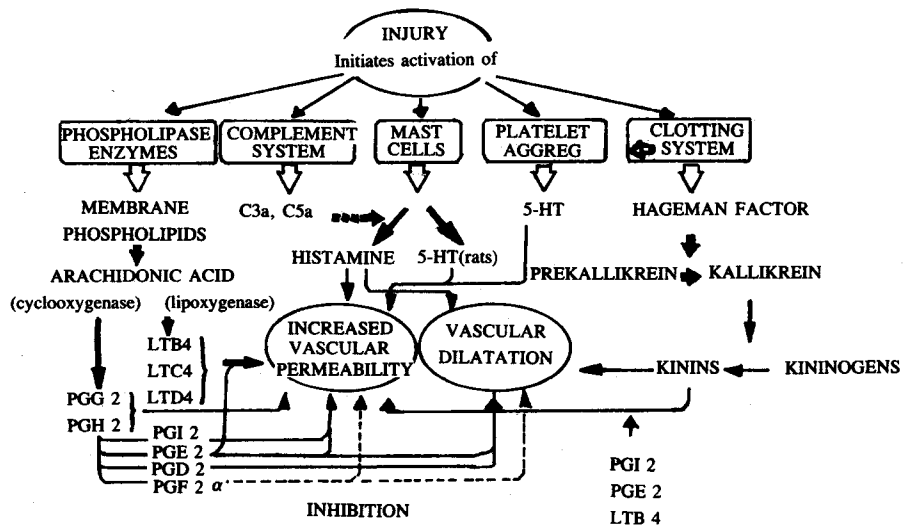


Figure 4. Schematic representation of the interactions between and subsequent effects of inflammatory substances on the vasculature. 5-HT, 5-hydroxytryptamine; PG, prostaglandin; LT, leukotriene.

1. Histamine

Histamine เป็นสารประกอบที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ formed complex กับ Heparin อยู่ใน mast cells, basophils และ platelets บางครั้ง heparin อาจถูกแทนที่ได้โดย Chondroitin และ form เป็น complex กับ histamine การหลั่ง histamine ขึ้นกับ calcium ion ซึ่งจะไปกระตุ้นปฏิกิริยาของ specific Ag-Ab (โดยเฉพาะ IgE) ในขบวนการของการอักเสบ และการหลั่ง histamine ยังอาจขึ้นกับระดับ cAMP และ cGMP ที่อยู่ภายในเซลล์ กล่าวคือ การเพิ่มระดับของ cAMP (นั่นคือ ระดับของ cGMP จะลดลง) จะมีผลทำให้การหลั่ง Histamine ลดลง ในทางกลับกัน ถ้าระดับของ

cAMP ลดลง (ระดับ cGMP จะเพิ่มขึ้น) จะส่งผลให้มีการหลั่งของ Histamine เพิ่มมากขึ้น

บทบาทสำคัญของ Histamine ต่อการอักเสบ คือ ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (Dilation of terminal arterioles) และทำให้หลอดเลือดมีความสามารถในการซึมผ่านของน้ำ และโมเลกุลต่าง ๆ ได้มากขึ้น คือมี Permeability of Postcapillary venules โดยทำให้มีการหดตัวของ Endothelial cells ของผนังหลอดเลือด

2. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)

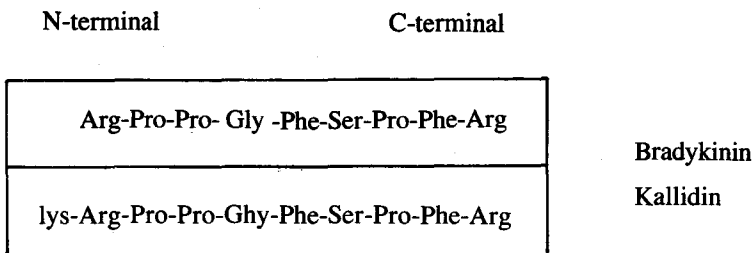
ในสัตว์พวก rodents, 5-HT หลั่งออกมาจาก

platelets, mast cells & basophils มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและมี permeability เพิ่มมากขึ้น แม้ว่า 5-HT จะมีฤทธิ์ในการเพิ่ม permeability ได้มากกว่า Histamine แต่พบว่าในคน 5-HT มีส่วนเกี่ยวข้องในการอักเสบแบบเฉียบพลันบ้างเล็กน้อย อาจเป็นเพราะมีสารนี้เพียงเล็กน้อย

ในคน⁽¹¹⁾

3. Kinin

เป็นสารพวก straight chain polypeptides ที่สำคัญในคนมีอยู่ 2 ชนิด คือ Bradykinin และ lysyl bradykinin (Kallidin)



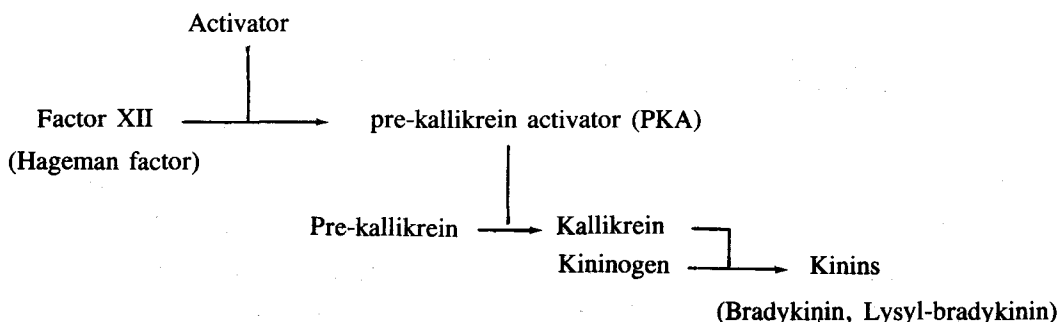
* แผนภาพแสดงโครงสร้างของ Bradykinin & Kallidin

Kinin ปกติจะพบอยู่ในเลือด (plasma) ในสภาพของ inactive precursors เรียกว่า Kininogen (alpha-2 globulin) ซึ่งจะต้องอาศัยเอนไซม์ Kininogenase มาย่อยเสียก่อน, Kininogenase ที่สำคัญ ในคนได้แก่ Kallikrein มีอยู่หลายชนิด แล้วแต่ว่าจะมาจากอวัยวะใด เช่น จากตับอ่อน ต่อม้ำลาย เม็ดเลือดขาว หรือพลาสมา

Kallikrein จากตับอ่อนจะย่อย Kininogen ได้ lysyl bradykinin แต่ถ้ามาจากพลาสมาจะได้ Bradykinin, Kallikrein ในพลาสมา ปกติแล้วจะอยู่ในสภาพของ Pre-

kallikrein ซึ่งจะต้องถูกกระตุ้นเสียก่อน

เมื่อร่างกายได้รับบาดเจ็บ ผิวหนัง หรือ เนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งผนังหลอดเลือดที่ถูกทำลายจะมี ส่วนไปกระตุ้น factor XII (Hageman factor) ในเลือดที่ตกตะกอน (Blood clotting) ให้หลัง Prekallikrein activater (PKA) ออกมา PKA จะเปลี่ยน pre-kallikrein ให้เป็น kallikrein; Kallikrein นอกจากจะถูกกระตุ้นผ่านทาง Hageman factor แล้ว ยังสามารถถูกกระตุ้นโดย antigen-antibody complexes ได้อีกด้วย⁽¹²⁾



* แผนภาพแสดงที่มาของสารใน “The kinin System” ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ Clotting factor XII (Hageman factor)

Bradykinin & Lysyl bradykinin เป็น Inflammatory agents ซึ่งมี potency สูงมากในการทำให้เกิด Dilatation และเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด เร่ง migration ของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ และเป็นตัว

กระตุ้นให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด การออกฤทธิ์ของมันมีเพียงชั่วคราว เนื่องจากมันถูกทำลายให้หมดฤทธิ์ อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ Kininases ในพลาสมา และเนื้อเยื่อต่าง ๆ

4. Prostaglandins (PGs)

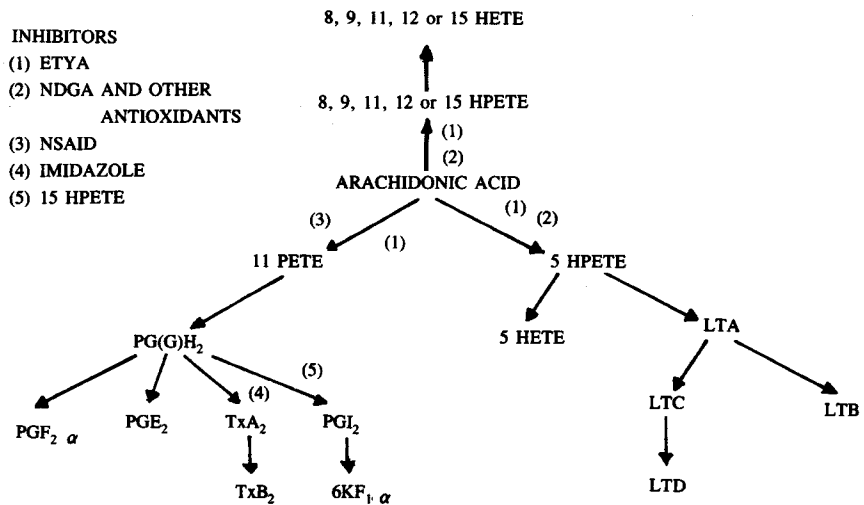


Figure 5. Diagrammatic representation of the biotransformation of arachidonic acid and of compounds that inhibit various elements of this process. Sites of inhibition are indicated as (1) through (5); the compounds listed beside these numbers in the key have been shown to inhibit synthesis and/or release of products formed via these pathways, ETYA, eicosatetraynoic acid; NDGA, nordihydroguaretic acid; HPETE, hydroperoxyeicosatrienoic acid; PG, prostaglandin; Tx, thromboxane; KF, 6-keto PGF 1 LT, leukotriene.

ที่สำคัญที่สุดคือ PGE2 ซึ่งทำให้เกิด vascular permeability and vascular dilatation เพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 4) Potency ของ PGE2 สูงพอ ๆ กับ Kinins และสามารถ

กระตุ้น pain receptors ได้ด้วยเช่นกัน

5. Leukotrienes and Hydroxy Arachidonic Acid Products

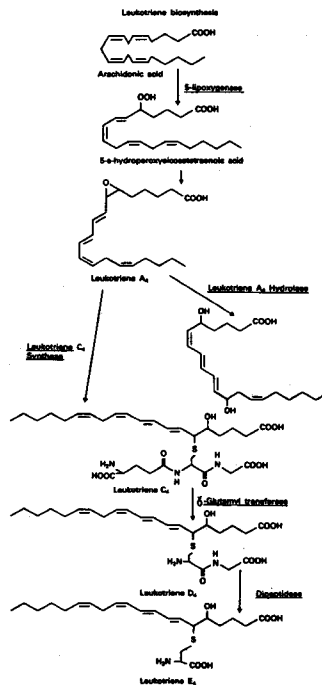


Figure 6. Leukotriene biosynthesis.

ในเซลล์เม็ดเลือดขาว **arachidonic acid** จะถูกเปลี่ยนเป็น 5-HPETE และนำไปสร้าง Leukotriene ตามรูปที่ 6

บทบาทที่แน่นอนของ Leukotrienes ต่อการเกิดการอักเสบยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่า LTB₄ เป็น Chemotactic agent ที่มี potency สูง และยังกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด คือ เพิ่ม permeability ที่ผิวหนังของ guinea pigs, hamster ได้ด้วย⁽¹³⁾

6. Platelet-Activating Factor (PAF)

มีรายงานว่า การใช้ PAF ฉีดกระตุ้น ทำให้ผู้เข้าหนูขาวเกิดอาการบวมและปวดได้ PAF (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine) เป็นสารที่หลั่งจาก Basophils และสามารถพบได้ที่ renal medulla ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด พบว่า PAF เป็น mediators ตัวหนึ่งในการอักเสบแบบเฉียบพลัน เป็น Chemotaxis ของ PMN_s ทำให้ PMN_s มารวมกลุ่มที่บริเวณ injured tissues และหลัง lysosomal enzymes ออกมา และยังเพิ่มการซึมผ่านของโปรตีนต่าง ๆ จากหลอดเลือดด้วย ทำให้การอักเสบ ทวีความรุนแรงยิ่งขึ้น

7. Cytokines

ธรรมชาติของ Cytokines เป็นโปรตีน ที่สร้างจากเซลล์พวก Mononuclear phagocytes, Cytokines มีหลายชนิด Interleukin-1 (IL1) เป็น Cytokines ตัวหนึ่งที่สำคัญ มีบทบาทเกี่ยวกับ Proliferation & Differentiation ของเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำหน้าที่กระตุ้น macrophage ให้เจริญกลายเป็น T-cell และ B-cell ในที่สุด พบว่าพวก endothelial cells สามารถสร้าง IL1 และ IL1 ที่ติดอยู่กับเซลล์ จะทำให้เซลล์นั้นกลายเป็น antigen ซึ่ง IL1 จะเป็น Chemotaxis กระตุ้น T และ B cell ให้มายังบริเวณ injured tissues มากขึ้น ผลคือทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังได้ในที่สุด

8. Complement

เป็นโปรตีนในซีรัมซึ่งสามารถถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ โดย immune reaction C₃, C_{5a} ที่เกิดจากการกระตุ้น complement จะมีคุณสมบัติในการเพิ่ม vascular permeability ซึ่งสารทั้ง 2 ตัวนี้ เราเรียกว่า Anaphylatoxins เนื่องจากมีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในปฏิกิริยา Anaphylatoxins ในปี 1973⁽¹⁴⁾ Willoughby ได้พบว่า complement fraction ซึ่งเกิดจากการย่อยโปรตีนใน Complement System จะหลังสารพวก vasoactive

fraction ซึ่งจะไปกระตุ้น chemical mediators อื่น ๆ แต่ปัจจุบันนี้ได้มีการคัดค้านข้อความดังกล่าวเนื่องจากพบว่าในกรณีที่ complement ขาดหายไป จะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในบริเวณที่มีการอักเสบแบบเฉียบพลัน

9. Hydrolytic enzymes

Hydrolytic enzymes หลั่งออกมาจาก intracellular vacuoles (lysosomes) ขณะที่เกิด Phagocytosis สามารถแบ่ง enzymes เป็น 2 Class คือ

1. enzymes ออกฤทธิ์ที่ pH 3-5 และสภาพปกติจะเก็บอยู่ใน lysosomes อยู่ในรูปของ secondary phagosomes, enzymes จะไม่ active เมื่ออยู่ใน cell นอกจากจะมี cell หรือ tissues ที่ตายแล้ว จะกระตุ้นให้ enzymes หลั่งออกมาได้ ซึ่งปฏิกิริยานี้ จะอยู่ในความควบคุมของ enzymes inhibitors ทั้งที่อยู่ใน tissues และ ในพลาสมา

2. enzymes ออกฤทธิ์ที่ pH เป็นกลาง และสภาพปกติจะเก็บอยู่ใน cell organelles การออกฤทธิ์ของ enzymes จะออกฤทธิ์ร่วมกับ enzymes ต่าง ๆ ที่ชอบ pH กลาง เช่นเดียวกัน เช่น enzymes ใน tissue fluid, collagenase, elastase เป็นผลให้การทำลายเนื้อเยื่อตลอดจน กระดูกอ่อน (cartilage) เพิ่มความรุนแรงขึ้นได้ เช่นในโรค Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis.

10. Products from Molecular of Oxygen

พบว่าพวก Superoxide ต่าง ๆ เช่น hydroxyl radicals, singlet oxygen และ hydrogen peroxide เป็นสารทางชีวเคมีที่มีผลต่อการทำลายเนื้อเยื่ออย่างเห็นได้ชัดเจนใน in vitro แต่ใน in vivo ยังไม่ชัดเจน⁽¹⁵⁾

เชื่อว่าพวก Free radicals เหล่านี้มีผลต่อการทำงานของ DNA โดยการไปทำลายคู่ของ DNA หรือไปเปลี่ยนแปลงเบส หรือ โมเลกุลของน้ำตาลที่สายของ DNA ทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น radicals เป็น mediators ที่สำคัญในขบวนการอักเสบ โดยการกระตุ้นให้มีการแตกของเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีการหลั่งของ enzymes ภายในเซลล์ออกมา นอกจากนั้น พวก Free radicals ยังมีส่วนสำคัญในการสร้าง PGs ซึ่งเป็น Mediators ที่สำคัญตัวหนึ่งในขบวนการอักเสบด้วยเช่นกัน

Mediators ชนิดต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว มีความสำคัญเกี่ยวข้องในขบวนการอักเสบ Mediators แต่ละชนิด มีบทบาทและหน้าที่แตกต่างกันไป ขึ้นกับระยะเวลาของการ

อักเสบด้วย ได้มีการศึกษาค้นคว้ากันมากเกี่ยวกับ Mediators ทั้ง in vitro และ in vivo และได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

Table 1. Some Substances Released or Activated During the Inflammatory Process and Their Putative Roles*.⁽¹⁾

Substance	Proposed Pathophysiologic Role	Type of Inflammation
Histamine	Increased vascular permeability Triple response ?Cyclic adenosine monophosphate (AMP)	Acute, transient
5-Hydroxytryptamine (5HT)	Increased vascular permeability (species dependent) Gastrointestinal inflammation (?)	Acute, transient
Kinins	Increased vascular permeability Pain	Acute, experimental
Prostaglandins PGE ₂	Vasodilatation Pain and vascular change Amplification Elevation of cyclic AMP Increased enzyme secretion	Acute
PGF _{2a}	Vasoconstriction Reduction of permeability Elevation of cyclic guanosine monophosphate (GMP)	Acute
PGI ₂	Vasodilatation Reduction in adherence of platelets and cells	Acute
Thromboxane A ₂ (Tx) A ₂	Increased in adherence of platelets and cells	Acute and possible Chronic
Leukotriene (LT) B ₄	Chemoattractant Increased vascular permeability	Acute
Platelet activating factor (PAF)	Aggregation of platelets Chemoattraction Increased enzyme secretion Initiation of free radical release	Acute
Interleukin (IL) 1	Cell growth, cell differentiation, fever, chondrocyte activation (?)	Chronic
IL ₂	Cell differentiation	Chronic
Migration inhibition factor (MIF), interferons, osteoclast activating factor (OAF)	Cell function, movement	Acute
Complement components	Vascular permeability Chemoattraction Immune adherence Leukocytosis, cell lysis	Acute and chronic

* The majority of the substances are involved in acute inflammation, probably as modulators.

สรุป

การอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายมีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมไม่ให้สารอันตรายที่เป็นตัวกระตุ้นให้มีการทำลายเนื้อเยื่อ แพร่กระจายไปยังบริเวณอื่น ๆ ของร่างกายโดยการกำจัดสารอันตรายนั้น และซ่อมแซม เนื้อเยื่อที่ถูกทำลายให้กลับคืนสู่สภาพปกติสามารถทำหน้าที่ได้คงเดิม แต่ถ้ากลไกการควบคุมการอักเสบของร่างกายบกพร่อง ทำให้การอักเสบเกิดมากขึ้นเกินพอดี ขบวนการอักเสบนั้นจะกลับกลายเป็นอันตรายต่อร่างกายได้ เกิดผลเสียต่อร่างกาย ถ้าการอักเสบเกิดขึ้นที่อวัยวะสำคัญ ก็จะเป็นอันตรายมากยิ่งขึ้น เกิดเป็นการอักเสบแบบเรื้อรัง จนอาจทำให้อวัยวะนั้น ๆ เสีย

อ้างอิง

1. Lombardino JG. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Department of Medicinal Chemistry, central Research Division. Groton, Connecticut : Pfizer, 1985. 75
2. Braverman IM. The Role of Blood vessels and Lymphatics in cutaneous inflammatory process : an overview. Br J Dermatol 1983; 109 Suppl 25 : 89
3. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability : an electron microscopic study. J Biophys Biochem Cytol 1961 Dec 11 : 571-605
4. Spector WG, Willoughby DA. Histamine and 5-Hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy. J Pathol Bacteriol 1957 Jul; 74(1) : 57-66
5. Damerau B, Grunefeld E, Vogt W. Aggregation of leukocytes induced by the complement-derived peptides C3a and C5a and by three synthetic formyl-methionyl peptides. Int Arch Allerg Appl Immunol 1980; 63(2) : 159-69
6. Spector WG, Walters MNI, Willoughby DA. The origin the mononuclear cells in inflammatory exudates induced by fibrinogen. J Pathol Bacteriol 1965 Jul; 90(1) : 181-92
7. Christopher JC. Prostaglandin and leukotriene biosynthesis and action. In : Glaxo Group Research UK : Molecular Mechanisms of Drug Action. London : Taylor & Francis. 1988. 99
8. Dumonde DC, Glym LE. The production of arthritis in rabbits by and immunological reaction to fibrin. Br J Exp Pathol 1962 Aug; 43 : 373-83
9. Willoughby DA, Ryan GB. Evidence for a possible endogenous antigen in chronic inflammation. J Pathol 1970 Jul, 101 : 233-9
10. Dale H. Antihistamine substances. Br Med J 1948 Aug 7; 2 : 281-83
11. Lichtenstein LM, Margolis s. Histamine release in vitro : inhibition by catecholamines and methylxanthines. Science 1968 Aug 30; 161 : 902-3
12. วิไลลักษณ์ อิมอุดม, ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา, บรรณาธิการ. การอักเสบ ใน : การอักเสบ ยาต้านการอักเสบโรคเกาต์ ยารักษาโรคเกาต์ การแพ้ฮีสตามีน ยาต้านฮีสตามีน. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์, 2524.
13. Dahlen SE, Bjork J, Hedquist P, Arfors RT, Hamnerstrom S. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules : in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. Proc Natl Acad Sci (USA) 1981 Jun; 78(6) : 3887-91
14. Willoughby DA, Zweifach BW, Grant L, Clusky McClusky RT, eds, The Inflammatory Process. New York : Academic Press, 1973. 303
15. Salin ML, McCord JM. Free radicals and inflammation. Protection of phagocytosine leukocytes by superoxide dismutase. J Clin Invest 1975 Nov; 56(5) : 1319-23

หน้าที่ในการทำงานได้ เมื่อได้ทราบสาเหตุ, กลไกการเกิด และการดำเนินไปของขบวนการอักเสบอย่างนี้แล้ว จะเป็นแนวทางชี้แนะได้ดี ในการเลือกใช้ยาต้านการอักเสบให้เหมาะสมกับโรคของผู้ป่วย และมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น แม้ว่ายาต้านการอักเสบหลายตัวที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน จะให้ผลในการรักษา และระงับการอักเสบได้ดีก็ตาม แต่ผลเสียของยาที่ตามมามีมากเช่นเดียวกัน ดังนั้นยังคงมีการศึกษาค้นคว้า วิจัยกันต่อไปเพื่อที่จะได้ยาใหม่ที่ดี มีประสิทธิภาพ เกิดประโยชน์ในการรักษามากยิ่งขึ้น