

การเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว



นางสาว ณัฐนิช ลิ้มปิสุข

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

OSTEOPOROSIS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS WITH LONG TERM ANTIPILEPTIC DRUGS  
THERAPY



Miss Nattanit Limpisook

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว
โดย	นางสาว ณัฐนิช ลิ้มปิสุข
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยชน โฉวเจริญกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)      คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัครวานนท์)      ประธานกรรมการ

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยชน โฉวเจริญกุล)      อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)      อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....  
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)      กรรมการ

.....  
(รองศาสตราจารย์ ดร. จุฬามณี สุทธิสีสังข์)      กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

ณัฐนิช ลิ้มปิสุข : การเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว (OSTEOPOROSIS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS WITH LONG TERM ANTIEPILEPTIC DRUGS THERAPY) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ.นพ.ชัยชน โลว์เจริญกุล, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : รศ.นพ.สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร 120 หน้า.

ที่มา ปัจจุบันนี้มีข้อมูลมากขึ้นที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุนมากกว่าคนปกติ ซึ่งเป็นความเสี่ยงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสกระดูกหักมากขึ้น และยังมีข้อมูลจากต่างประเทศเกี่ยวกับการใช้ยากันชักชนิดต่างๆ ว่าอาจทำให้มวลกระดูกลดลง แต่ข้อมูลในประเทศไทยยังมีจำกัด

วิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ในผู้ป่วยโรคลมชักไทยทั้งหมด 351 ราย ที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก โดยหาความชุกของการเกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน โดยการวัดมวลกระดูก โดยวิธี dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง กระดูกต้นขา และกระดูกสะโพก และวัดระดับแคลเซียม, ฟอสเฟต, อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส, พาราไธรอยด์ฮอร์โมน และวิตามินดีในเลือด

ผลการศึกษา ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน จำนวน 316 ราย (เพศชาย 149 ราย, เพศหญิง 167 ราย มีอายุระหว่าง 15-54 ปี และผู้ป่วยเพศชายอายุตั้งแต่ 50 ปีและเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน จำนวน 35 ราย (เพศชาย 12 ราย, เพศหญิง 23 ราย) มีอายุระหว่าง 39-76 ปี พบความชุกของการมีความหนาแน่นของกระดูกต่ำในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อย และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน 11.7% โดยที่ดัชนีมวลกาย การมีอายุที่เริ่มชั้นน้อยกว่า 20 ปี ระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมน และระดับวิตามินดี เป็นปัจจัยพยากรณ์ของมวลกระดูกที่น้อยที่สุดของผู้ป่วย ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอายุมาก และเพศหญิงหลังหมดประจำเดือนมีความชุกของการเกิดกระดูกบางและโรคกระดูกพรุนเท่ากับ 62.9% และ 17.1% ตามลำดับ โดยมีดัชนีมวลกายและอายุของผู้ป่วยเป็นปัจจัยพยากรณ์ของมวลกระดูกที่ต่ำที่สุด

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทยก็พบว่ามีผลข้างเคียงต่อกระดูก ผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุน้อยกว่า 20 ปี รวมทั้งผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุมาก ควรได้รับการตรวจคัดกรองเพื่อวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน

# ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....*ณัฐนิช ลิ้มปิสุข*  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....*สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร*  
ปีการศึกษา.....2552.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....*ชัยชน โลว์เจริญกุล*

## 5174774830: MAJOR MEDICINE (NEUROLOGY)

KEYWORD : BONE MINERAL DENSITY, OSTEOPOROSIS, ANTIEPILEPTIC DRUGS

NATTANIT LIMPISOOK : OSTEOPOROSIS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS WITH LONG TERM ANTIEPILEPTIC DRUGS THERAPY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. CHAICHON LOCHARERNKUL M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC.PROF. SOMPONGSE SUWANWALAIKORN, M.D., 120 pp.

Background – Currently, there are substantial evidence that show the higher prevalence of osteopenia and osteoporosis in epileptic patients. Osteoporosis increases the risk of fracture in these patients. Also, there is more evidence of antiepileptic drugs which associated with bone mass reduction from Western and some Asian countries. However, the information is limited in Thai epileptic patients.

Methods – This study was a cross-sectional descriptive study which included 351 ambulatory epileptic patients. The prevalence of osteopenia and osteoporosis was evaluated by bone mineral density (BMD) measurement using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine, femoral neck and total hip. Blood chemistry was obtained for calcium, phosphate, alkaline phosphatase, intact parathyroid hormone (iPTH) and 25-OHD measurement.

Results – Subjects were 316 young adults (149/316 males <50 years and 167/316 premenopausal females) age 15-54 years, and 35 males ≥50 years (12/35) and postmenopausal females (23/35) age 39-76 years. The prevalence of lower than expected BMD in young adult was 11.7%. The patient's BMI, age at the onset of epilepsy younger than 20 years, iPTH level and 25-OHD level were the predictors of the minimal Z-score. The prevalence of osteopenia and osteoporosis were 62.9% and 17.1% in males ≥ 50 years and postmenopausal females, respectively. The patient's BMI and their age were the predictors of the minimal T-score in this group.

Conclusion - Thai epileptic patients also carry higher risk for adverse effect on bone. The high risk patients especially ones with younger age at the onset as well as elderly patients should be screened for osteoporosis.



Department :.....Medicine.....Student's Signature..... *Nattani Limpisook*

Field of Study :.....Medicine.....Advisor's Signature..... *Assoc. Prof. Chaichon Locharernkul*

Academic Year :.....2009.....Co-Advisor's Signature..... *Assoc. Prof. Sompongse Suwanwalai Korn*

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย  
หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รศ. นพ. ชัยชน โลว์เจริญกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
2. รศ. นพ. สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
3. ผศ. นพ. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น
4. รศ. ดร. จุฑามณี สุทธิสีสังข์ ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็น

หน่วยโรคต่อมไร้ท่อ ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อ. นพ. ธิติ สันบุญ , คุณศศิวิมลจิตต์ ปสาทรัตน์, คุณวัชรระ ศิริสุวรรณ และ คุณณัฐธิดา ห่วงงาม

ฝ่ายโภชนาวิทยาและโภชนบำบัด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คุณกุลวดี บุญยะทรัพย์ากร, คุณมาลี ประเสริฐเจริญสุข และ คุณไสว สุวรรณรัตน์

ห้องปฏิบัติการ ตึก ภปร.

ห้องบัตรตึก ภปร.

คุณ ชัชฎา พักเย็นใจ

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนกการเงิน ตึก ภปร.

ผู้ป่วยโรคลมชักที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	3
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4. สมมติฐาน.....	4
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6. ขอบเขตการวิจัย.....	6
1.7. ข้อจำกัดของการวิจัย.....	6
1.8. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
1.9. วิธีดำเนินการวิจัย.....	7
1.10 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	75
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	80
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	93

รายการอ้างอิง.....	101
ภาคผนวก.....	110
ภาคผนวก ก.....	111
ภาคผนวก ข.....	116
ภาคผนวก ค.....	118
ภาคผนวก ง.....	119
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	120



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดง Markers of bone turnover.....	23
ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของ Secondary osteoporosis.....	51
ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการวัดความหนาแน่นของกระดูก กับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก.....	60
ตารางที่ 4 แสดงคำนิยามขององค์การอนามัยโลก ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง ในผู้หญิงผิวขาว.....	62
ตารางที่ 5 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและภาวะกระดูกบาง ในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือนและผู้ชายอายุน้อยกว่า 50 ปี (ISCD).....	64
ตารางที่ 6 แสดงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชัก.....	65
ตารางที่ 7 แสดงผลของยากันชักต่อ drug-metabolizing enzyme systems.....	66
ตารางที่ 8 แสดงอัตราส่วนของการมี BMD ปกติ, osteopenia และ osteoporosis ในผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม.....	72
ตารางที่ 9 แสดงกลไกการเกิดกระดูกพรุนจากยากันชักชนิดต่างๆ.....	73
ตารางที่ 10 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	81
ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD (Z-score) ของผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และค่าเฉลี่ยของ BMD (T-score) ในผู้ป่วยเพศชายตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) แยกตามตำแหน่งที่วัด.....	82

ตารางที่ 12 แสดงความชุกของการมีมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยหญิงก่อนหมดประจำเดือน และผู้ชายอายุน้อยกว่า 50 ปี (กลุ่มที่ 1).....	82
ตารางที่ 13 แสดงความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบาง ในผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือนและผู้ชายอายุมากกว่า 50 ปี (กลุ่มที่ 2).....	83
ตารางที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยของปัจจัยทั่วไป และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชัก ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี กับผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) ที่มีมวลกระดูกอยู่ในค่าเฉลี่ยของคนปกติ และต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนปกติ .....	84
ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยของปัจจัยทั่วไป และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชัก ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี กับผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) ที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยว่าปกติ กระดูกบาง หรือเป็นโรคกระดูกพรุน .....	84
ตารางที่ 16 แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) ที่มีอายุที่เริ่มชักในช่วงอายุต่างๆ.....	85
ตารางที่ 17 แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) ที่มีอายุที่เริ่มชักในช่วงอายุต่างๆ.....	86
ตารางที่ 18 แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ monotherapy และ polytherapy.....	87
ตารางที่ 19 แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่เคยได้ยากันชักแบบ EIAED หรือ NEIAED.....	87
ตารางที่ 20 แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้ยากันชักแบบ EIAED หรือ NEIAED ในช่วง 1 ปี .....	88
ตารางที่ 21 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ .....	88
ตารางที่ 22 แสดงค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH ในแต่ละช่วง.....	89

ตารางที่ 23 แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ.....90

ตารางที่ 24 แสดงความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชัก.....90

ตารางที่ 25 แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ.....91

ตารางที่ 26 แสดงระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อน  
หมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงหลังหมดประจำ  
เดือน (กลุ่มที่ 2) โดยแบ่งเป็นกลุ่มตามการได้รับยากันชักชนิด EIAED และ NEIAED.....91

ตารางที่ 27 แสดงค่า Parital R<sup>2</sup> และ p-value ของปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการพยากรณ์ค่า Z-score  
ที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และค่า  
T-score ที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน  
(กลุ่มที่ 2).....92

## สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงภาพตัดขวางของกระดูก tibia ซึ่งเป็น long bone.....	10
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของกระดูก cortical bone และ trabecular bone.....	11
รูปที่ 3 แสดง Collagen type I โครงสร้างของ collagen fiber และ fibril และแสดงตำแหน่งของ pores และ hole zones.....	14
รูปที่ 4 แสดงการสร้าง mature osteoclast.....	18
รูปที่ 5 แสดง collagen-related markers ของ bone turnover.....	24
รูปที่ 6 แสดงปัจจัยที่กำหนดความแข็งแรงของกระดูก.....	25
รูปที่ 7 แสดงปริมาณและหน้าที่ของแคลเซียมและฟอสเฟตภายนอกเซลล์และภายในเซลล์.....	29
รูปที่ 8 แสดง Parathyroid-calcium feedback loop.....	32
รูปที่ 9 แสดงกระบวนการภายในเซลล์ของ pre-proparathyroid hormone (pre-pro –PTH).....	33
รูปที่ 10 แสดงการหลั่ง PTH จากต่อมพาราไธรอยด์ของวัว ที่ถูกกระตุ้นโดยระดับแคลเซียมในเลือดที่ระดับแตกต่างกัน.....	34
รูปที่ 11 แสดงการกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ osteoclast โดย osteoblast.....	42
รูปที่ 12 แสดงโครงสร้างของ vitamin D precursor และวิตามินดี.....	44
รูปที่ 13 แสดงการสร้างวิตามินดี 3.....	45
รูปที่ 14 1,25(OH) <sub>2</sub> D ถูกสร้างขึ้นที่ใด.....	47
รูปที่ 15 แสดงการกระจายของ BMD ในผู้หญิงปกติ ที่มีอายุ 30-40 ปี.....	58
รูปที่ 16 กราฟแสดงระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ...89	

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BMD	Bone mineral density
PTH	Parathyroid hormone
25(OH)D <sub>3</sub>	25-hydroxyvitamin D 3
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25-dihydroxy vitamin D3
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
CBZ	Carbamazepine
VPA	Valproic acid
LTG	Lamotrigine
LVT	Levetiracetam
TPM	Topiramate
OXC	Oxcarbazepine
GBP	Gabapentin
PGN	Pregabalin

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and Rationale)

โรคกระดูกเป็นโรคเรื้อรังทางระบบประสาทที่พบบ่อย ในการรักษาโรคกระดูก ผู้ป่วยจะต้องกินยากันชักระยะยาวเพื่อควบคุมอาการชัก ปัจจุบันนี้พบว่ามีข้อมูลจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยากันชักระยะยาวมีผลต่อการสูญเสียมวลกระดูก (bone mineral density, BMD) กระดูกเป็นอวัยวะที่เป็นโครงสร้างของร่างกาย และยังมีหน้าที่ในการควบคุมเมตาบอลิซึมของแร่ธาตุต่างๆ เช่น แคลเซียมและฟอสเฟต โดยกระดูกจะมีการสร้างและทำลายอยู่ตลอดเวลา (bone remodeling) โดยอาศัยวิตามินดี, วิตามินเค และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) ในการควบคุมเมตาบอลิซึมของกระดูก

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นโรคที่ผู้ป่วยมี bone mineral density (BMD) ต่ำกว่าปกติ และมีแนวโน้มลดลงเรื่อยๆ จนเป็นสาเหตุของการเกิดกระดูกหักจากอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนมีมากมาย เช่น ผู้สูงอายุ โดยเฉพาะหญิงวัยหมดประจำเดือน ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย (BMI) ต่ำ หรือมีภาวะต่างๆ ที่มีผลต่อมวลกระดูก เช่น โรคไต หรือโรคทางระบบต่อมไร้ท่อต่างๆ และการได้รับยาบางชนิด เช่น corticosteroid เป็นต้น

ยากันชักหลายชนิดมีข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดการลดลงของมวลกระดูก พบว่ายากันชักที่เป็นกลุ่ม enzyme-inducing AED (EIAED) มีหลักฐานที่แสดงว่ามีผลต่อการลดลงของมวลกระดูก (1-4) แต่การศึกษาผลยากันชักแต่ละชนิดในกลุ่มนี้ก็ยังไม่ให้ผลแตกต่างกัน เช่น PHT (5, 6) ซึ่งเป็น enzyme-inducing AED (EIAED) มีข้อมูลว่าทำให้มวลกระดูกลดลง แต่ในขณะที่ CBZ ซึ่งเป็น EIAED เช่นเดียวกัน พบว่าในแต่ละการศึกษาให้ผลแตกต่างกันไป (5, 7-9) และยังพบอีกด้วยว่า VPA ซึ่งไม่ใช่ EIAED ก็ทำให้เกิดการลดลงของมวลกระดูกมากขึ้นเช่นเดียวกัน (10) ดังนั้นข้อมูลในปัจจุบัน

แสดงให้เห็นว่า กลไกที่ยากันชักทำให้เกิดภาวะกระดูกบาง (osteopenia) หรือ ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) น่าจะอธิบายจากหลายกลไก เช่น

ยากลุ่มที่เป็น enzyme-inducer AED ได้แก่ PHT ทำให้เกิดกระดูกบางได้จาก CYP450 enzyme inducer ทำให้มีเมตะบอลิซึมของวิตามินดี ไปเป็น inactive form มากขึ้น ทำให้การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ลดลง ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำลง และระดับ PTH สูงขึ้น ในที่สุดก็จะเกิดการเพิ่มขึ้นของ bone turnover(11) แต่กลไกที่ทำให้เกิดการลดลงของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับ VPA อาจเกิดจากผลของยาต่อเซลล์กระดูกโดยตรง ทำให้มีการทำลายกระดูกมากขึ้น (10) เป็นต้น

ยากันชักที่เป็น new AEDs ซึ่งมีการใช้มากขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบัน มีข้อมูลบางส่วนที่แสดงให้เห็นว่า new AED เช่น LTG ไม่มีผลต่อกระดูก(9) แต่ข้อมูลของยา new AED ชนิดอื่นๆ ก็ยังไม่เพียงพอที่จะสรุปว่า new AEDs มีผลต่อกระดูกหรือไม่

ยากันชักที่ใช้ในประเทศไทยปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ standard AEDs ได้แก่ phenytoin (PHT), phenobarbital(PB) , carbamazepine(CBZ), valproic acid (VPA) และ new AEDs ได้แก่ (gabapentin (GBP), pregabalin(PGB), topiramate(TPM), lamotrigine(LTG), oxcarbazepine(OXC) และ levetiracetam(LVT)

ปัจจุบันมีการศึกษาในต่างประเทศมากมายที่พบว่า ยากันชักมีผลต่อการอัตราการลดลงของ BMD มากกว่าคนทั่วไป(12-16) ทำให้เกิดภาวะกระดูกบาง (osteopenia) และกระดูกพรุน (osteoporosis)(4, 10) และยังทำให้ความเสี่ยง (odd ratio) ต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มเป็น 1.21 เท่าของคนปกติ(17)

การศึกษาเกี่ยวกับผลของยากันชักต่อกระดูกมีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละคน มักได้รับยากันชักหลายชนิด และมีการปรับเปลี่ยนยาอยู่เสมอ จึงทำให้การประเมินผลของยาชนิดใดชนิดหนึ่งต่อกระดูกทำได้ยาก

แม้ว่าต่างประเทศจะให้ความสนใจกับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักเป็นอย่างมาก แต่ในขณะนี้ ประเทศไทยยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักที่กินยากันชักระยะยาว(18, 19) การวิจัยนี้จะนำไปสู่การตระหนักถึงปัญหาเกี่ยวกับการเกิดโรคกระดูก

พฤษภาคม พ.ศ. 2553 เป็นเท่าไร

พจนในผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย เพื่อที่จะวางแนวทางในการพิจารณาตรวจคัดกรองโรคกระดูกพจน และให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

## 1.2 คำถามการวิจัย

### คำถามหลัก (primary research question)

ความชุกของการเกิดโรคกระดูกพจนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในโครงการโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเวลาดั้งแต่เดือน กันยายน พ.ศ. 2552 – เดือน มีนาคม พ.ศ. 2553 เป็นเท่าไร

### คำถามรอง (secondary research question)

1. การกินยากันชักชนิด EIAED มีผลต่อการลดลงของมวลกระดูกไม่เท่ากับการกินยากันชักชนิด NEIAED ใช่หรือไม่
2. ปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคกระดูกพจนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาวมีอะไรบ้าง

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- 1.3.1 ศึกษาความชุกของการเกิดโรคกระดูกพจนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว
- 1.3.2 เปรียบเทียบผลของการกินยากันชักชนิด EIAED และ NEIAED ต่อการลดลงของมวลกระดูก
- 1.3.3 หาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคลมชักที่กินยากันชักระยะยาว เช่น อายุ เพศ ชนิดของยากันชัก ระยะเวลาที่กินยากันชัก



#### 1.4. สมมติฐาน (Hypothesis)

คำถามหลัก    ไม่มีสมมติฐาน

คำถามรอง

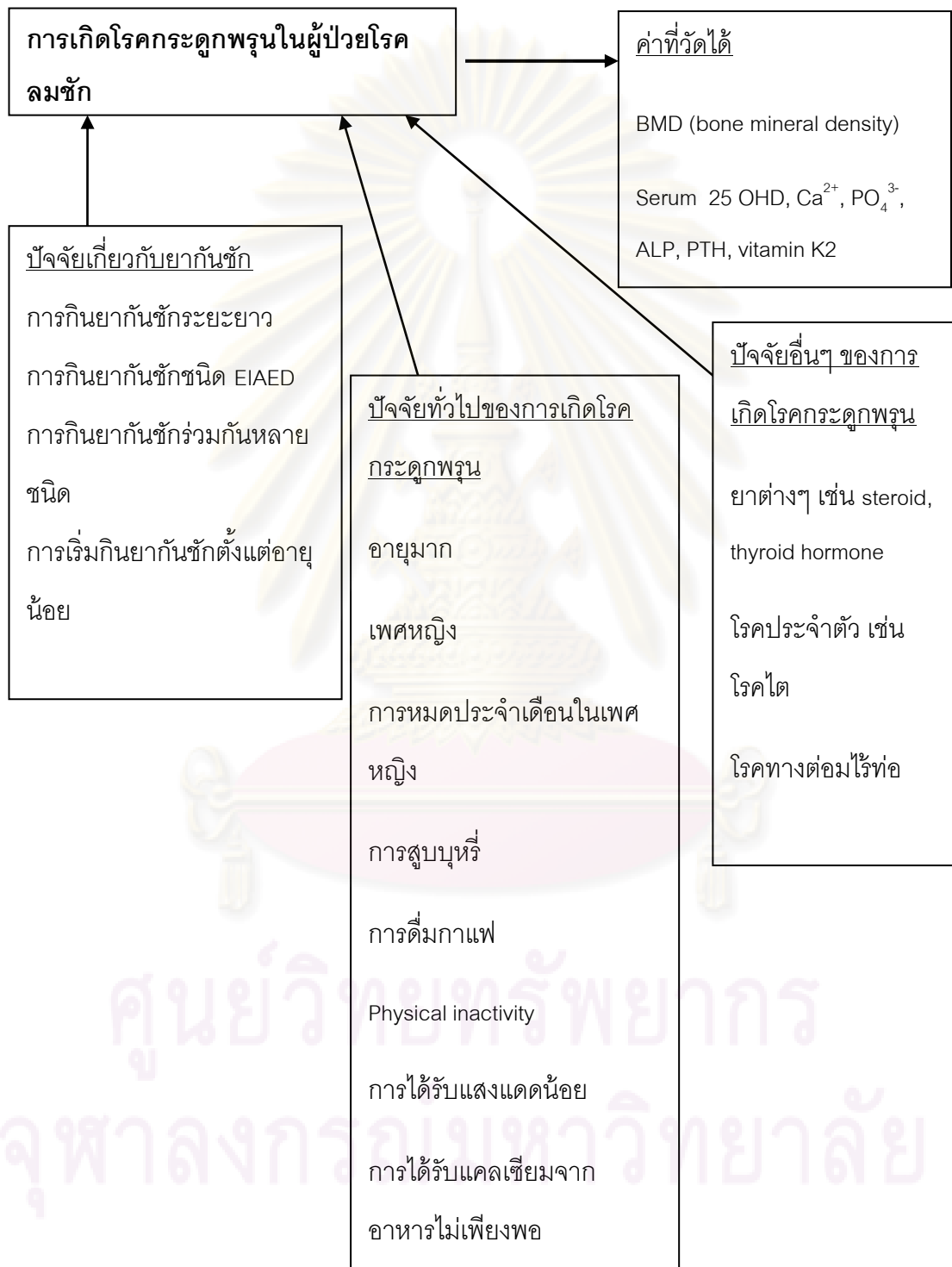
คำถามที่ 1 – ผู้ป่วยที่กินยากันชักชนิด EIAED มีความชุกของการเกิดภาวะกระดูกพรุนแตกต่างจากผู้ป่วยที่กินยากันชักชนิด NEIAED

คำถามที่ 2 – ปัจจัยต่าง เช่น ชนิดของการชัก ความถี่ของการชัก อายุที่เริ่มกินยากันชัก ระยะเวลาของการได้รับยากันชัก การกินยากันชักชนิด EIAED หรือ NEIAED มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



## 1.6 ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่กินยากันชักมานานกว่า 1 ปี ที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โครงการโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เริ่มตั้งแต่ 1 กันยายน 2552 จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษาเมื่อ 10 มีนาคม 2553

## 1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นผู้ป่วยที่มาจากทุกจังหวัดทั่วประเทศ และมักเป็นผู้ป่วยที่ต้องการผู้ดูแล และในการศึกษานี้ ผู้ป่วยจะต้องมาตรวจความหนาแน่นของกระดูกในภายหลัง ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายและเวลาในการเดินทาง จึงต้องมาตรวจในครั้งต่อไปของการนัดตรวจโรคลมชักตามปกติ โดยส่วนใหญ่จะนัดประมาณ 3 เดือน ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนลืมว่าตนเองต้องมาตรวจมวลกระดูกด้วย และการให้ผู้ป่วยจดบันทึกอาหารที่รับประทานด้วยตนเองที่บ้านแล้วส่งคืนกลับมาทางไปรษณีย์ มีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่เข้าใจวิธีการจดที่ถูกต้อง หรือทำเอกสารหาย ทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบตามที่ต้องการ

## 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบางในผู้ป่วยโรคลมชัก ในประเทศไทย เพื่อเป็นการทราบขนาดของปัญหาที่เกี่ยวกับกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และทราบปัจจัยที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบางในผู้ป่วยโรคลมชัก เพื่อจะวางแนวทางการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และให้การรักษาโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบางในผู้ป่วยที่ตรวจพบ และให้แนวทางป้องกันในผู้ป่วยที่ยังไม่พบความผิดปกติของกระดูก

## 1.9 วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยหรือญาติของผู้ป่วยโรคลมชักที่มารับการตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอกของโครงการโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์ในการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น ผู้ที่ยินยอมเข้าโครงการจะได้ลงลายมือชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)

แพทย์ผู้วิจัยจะทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าร่วม และคัดออกจากการศึกษา และทำการซักประวัติ และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ข) และให้คำแนะนำในการจัดบันทึกการรับประทานอาหารในแบบบันทึกอาหารที่รับประทาน (ภาคผนวก ค) แก่ผู้ป่วยและญาติ และแจกเอกสารที่ผู้ป่วยจะต้องนำกลับไปบันทึก และส่งคืนกลับมาทางไปรษณีย์ รวมทั้งใบนัดตรวจมวลกระดูกซึ่งผู้ป่วยจะต้องมาตรวจภายหลัง จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับแคลเซียม, ฟอสเฟต, อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (ALP), วิตามินดี (25[OH]D) และพาราไธรอยด์ฮอร์โมน (intact PTH) ในวันเดียวกัน

ผู้ป่วยจะทำการจัดบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการรับประทานอาหารจำนวน 3 วัน แล้วส่งคืนกลับมาทางไปรษณีย์ ส่วนการตรวจมวลกระดูก ผู้ป่วยจะมาทำการตรวจในวันที่สะดวก หรือในวันที่ผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่โครงการโรคลมชักในครั้งถัดไป โดยเจ้าหน้าที่ที่ทำการตรวจความหนาแน่นของกระดูก จะชั่งน้ำหนัก และวัดส่วนสูงของผู้ป่วยในวันเดียวกับที่ผู้ป่วยมาตรวจ

แพทย์ผู้ทำการวิจัย จะเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมด ทั้งจากแบบสอบถาม แบบบันทึกการรับประทานอาหาร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก และทบทวนเวชระเบียนเพื่อเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการชัก และการใช้ยากันชักของผู้ป่วย แล้วนำมาวิเคราะห์ผล และสรุปผลการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.10 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 บทนำ

โรคกระดูกพรุน ซึ่งเกิดจากการสูญเสียมวลกระดูก เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้สูงอายุวัยหมดประจำเดือนซึ่งมีภาวะขาดเอสโตรเจน และเป็นสาเหตุหลักของความพิการจากการมีกระดูกหัก แต่ก็ยังมีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียมวลกระดูกเร็วกว่าปกติ และในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง การกินยากันชักก็เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคกระดูกพรุน และมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากขึ้นเช่นเดียวกัน (20)

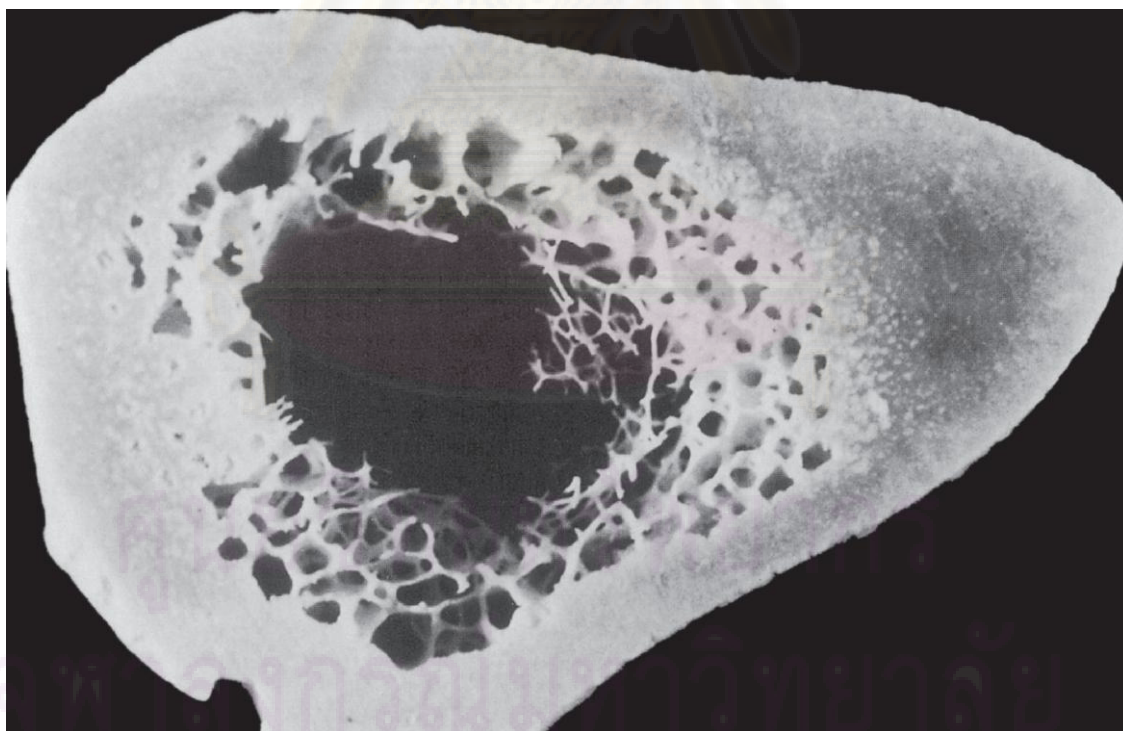
#### 2.2 โครงสร้างและหน้าที่ของกระดูก

ในร่างกายประกอบด้วยกระดูกทั้งสิ้น 213 ชิ้น โดยไม่นับรวมกระดูกเซซามอยด์ (sesamoid bone) (21) โดยแบ่งเป็น กระดูกซี่โครง (rib) 126 ชิ้น กระดูกแกนกลางลำตัว (axial skeleton) 74 ชิ้น กระดูกในหูชั้นกลาง (auditory ossicle) 6 ชิ้น ถ้าแบ่งประเภทของกระดูกเป็นกลุ่มตามลักษณะทั่วไปของกระดูก จะแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม คือ กระดูกยาว (long bone) ได้แก่ กระดูกไหปลาร้า, กระดูกแขนขา, กระดูกนิ้วมือ เป็นต้น, กระดูกสั้น (short bone) ได้แก่ กระดูกฝ่ามือ, กระดูกฝ่าเท้า, กระดูกสะบ้า เป็นต้น, กระดูกแบน (flat bone) ได้แก่ กระโหลกศีรษะ, กระดูกกราม, กระดูกสะบัก เป็นต้นและกระดูกที่รูปร่างไม่แน่นอน (irregular bone) ได้แก่ กระดูกสันหลัง, กระดูกก้นกบ เป็นต้น

กระดูกนอกจากจะมีหน้าที่ในการเป็นโครงสร้างของร่างกาย ทำให้ร่างกายสามารถเคลื่อนไหวได้ และปกป้องอวัยวะภายในจากภัยอันตรายต่างๆ แล้ว ยังมีหน้าที่สำคัญในกระบวนการ

เมตาบอลิซึมและสมดุลของแร่ธาตุหลายชนิด ได้แก่ แคลเซียม และ ฟอสเฟตเป็นหลัก และยังเป็นแหล่งสร้างเม็ดเลือดภายในไขกระดูกอีกด้วย

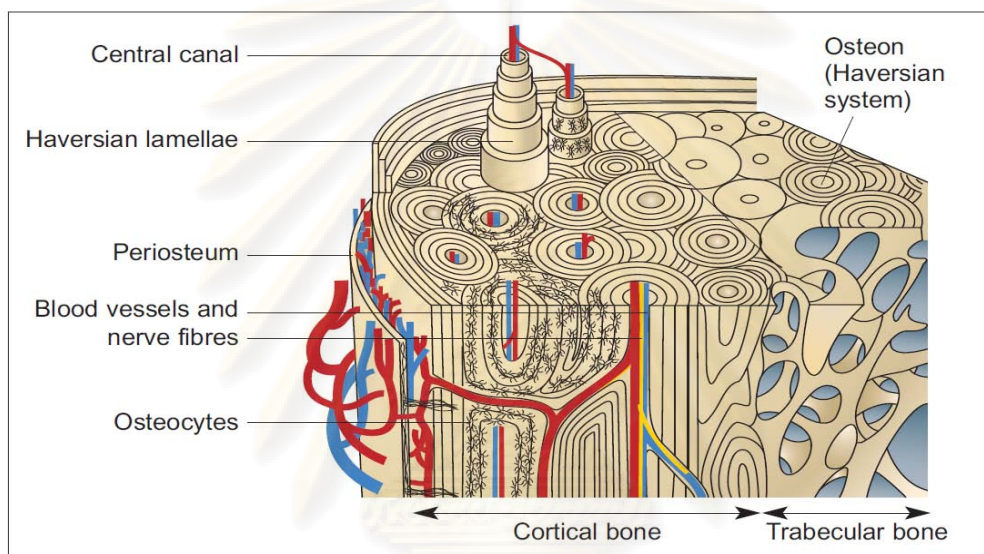
โครงสร้างของกระดูกประกอบด้วยส่วนที่เป็น cortical bone (รูปที่ 1) (หรือ compact bone) และ trabecular bone (หรือ cancellous bone) กระดูกทั้งหมดในร่างกายประกอบด้วย cortical bone ประมาณ 80% และ trabecular bone ประมาณ 20% (22) ในกระดูกแต่ละชิ้นก็มีอัตราส่วนของ cortical bone ต่อ trabecular bone แตกต่างกันไป เช่น กระดูกสันหลัง (vertebra) มีอัตราส่วนของ cortical bone ต่อ trabecular bone ประมาณ 25:75 กระดูกต้นขา (femoral head) มีอัตราส่วนประมาณ 50:50 ส่วนกระดูกแขน (radial diaphysis) มีอัตราส่วนประมาณ 95:5 เป็นต้น กระดูกส่วนที่เป็น cortical bone มีลักษณะแข็งกว่า และอยู่ล้อมรอบส่วนที่เป็นไขกระดูก ส่วน trabecular bone มีลักษณะเป็นรูพรุนเหมือนรังผึ้งกระจายรวมอยู่กับไขกระดูก จะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมต่างๆ เกิดขึ้นมากกว่า cortical bone ประมาณ 10 เท่า



รูปที่ 1 แสดงภาพตัดขวางของกระดูก tibia ซึ่งเป็น long bone

กระดูกทั้ง 2 ส่วนประกอบด้วยโครงสร้างที่เรียกว่า osteon (รูปที่ 2) โดยที่ cortical osteon เรียกว่า Haversian system มีรูปร่างเป็นทรงกระบอกยาวประมาณ 400 มิลลิเมตร กว้างประมาณ

200 มิลลิเมตรที่บริเวณส่วนฐาน และจะมีการเชื่อมต่อกันเป็นโครงสร้างเครือข่ายอยู่ภายใน cortical bone ในร่างกายมี cortical osteon ทั้งหมดประมาณ  $21 \times 10^6$  มีพื้นผิวที่มีกระบวนการสร้างและทำลายกระดูก (remodeling) เกิดขึ้นอยู่ประมาณ 3.5 ตารางเมตร ส่วน osteon ของ trabecular bone เรียกว่า packet มีลักษณะเป็นแผ่นและแท่ง (plate and rod) หนาประมาณ 50-40 มิลลิเมตร ในร่างกายมี trabecular osteon ประมาณ  $14 \times 10^6$  และมีพื้นผิวทั้งหมดประมาณ 7 ตารางเมตร



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของกระดูก cortical bone และ trabecular bone

ปกติกระดูก cortical bone จะมีความพรุน (porosity) น้อยกว่า 5% แต่ก็ขึ้นกับอัตราส่วนระหว่าง cortical osteon ที่มี remodeling กับไม่มี remodeling ด้วย (22) cortical osteon ที่มี remodeling เพิ่มขึ้นจะทำให้มีความพรุนมากขึ้น ซึ่งทำให้มวลกระดูก (bone mass) ของ cortical bone ลดลง คนปกติจะมีกระดูกส่วน cortex บางลง และมีความพรุนเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น cortical bone มีผิวด้านนอก (periosteal surface) เป็นบริเวณที่มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของกระดูกและการซ่อมแซมกระดูก จะมีการสร้างกระดูก (bone formation) มากกว่าการทำลายกระดูก (bone resorption) ดังนั้นกระดูกจะขยายขนาดมากขึ้นตามอายุ ส่วนผิวด้านใน (endosteal surface) จะมี remodeling activity มากกว่าผิวด้านนอก และมีการสร้างกระดูกมากกว่าการทำลายกระดูก จึงทำให้พื้นที่ของไขกระดูกมีขนาดมากขึ้นตามอายุ



Trabecular bone มีความพรุนมากกว่า cortical bone เนื่องจากเป็นที่อยู่ของไขกระดูกที่อยู่ในช่องว่างระหว่าง trabeculae (trabecular spacing) ซึ่งมีขนาดตั้งแต่ 100 – 500 ไมโครเมตร ทำให้สามารถมีความพรุนถึง 40% ที่ femoral neck และ 95% ที่กระดูกสันหลังในผู้สูงอายุ ความพรุนเป็นปัจจัยหลักของความเหนียว (stiffness) และความแข็งแรง (strength) ของ trabecular bone นอกจากความพรุนแล้ว โครงสร้าง 3 มิติของ trabecular bone (trabecular architecture) ยังมีความแตกต่างกันไปตามตำแหน่งและตามอายุ trabecular bone ที่กระดูกสันหลัง มีลักษณะเป็นแท่งเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ trabecular bone ของ femur จะมีลักษณะทั้งที่เป็นแผ่นและเป็นแท่งพอๆ กัน คุณสมบัติเชิงปริมาณของ trabecular architecture เช่น trabecular thickness และ trabecular spacing มีผลต่อความเหนียวและความแข็งแรงของ trabecular bone โดยไม่ขึ้นกับความพรุน

อายุที่มากขึ้น รวมถึงการไม่ได้ใช้งาน (disuse) จะทำให้ trabecular bone บางลงเรื่อยๆ และอาจกลายเป็นรูทะเลจากช่องที่เกิดการทำลายกระดูก (bone resorption) ในบางตำแหน่งเช่น vertebral body หรือ proximal tibia การเปลี่ยนแปลงตามอายุของ trabecular structure จะทำให้ trabecular bone เรียงตัวไปในทางเดียวกันมากขึ้น (anisotropy) โดยจะเรียงตามแกนหลักที่เรียกว่า grain axis การเปลี่ยนแปลงในลักษณะนี้จะช่วยให้กระดูกยังคงความสามารถในการรับแรงที่กระทำตามแนว grain axis แรงที่กระทบในแนวที่อยู่นอก grain axis (off-axis) เช่นแรงกระแทกจากการล้ม จะทำให้กระดูกหักได้ง่าย ดังนั้นโอกาสที่กระดูกจะหัก จากการได้รับแรงที่ไม่ได้อยู่ในแนว grain axis จะมากขึ้นตามอายุ

### 2.3 ส่วนประกอบของกระดูก

กระดูกประกอบด้วยสารที่เป็น organic phase และ inorganic phase โดยน้ำหนัก 60% ของเนื้อเยื่อกระดูกเป็นสาร inorganic อีก 8-10% เป็นน้ำ ส่วนที่เหลือเป็นสาร organic ถ้าเทียบโดยปริมาตรจะพบว่าอัตราส่วนนี้จะเท่ากับ 40%, 25% และ 35% ตามลำดับ(23) ส่วนที่เป็น inorganic phase คือสารประกอบ hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ) ซึ่งเป็นชนิดเดียวกับสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่พบอยู่ตามธรรมชาติ แต่ผลึกของ hydroxyapatite ในร่างกาย

มีขนาดเล็กลงกว่าผลึก hydroxyapatite ที่อยู่ในธรรมชาติ ดังนั้น hydroxyapatite ในร่างกายจึงถูกเรียกว่า apatite หรือ apatitic ซึ่งมีความหมายว่า like hydroxyapatite (24) ส่วนที่เป็น organic phase ประกอบด้วย collagen type I เป็นหลัก (98%) ที่เหลืออีก 2% เป็น noncollagenous protein และเซลล์ต่างๆ แร่ธาตุในกระดูกมีหน้าที่ทำให้กระดูกมีความแข็งแรง และสามารถรองรับน้ำหนักได้ ส่วนที่เป็น organic matrix protein จะช่วยให้กระดูกมีความยืดหยุ่นและความสามารถในการปรับรูปร่างของกระดูก

### Inorganic phase

แร่ธาตุในกระดูก (bone mineral) ไม่ได้เป็น hydroxyapatite ที่บริสุทธิ์ พบการแทนที่ phosphate group ด้วย carbonate ความเข้มข้นของ carbonate 4-6% ทำให้ bone mineral มีลักษณะคล้ายกับสารประกอบ carbonate apatite ที่ชื่อ dahllite และยังพบการแทนที่ calcium ด้วยธาตุอื่นๆ เช่น potassium, magnesium, strontium และ sodium และพบการแทนที่ hydroxyl group ด้วย chloride และ fluoride อีกด้วย ความไม่บริสุทธิ์นี้ ทำให้ความสามารถในการตกผลึก (crystallinity) ของ apatite ลดลง และยังอาจเปลี่ยนคุณสมบัติอื่นๆ เช่นความสามารถในการละลาย ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษาสมดุลของแร่ธาตุ และการปรับตัวของกระดูก

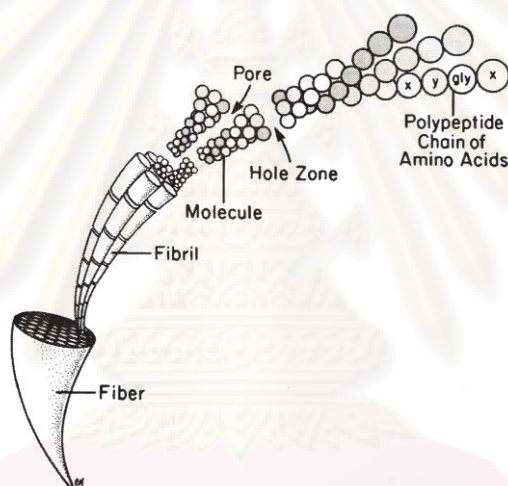
ขนาดของผลึก และความสามารถในการตกผลึกของ bone mineral จะถูกเปลี่ยนแปลงตามโรคและการรักษาแต่ละชนิด ตัวอย่างเช่น ขนาดของผลึกใน Paget's disease และ โรคเบาหวานจะเล็กลง แต่จะมีขนาดใหญ่ขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น osteopetrosis หรือได้รับการรักษาด้วย bisphosphonate ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เกิดความผิดปกติของขนาดหรือความสามารถในการตกผลึก ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

### Organic phase

Organic phase มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อโครงสร้างของกระดูก รวมทั้งคุณสมบัติเชิงกล (mechanical property) และคุณสมบัติทางชีวเคมี (biochemical property) ของกระดูก

Collagen type I (รูปที่ 3) ซึ่งพบได้ทั่วไปในกระดูก เป็นโปรตีนที่ละลายได้น้อยมาก และเป็นส่วนประกอบของโครงสร้างของ bone matrix โมเลกุลของ collagen type I ประกอบด้วย

polypeptide chain 3 สาย แต่ละสายมีกรดอะมิโนประมาณ 1,000 ตัวสาย polypeptide chain จะจับกับเป็น triple helix ที่มี 2 สายซึ่งเหมือนกัน กับอีก 1 สายที่ต่างกัน โดยจะจับกันด้วยพันธะไฮโดรเจน ได้เป็นโมเลกุลที่มีลักษณะยาวๆ แต่ละโมเลกุลจะมีการเรียงตัวขนานกันและเรียงเป็น quarter-staggered array ทำให้เกิดเป็น collagen fibril และ collagen fibril ก็จะรวมกับเป็น collagen fiber ระหว่าง collagen fibril จะมีช่องว่างที่เรียกว่า hole zone อยู่บริเวณส่วนปลายของแต่ละโมเลกุล และยังมีรู (pore) ที่อยู่ด้านข้างของโมเลกุลที่ขนานกัน จะพบสารพวก noncollagenous protein และแร่ธาตุต่างๆ ได้ที่บริเวณช่องว่างเหล่านี้ และยังเชื่อว่ากระบวนการ mineralization ของ matrix เริ่มต้นที่ hole zone



**รูปที่ 3** แสดง Collagen type I โครงสร้างของ collagen fiber และ fibril และแสดงตำแหน่งของ pores และ hole zones

Noncollagenous protein ได้แก่ growth factor, cytokines และ extracellular matrix proteins เช่น osteonectin, osteopontin, bone sialoprotein, osteocalcin, proteoglycan, phosphoprotein และ proteolipid ต่างๆ แม้จะมีปริมาณเพียงเล็กน้อยในกระดูก แต่ก็มีความสำคัญต่อหน้าที่ทางชีววิทยาของกระดูกเป็นอย่างมาก

Osteocalcin (OC) หรือ bone-carboxy-glutamic acid-containing protein (bone Gla-protein) เป็น noncollagenous protein ที่พบมากที่สุด คิดเป็น 10-20% ของ noncollagenous protein ทั้งหมดที่มีขนาด 5.8 k มี glutamic acid 3 ตัวซึ่งถูก carboxylate โดยเป็น vitamin K

dependent, post-translational modification กระบวนการ carboxylation ของ glutamic acid ทำให้เกิดคุณสมบัติที่ทำให้โปรตีน แคลเซียมและแร่ธาตุต่างๆ รวมกันได้ osteocalcin มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ inorganic phase และยังมีหลักฐานที่แสดงว่า osteocalcin เป็นตัวควบคุมการทำงานของ osteoclast และ osteoclast precursor ด้วย และยังมีผลต่อการยับยั้ง bone formation และ mineral maturation(25)

Bone matrix protein อื่นๆ อีกหลายชนิด เช่น osteopontin, bone sialoprotein, bone acidic glycoprotein, thrombospondin และ fibronectin มี arginine-glycine-aspartic (RGD) sequence ที่เป็นลักษณะเฉพาะของ cell-binding protein โปรตีนเหล่านี้จัดอยู่ในกลุ่มของ cell membrane protein ที่ถูกเรียกรวมกันว่า integrins ซึ่งจะกระจายอยู่ที่ cell membrane และเป็นทางเชื่อมต่อระหว่าง extracellular matrix และ cytoskeleton ของเซลล์ integrins ที่อยู่บน osteoblast, osteoclast และ fibroblast ทำให้ cell เหล่านี้ยึดเกาะลงบน extracellular matrix ได้ หลังจากนั้น เซลล์จึงสามารถแสดงลักษณะและทำหน้าที่ได้

Growth factor และ cytokine ต่างๆ เช่น transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), insulin-like growth factor (IGF), osteoprotegerin (OPG), interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor (TNFs), interleukin และ bone morphogenetic protein (BMPs- 2-10) พบได้น้อยใน bone matrix แต่มีความสำคัญในการควบคุมการเกิด bone cell differentiation, activation, growth และ turnover และยังเชื่อว่าสารเหล่านี้เป็นปัจจัยที่ทำหน้าที่เชื่อมต่อระหว่างกระบวนการสร้างและทำลายกระดูก

### Cellular components of bone

เซลล์กระดูกมีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของกระดูก โดยการตอบสนองต่อสัญญาณต่างๆ ได้แก่ chemical, mechanical, electrical และ magnetic ซึ่งจะควบคุมความสัมพันธ์ของ bone formation และ bone resorption ในกระดูกมีเซลล์ 3 ชนิด ได้แก่ osteoblast, osteocyte และ osteoclast โดย osteoblast และ osteocyte มีต้นกำเนิดมาจาก mesenchymal lineage ส่วน osteoclast เป็นเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจาก hematopoietic lineage

### Mesenchymal lineage cells

เซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจาก mesenchymal lineage ได้แก่ osteoblast และ osteocyte โดย osteoblast เป็นเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงมาจาก pluripotent stem cell ซึ่งมีความสามารถในการ differentiate ไปเป็นเซลล์ต่างๆ หลายชนิด ได้แก่ myoblast, adipocyte, chondrocyte, osteoblast และ osteocyte โดยมี transcription factor 2 ชนิดที่มีความจำเป็นต่อการสร้าง osteoblast ได้แก่ Runx2 และ Osterix(26) และยังมี Wnt signaling ซึ่งมีความสำคัญต่อการควบคุมปริมาณของมวลกระดูก (bone mineral density)(27)

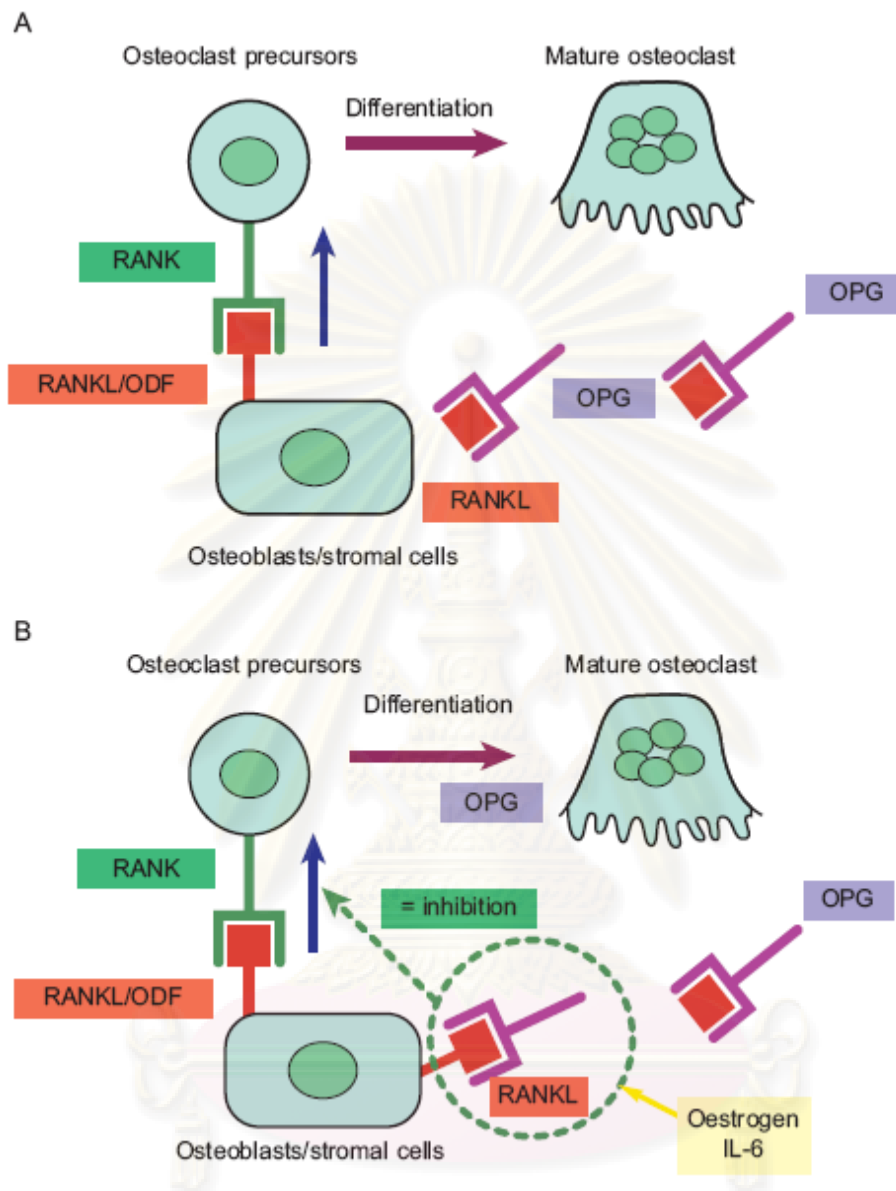
Osteoblast เป็นเซลล์ที่สร้างโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ bone matrix ทั้ง collagen type I ซึ่งเป็น protein ที่พบมากที่สุด และ non-collagenous protein อื่นๆ matrix protein เหล่านี้เรียกรวมๆ ว่า osteoid จะทำหน้าที่เป็นต้นแบบให้กับกระบวนการ mineralization และการสร้าง mature bone นอกเหนือจากหน้าที่เกี่ยวกับ bone formation แล้ว osteoblast ยังมีหน้าที่เกี่ยวกับ bone resorption โดยการหลั่งสารที่กระตุ้นกระบวนการ differentiation ของ monocytic lineage cell ให้กลายเป็น mature osteoclast และยังมีการสร้าง neutral protease ซึ่งจะย่อยสลาย osteoid ซึ่งเป็นการเตรียมพื้นผิวของกระดูกให้พร้อมสำหรับการทำงานของ osteoclast ในกระบวนการ remodeling ต่อไป

Osteocyte เป็นเซลล์ที่พบมากที่สุดกระดูก พบได้ถึง 95% ของเซลล์กระดูกทั้งหมด osteocyte เป็น osteoblast ชนิดหนึ่งซึ่งหลีกเลี่ยงการ apoptosis ลดการสร้าง matrix molecule และในที่สุดก็ถูกห่อหุ้มอยู่ภายใน bone matrix โดย osteocyte เป็นเซลล์ที่มีส่วนที่ยื่นยาวออกไปตาม lacunocanalicular system ของกระดูก osteocyte มีหน้าที่ในการควบคุมเมตาบอลิซึมของ แคลเซียม และทำหน้าที่เป็น mechanosensory function โดยการสร้างเครือข่ายระหว่าง osteocyte ซึ่งทำให้เกิดการติดต่อกันและสามารถส่งต่อ mechanical และ chemical signal โดยใช้ direct transmission สำหรับ mechanic force และการกระตุ้น integrin force receptor ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเยื่อหุ้มเซลล์ หรือส่ง chemical signal ผ่านทาง gap junction หรือหลั่งสารที่เดินทางผ่าน extracellular fluid ของ lacunocanalicular system ซึ่งการสื่อสารระหว่างเซลล์นี้ทำให้กระดูกสามารถปรับตัวเมื่อได้รับแรงจากภายนอก หรือเมื่อมีสัญญาณทางเคมีที่ส่งเข้ามาเพื่อ

ควบคุมการรักษาสสมดุลของกระดูก เมื่อเทียบกับเซลล์กระดูกชนิดอื่นๆ พบว่า osteocyte เป็นเซลล์ที่มีอายุยืนยาวที่สุด ถึงประมาณ 25 ปี ในขณะที่ osteoblast มีอายุเพียง 3 เดือน

### Hematopoietic lineage cell

Osteoclast เป็นเซลล์ที่เป็นสมาชิกของ hematopoietic cell lineage ที่เปลี่ยนแปลงมาจาก mononuclear/macrophage cell มีลักษณะเป็น multinucleated giant cell โดยที่ mature multinucleated osteoclast สร้างขึ้นมาจากการรวมตัวกันของเซลล์ใน hematopoietic และสามารถนับได้ว่าเป็น macrophage myelomonocytic origin ดังนั้น osteoclast จึงเป็นเซลล์หนึ่งใน mononuclear phagocyte series และเป็น macrophage ที่ทำหน้าที่พิเศษชนิดหนึ่ง ในระยะเริ่มต้นของการ differentiation การสร้าง osteoclast อาศัย transcription factor ที่ชื่อว่า PU.1 ซึ่งจะควบคุมการแสดงออกของ c-fms และ src การแสดงออกของ c-fms และ M-CSF receptor ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของการสร้าง osteoclast จำเป็นต่อทั้ง monocyte progenitor proliferation และการแสดงออกของ receptor activation of NF- $\kappa$ B (RANK) ซึ่งเป็น receptor ที่สำคัญอย่างยิ่งต่อการ differentiation ของ osteoclast (รูปที่ 4) และ ligand สำหรับ RANK (RANKL) ก็เป็น cytokine ในกลุ่ม TNF- $\alpha$  ที่จำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการ differentiation ในขั้นตอนสุดท้ายของ osteoclast การจับกันระหว่าง RANKL และ RANK receptor ทำให้เกิดการสร้าง mature multinucleated osteoclast ระดับของการแสดงออกของ osteoprotegerin (OPG) ซึ่งถูกสร้างขึ้นมาจาก osteoblast lineage cell และมีหน้าที่เป็นตัวยับยั้งของ RANKL เป็นการรักษาสสมดุลของการทำงานของ RANKL โดยอัตราส่วนระหว่าง RANKL ต่อ OPG ในแต่ละบริเวณจะเป็นตัวกำหนดการสร้าง osteoclast โดยกำหนดปริมาณของ RANKL ที่มีเหลืออยู่ การทำงานของ osteoclast นอกจากจะถูกควบคุมปริมาณการสร้าง osteoclast แล้ว ยังมีการควบคุมการทำงาน โดยกำหนดอายุขัยของ osteoclast อีกด้วย โดยที่ IL-1 และ RANKL ช่วยเพิ่มการทำงานของ osteoclast ส่วน IL-1, IL-6, M-CSF, TNF- $\alpha$  และ LPS ทำให้ osteoclast มีอายุยืนยาวขึ้น ดังนั้นการสลายกระดูกโดยการทำงานของ osteoclast จึงถูกควบคุมโดย cytokine ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (inflammation) หลายชนิด ซึ่งสามารถควบคุมการสร้าง , การทำงาน และการตาย (apoptosis) ของ osteoclast ได้



รูปที่ 4 แสดงการสร้าง mature osteoclast, A: ปฏิกริยาระหว่าง RANK/RANKL กระตุ้นให้เกิด osteoclast differentiation ทำให้เกิดการสลายกระดูก B: osteoprotegerin (OPG) ซึ่งถูกสร้างโดย osteoblast lineage cell ยับยั้ง osteoclast differentiation โดยแย่งกันจับ RANKL ซึ่งเป็น osteoclast activation receptor

การควบคุมความสมดุลของกระดูก จำต้องมีกระบวนการ remodeling ซึ่งจะทำให้มีการสร้างกระดูกใหม่ทดแทนกระดูกเก่าประมาณ 4-10% ต่อปี osteoblast ทำหน้าที่ในส่วนของการ bone formation ขณะที่ osteoclast ทำหน้าที่เกี่ยวกับ bone resorption รวมทั้งการรักษาสมดุลของ

แคลเซียมผ่านทาง bone remodeling ด้วย ที่บริเวณ cortical bone จะพบ osteoclast ที่อยู่บริเวณยอดของส่วนที่เรียกว่า cutting cone และภายใน resorptive cavity ที่มีชื่อว่า Howship's lacunae ภายใน trabecular bone

ในการสลายกระดูก osteoclast ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่จะจับแน่นบน bone matrix โดยอาศัย  $\alpha_v\beta_3$  integrin ช่วยในการรวมตัวกับพื้นผิวของกระดูกเพื่อสร้าง sealing zone หลังจากนั้น osteoclast จะหลั่งกรดผ่านทาง  $H^+$ -ATPase (สำหรับการทำละลาย hydroxyapatite) และ protease ซึ่งรวมถึง cathepsin K (สำหรับการย่อยสลาย matrix protein) เข้าไปในพื้นที่ที่อยู่ตามแนวของผิวของกระดูก และสลายกระดูกที่อยู่ใต้บริเวณนั้น osteoclast สามารถเคลื่อนที่ไปอย่างช้าๆ ตามผิวของกระดูกหรือเข้าไปใน cutting cone และทำการละลายกระดูกโดยไม่ทำลายสิ่งแวดล้อมรอบๆ เซลล์

## 2.4 การรักษาสสมดุลของกระดูก (Bone homeostasis)

### 2.4.1 การเจริญเติบโตของกระดูก (Bone growth)

กระดูกมีการเจริญเติบโตตามแนวยาว และแนวรัศมีของกระดูก ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่เด็กจนถึงวัยรุ่น การเจริญเติบโตตามยาว เกิดขึ้นที่ growth plate ซึ่งเป็นบริเวณที่เซลล์กระดูกอ่อน (cartilage) แบ่งตัวเพิ่มจำนวนบริเวณ epiphysis และ metaphysis ของ long bone ต่อจากนั้นก็เกิด mineralization เป็นการสร้าง primary new bone

### Bone modeling

เป็นกระบวนการที่กระดูกเปลี่ยนแปลงรูปร่าง โดยตอบสนองต่อแรงภายนอกและการควบคุมจากภายในร่างกาย ทำให้เกิดการค่อยๆ ปรับเปลี่ยนโครงสร้างของกระดูกตามความเหมาะสม กระดูกอาจจะกว้างขึ้นหรือเปลี่ยนแนวแกน โดยการกำจัดหรือสร้างกระดูกบางส่วนที่พื้นผิวจากการทำงานของ osteoblast และ osteoclast อย่างเป็นอิสระต่อกัน กระดูกจะกว้างขึ้นตามอายุ เกิดจากการที่มีการสร้างกระดูกขึ้นใหม่บริเวณ periosteum และมีการสลายกระดูกบริเวณ endosteum จาก Wolff's law กล่าวว่า กระดูกยาวปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อให้สามารถทนต่อความ



กีดกันต่อกระดูกบริเวณนั้น ในระหว่างกระบวนการ bone modeling การเกิด bone formation และ bone resorption ไม่ได้ทำงานประสานกันมากนัก พบการเกิด bone modeling ได้ไม่มากนักในผู้ใหญ่ แต่อาจพบมากขึ้นในภาวะบางอย่างเช่น hyperparathyroidism(28), renal osteodystrophy(29), หรือการรักษาด้วยยาบางชนิด

### Bone remodeling

เป็นกระบวนการที่กระดูกถูกสร้างขึ้นใหม่เพื่อทดแทนกระดูกเก่า เพื่อคงความแข็งแรงของกระดูก ป้องกันการสะสมของกระดูกที่เกิด microdamage และรักษาสมดุลของแร่ธาตุต่างๆ bone remodeling ประกอบด้วยการทำงานที่ประสานกันของกระดูกเก่าอย่างต่อเนื่อง และทดแทนด้วยการสร้าง matrix protein ขึ้นใหม่ แล้วเกิด mineralization ส่วนของ matrix ทำให้เกิดเป็นกระดูกใหม่แทนที่กระดูกเก่า กระบวนการ remodeling เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นต่อเนื่องตลอดชีวิต และจะเพิ่มมากขึ้นในวัยก่อนหมดประจำเดือน (perimenopause) และช่วงแรกของวัยหมดประจำเดือน (postmenopause) ในเพศหญิง แล้วหลังจากนั้นก็ลดลง แต่ก็ยังมากกว่าวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopause)

Bone remodeling unit ประกอบด้วยการทำงานที่ประสานกันของ osteoblast และ osteoclast (osteoblast-osteoclast coupling) ที่ทำงานต่อกันเป็นลำดับขั้นตอน โดยการสลายกระดูกเก่าแล้วสร้างกระดูกใหม่ remodeling cycle ประกอบด้วย 4 ขั้นตอนตามลำดับได้แก่ activation, resorption, reversal และ formation

การ activation เริ่มต้นจากการกระตุ้นการเริ่มต้นการทำงานของ mononuclear monocyte-macrophage osteoclast precursor จากกระแสเลือด ให้เข้ามาภายในกระดูก โดยแยกชั้นของ endosteum ที่มี lining cell ออกจากผิวกระดูก และเกิดการรวมตัวของ mononuclear cell หลายๆ ตัว จนเกิดเป็น multinucleated giant cell เพื่อสร้างเป็น preosteoclast จากนั้น preosteoclast จะรวมกับ bone matrix โดยผ่าน integrin receptor ที่อยู่ภายในเยื่อหุ้มเซลล์ของตัวเอง กับ RGD (arginine, glycine, and asparagine)-containing peptide ใน matrix protein เพื่อสร้าง sealing zone รอบบริเวณที่จะเกิด bone resorption ภายใต้มultinucleated osteoclast แล้ว osteoclast

จะหลัง H<sup>+</sup> ผ่านทาง H<sup>+</sup>-ATPase proton pump และ chloride channel ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ เข้าไปสู่บริเวณที่จะถูกสลาย จนกระทั่ง pH ลดต่ำลงถึง 4.5 ซึ่งจะช่วยให้เกิดการเคลื่อนย้ายแร่ธาตุต่างๆ ได้ osteoclast จะหลั่ง tartrate-resistant phosphatase, cathepsin K, matrix metalloproteinase 9 และ gelatinase จาก cytoplasmic lysosome เพื่อย่อยสลาย organic matrix ทำให้เกิด saucer-shaped Howship's lacunae บนผิวของ trabecular bone และ Haversian canal บน cortical bone การสลายกระดูกจะเสร็จสิ้นโดย mononuclear cell หลังจากที่ multinucleated osteoclast ตายไป (apoptosis) การสลายกระดูกโดย osteoclast จะใช้เวลาเพียง 2-4 สัปดาห์ สำหรับแต่ละ remodeling cycle โดยการสร้าง osteoclast, activation และ resorption จะถูกควบคุมด้วยอัตราส่วนระหว่าง RANKL ต่อ OPG, IL-1, IL-6, colony-stimulating factor (CSF), parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D และ calcitonin

ช่วง reversal phase เป็นช่วงที่ bone resorption เปลี่ยนไปเป็น bone formation โดยหลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการ bone resorption แล้ว resorption cavity ซึ่งบรรจุ mononuclear cell หลากหลายชนิด รวมทั้ง monocyte ด้วย osteocyte จะถูกปล่อยออกมาจาก bone matrix และ preosteoblast จะถูกเรียกเข้ามาเริ่มกระบวนการสร้างกระดูกใหม่ขึ้นมา สัญญาณที่เชื่อมต่อกับระหว่าง การเกิด bone resorption กับ bone formation ยังไม่เป็นที่แน่ชัด คาดว่าอาจจะเป็น bone matrix-derived factor เช่น TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, bone morphogenetic proteins, PDGF หรือ fibroblast growth factor

Bone formation จะต้องใช้เวลา 4-6 เดือนจึงจะเสร็จสมบูรณ์ โดย osteoblast สร้าง collagenous matrix ขึ้นใหม่ และควบคุมกระบวนการ mineralization ของ matrix โดยการหลั่ง membrane-bound matrix vesicle ที่มีความเข้มข้นของแคลเซียม, ฟอสเฟต และเอนไซม์ที่เป็นตัวทำลาย mineralization inhibitor ต่างๆ เช่น pyrophosphate หรือ proteoglycan แล้ว osteoblast ที่ถูกล้อมรอบด้วย bone matrix ก็จะถูกฝังอยู่ภายใน และกลายเป็น osteocyte ซึ่งมีส่วนที่ยื่นยาวออกมาเป็นเครือข่าย (extracanalicular network) เชื่อมต่อกับระหว่าง bone surface lining cell, osteoblast และ osteocyte ตัวอื่นๆ โดย gap junction ระหว่าง cytoplasmic process ที่ยื่นออกมาจาก osteocyte

หลังจาก bone formation สิ้นสุดลง ประมาณ 50-70% ของ osteoblast จะตายไป (apoptosis) ที่เหลือจะกลายเป็น osteocyte หรือ bone lining cell ในปริมาณพอๆ กัน bone-lining cell จะควบคุมการผ่านเข้าออกของแร่ธาตุต่างๆ เข้าสู่หรือออกจาก extracellular fluid ดังนั้น bone-lining cell จึงทำหน้าที่เสมือนเป็น blood-bone barrier แต่ก็ยังคงความสามารถในการเปลี่ยนกลับไปเป็น osteoblast เมื่อสัมผัสกับ parathyroid hormone หรือมีแรงมากระทบ และ bone-lining cell ก็จะถูกตัวขึ้นก่อนเกิด bone resorption เพื่อสร้างพื้นที่สำหรับการเกิด bone resorption ต่อไป ในผู้ป่วยโรค multiple myeloma พบว่า bone-lining cell จะถูกทำให้แสดง tartrate-resistant acid phosphatase และ classical osteoclast marker อื่นๆ

ผลลัพธ์ของ bone remodeling ก็คือการสร้าง osteon ขึ้นใหม่ กระบวนการ bone remodeling ของ cortical bone และ trabecular bone มีขั้นตอนเหมือนกัน เพียงแต่ bone remodeling unit ของ trabecular bone มีลักษณะเหมือน bone remodeling unit ของ cortical bone ผ่าครึ่งซีก การรักษาสสมดุลของกระดูก (bone balance) ขึ้นกับความแตกต่างระหว่างปริมาณกระดูกที่ถูกสลายไปกับกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ โดยทั่วไปแล้ว บริเวณ periosteum จะเป็น positive balance ในขณะที่ endosteum เป็น negative balance จึงเป็นเหตุให้ cortical bone และ trabecular bone บางลงเมื่ออายุมากขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจาก bone resorption บริเวณ endosteum มากกว่า bone formation ของ endosteum

หน้าที่ที่สำคัญของการเกิด bone remodeling ได้แก่ การรักษาความแข็งแรงเชิงกลของกระดูก โดยการทดแทนกระดูกที่ได้รับอันตรายด้วยกระดูกที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ และการควบคุมสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟต ในผู้ใหญ่ อัตราการเกิด bone turnover ของ cortical bone จะต่ำเพียง 2-3% ต่อปี ซึ่งก็มากพอที่จะคงความแข็งแรงของกระดูก ในขณะที่อัตราการเกิด bone turnover ที่ trabecular bone สูงกว่ามาก มากเกินความจำเป็นต่อการคงความแข็งแรงของกระดูก แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิด bone turnover ของ trabecular bone ที่สูง มีความจำเป็นต่อการรักษาสสมดุลของแร่ธาตุ เมื่อร่างกายต้องการแคลเซียมหรือฟอสฟอรัสมากขึ้น อาจต้องมีการเพิ่มขึ้นของ bone remodeling บางส่วนร่างกายจะอาศัยการทำงานของ osteoclast ที่เหลืออยู่ ส่วนที่ยังต้องการเพิ่มเติม ร่างกายจะอาศัย nonosteoclastic influx และ efflux ของแคลเซียมและฟอสฟอรัส

กระบวนการ bone remodeling ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้ร่างกายมี กระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ ที่ยังมี ปริมาณแร่ธาตุน้อย และมีความสามารถที่จะแลกเปลี่ยน ion กับ extracellular fluid ได้ง่ายกว่า การ เกิด bone remodeling ดูเหมือนว่าจะเกิดตามตำแหน่งต่างๆ ทั่วไปอย่างไม่จำเพาะเจาะจง หรืออาจ ถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นจากรอยแยกเล็กๆ ในกระดูก หรือเกิดในตำแหน่งที่มีการตายของ osteocyte พื้นที่ที่เกิด remodeling (remodeling space) คือผลรวมของ bone remodeling unit ที่ทำงานอยู่ ในแต่ละช่วงเวลาหนึ่งๆ

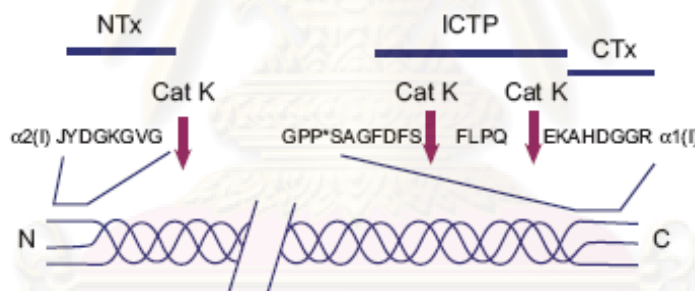
#### 2.4.2 Marker of bone turnover

ระหว่างที่มีการเกิด bone turnover มีสารที่สร้างขึ้นโดย osteoblast ในช่วงการสร้างกระดูก หรือชิ้นส่วนของสารต่างๆ ที่ถูกปล่อยออกมาจากการสลายกระดูก ซึ่งสามารถตรวจพบสารเหล่านี้ได้ ในเลือดหรือปัสสาวะ และสามารถใช้ในการวัดระดับสารเหล่านี้เป็น marker ของการสร้างหรือการ สลายกระดูกหรืออัตราการเกิด bone turnover ได้(30) (ตารางที่ 1) osteoblast-associated protein จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการสร้างกระดูกได้เป็นอย่างดี แต่การวิเคราะห์ผล และความไวในการ ตรวจก็ยังไม่เพียงพอ การวัดระดับ bone specific isoenzyme ของ alkaline phosphatase (ALP) ก็พบว่าเพิ่มขึ้นในช่วงแรกของการเกิด mineralization สารที่เป็น noncollagenous protein ที่มีอยู่ มากที่สุดในกระดูก ได้แก่ osteocalcin จะเพิ่มขึ้นเมื่อมี mineralization ไปได้ระยะหนึ่ง และในการ สร้าง osteoblast ก็จะมีการแสดงออกของ bone sialoprotein การสลายเนื้อเยื่อกระดูกจะปล่อย ชิ้นส่วนของคอลลาเจน และส่วนปลายของคอลลาเจน (telopeptides) รวมทั้ง pyridinium residue ซึ่งอาจใช้เป็น marker ของการสลายกระดูกได้ (รูปที่ 5) การย่อยสลายกระดูก จะต้องอาศัยการสร้าง lysosomal enzyme หลายชนิด ซึ่งเอนไซม์หลายชนิดก็ผลิตจากเซลล์อื่นๆ เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ตาม variant ของ tartrate resistant acid phosphatase ก็เป็นเอนไซม์ที่ค่อนข้างจำเพาะต่อ osteoclast และเป็นตัวชี้วัดของการสลายกระดูกได้

ตารางที่ 1 แสดง Markers of bone turnover

	Bone formation	Bone resorption
Serum	- Osteocalcin - Bone-specific alkaline	- Free pyridinoline and deoxypyridinoline - Pyridinoline cross-linking telopeptides

	phosphatase - Type I collagen C- and N-propeptide (PICP and PINP)	(C- and N-telopeptides, CTx, NTx, ICTP) - Tartrate-resistant acid phosphatase 5b - Bone sialoprotein
Urine	-	- Pyridinoline crosslinks (pyridinoline and deoxypyridinoline) Pyridinoline cross-linking telopeptides (C- and N-teloprptides, CTx, NTx, ICTP) - Osteocalcin fragments - Hydroxyproline - Calcium

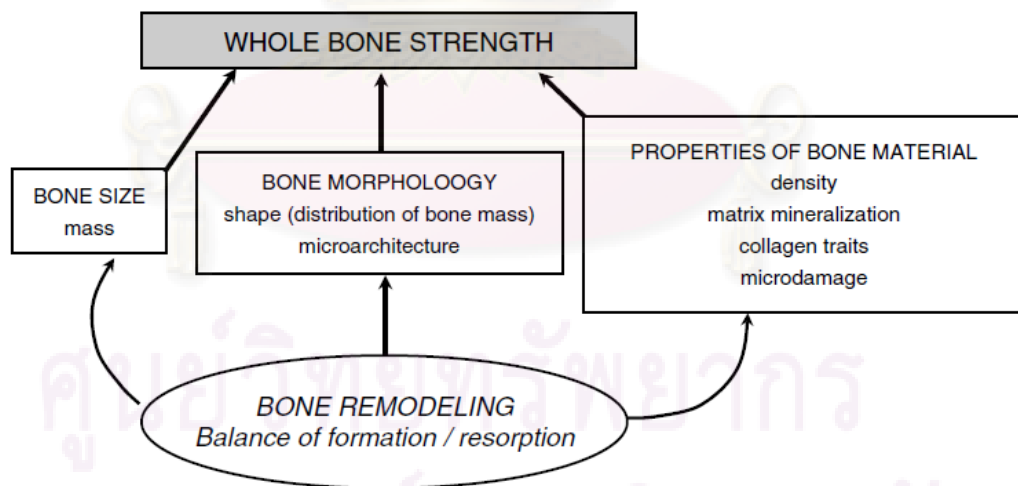


รูปที่ 5 แสดง collagen-related markers ของ bone turnover. NTx: N-telopeptide crosslink; CTx: C-telopeptide crosslink; ICTP: type I collagen pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide

### 2.5 ความแข็งแรงของกระดูก (Bone strength)

ความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ถูกกำหนดด้วยปัจจัยต่างๆ หลายปัจจัย (รูปที่ 6) โดยมีมวลกระดูก (bone mass) เป็นตัวกำหนดความแข็งแรงของกระดูกถึง 50-70% ในขณะที่โครงสร้างของกระดูก (bone geometry) และส่วนประกอบของกระดูก (bone composition) ก็มี

ความสำคัญเช่นกัน เนื่องจากกระดูกที่มีขนาดใหญ่กว่า จะมีความแข็งแรงมากกว่ากระดูกชิ้นเล็กที่มีความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) เท่ากัน ปริมาณและอัตราส่วนของ cortical bone ต่อ trabecular bone ที่กระดูกบริเวณต่างๆ ก็มีความสำคัญต่อความแข็งแรงของกระดูก คุณสมบัติของส่วนประกอบของกระดูก (bone material property) ก็มีผลต่อความแข็งแรงของกระดูก พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) บางราย มีความผิดปกติของ bone matrix การเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของโปรตีนบางชนิด ทำให้กระดูกมีความแข็งแรงลดลง เช่น collagen defect ทำให้กระดูกไม่แข็งแรงในโรค osteogenesis imperfect ความแข็งแรงของกระดูกยังได้รับผลกระทบจาก osteomalacia, การรักษาด้วยฟลูออไรด์, hypermineralization state ลักษณะทางจุลทรรศน์ของกระดูกก็มีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกเช่นเดียวกัน กระดูกที่มีอัตราการเกิด bone turnover น้อย ก็จะมีแข็งแรงน้อย เนื่องจากมีการสะสมของกระดูกที่มีการหักเล็กลงๆ น้อยๆ ที่ไม่ได้รับการซ่อมแซม ส่วนกระดูกที่มีอัตราการเกิด bone turnover สูง โดยที่มีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก ก็จะทำให้ microarchitecture ของกระดูกเสียไป และสูญเสียความแข็งแรงของกระดูก



รูปที่ 6 แสดงปัจจัยที่กำหนดความแข็งแรงของกระดูก

## 2.6 บทบาทของการเจริญเติบโตของกระดูกในช่วงวัยเด็กต่อความแข็งแรงของกระดูกในวัยผู้ใหญ่

ก่อนเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ มวลกระดูกทั้งหมดจะเพิ่มขึ้นประมาณ 50 เท่า เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 7 ปี จะพบว่ามวลกระดูกของเด็กชายจะมากกว่ามวลกระดูกของเด็กหญิงที่มีอายุเท่ากันประมาณ 4-5% เนื้อเยื่อที่ไม่ใช่ไขมันจะเป็นตัวกำหนดมวลกระดูกที่สำคัญ เพศมีความสัมพันธ์กับมวลกระดูกมากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะเมื่อเด็กเข้าสู่วัยก่อนวัยรุ่น ในช่วงวัยรุ่นตอนต้น ความหนาแน่นของกระดูกและดัชนีชี้วัดความแข็งแรงของกระดูกซึ่งวัดโดยใช้ pQCT ที่กระดูก tibia แสดงให้เห็นว่าวัยรุ่นชายมีความแข็งแรงของกระดูกมากกว่าวัยรุ่นหญิงประมาณ 6-15% ในช่วงวัยนี้ มวลกระดูกจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

### 2.6.1 เพศชาย

การเพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อจากการเพิ่มขึ้นของการหลั่งเทสโทสเตอโรน, somatotropin และ IGF-I มีบทบาทสำคัญ การที่กล้ามเนื้อมีความแข็งแรงมากขึ้นจะช่วยเพิ่มขนาดของกระดูก กระดูกมีการตอบสนองต่อการเพิ่มขึ้นของมวลกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็ว โดยเมื่อมีการเกิดการเพิ่มมวลกล้ามเนื้อสูงสุด ก็จะมีการเกิดการเพิ่มขึ้นของ มวลกระดูกสูงสุดตามมาภายใน 0.36 ปี ภาคตัดขวางของมวลกล้ามเนื้อมีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของกระดูก ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกประมาณ 6-12% โดยไม่ขึ้นกับเนื้อเยื่อไขมัน

### 2.6.2 เพศหญิง

การเพิ่มขึ้นของมวลกล้ามเนื้อจะกระตุ้นให้เกิดการเจริญตามแนวของกระดูก แต่บทบาทของมวลกล้ามเนื้อต่อการพัฒนาของมวลกระดูก จะไม่เด่นชัดเท่าในเพศชาย ดังนั้นการเกิดการเพิ่มของมวลกล้ามเนื้อสูงสุด ก็จะทำให้มีการเกิดการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกสูงสุดช้ากว่าเพศชาย คือประมาณ 0.50 ปี ภาคตัดขวางของกล้ามเนื้อมีผลเพียง 4-10% ต่อความเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก สิ่งที่มีบทบาทสำคัญต่อมวลกระดูกในเพศหญิง คือการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของเนื้อเยื่อไขมัน ในช่วงเวลาก่อนเข้าสู่วัยรุ่น leptin ซึ่งถูกปล่อยออกมาจากไขมัน จะกระตุ้นการสร้างเอสโตรเจน และการเริ่มมีประจำเดือน จะกระตุ้นการเจริญเติบโตของกระดูกในเพศหญิง อัตราส่วนของมวลกระดูก

ต่อมวลกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นในเพศหญิงก่อนการเพิ่มขึ้นในเพศชาย ดังนั้นในขั้นที่ 3 ของการเข้าสู่วัยรุ่น cortical tissue ในเพศหญิงจะมากกว่าเพศชาย และ set-point ของ mechanostat ในเพศหญิงจะต่ำกว่าเพศชาย ซึ่งหมายความว่า การสร้างกระดูก (bone modeling) จะถูกกระตุ้นจากแรงที่มากระทำที่น้อยกว่าเพศชาย การสะสมแคลเซียมในกระดูกอย่างรวดเร็วในเด็กหญิง เป็นการเตรียมความพร้อมของกระดูกต่อความต้องการแคลเซียมสำหรับการเจริญพันธุ์

## 2.7 ผลของแรงทางกายภาพที่กระทำต่อกระดูก

การที่มวลกล้ามเนื้อมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความหนาแน่นของกระดูก และคุณภาพของกระดูก แสดงว่าแรงทางกายภาพมีบทบาทสำคัญในเชิงบวกในการรักษาสมดุลของกระดูก โดยจะมีบทบาทมากที่สุดในช่วงวัยเจริญเติบโตเข้าสู่วัยรุ่น เด็กที่ออกกำลังกายสม่ำเสมอ จะมีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นถึง 5% ต่อปี ในขณะที่ในผู้ใหญ่จะเพิ่มขึ้นเพียง 1-3% ต่อปี ในผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนและการได้รับสารอาหารไม่สมดุล การจำกัดการเคลื่อนไหวจะทำให้การได้มวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ช้าลง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของกระดูกหักในเวลาต่อมา อย่างไรก็ตาม แรงทางกายภาพก็ให้ผลเชิงบวกต่อกระดูกไปตลอดชีวิตกับทั้งสองเพศ ในวัยรุ่นชาย แรงทางกายภาพจะเพิ่ม trabecular bone mass และเพิ่มความหนาของ cortex อย่างรวดเร็ว โดยไม่จำเพาะแต่บริเวณที่ได้รับแรง ผลเชิงบวกของการออกกำลังกายยังเห็นได้ชัดในผู้หญิงวัยผู้ใหญ่อายุน้อยที่ได้รับพลังงานและแคลเซียมเพียงพอ ในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือนที่ออกกำลังกาย 77% ของการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกขึ้นกับการเพิ่มขึ้นของเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่ไขมัน หลังจากหมดประจำเดือน ความสามารถของกระดูกในการปรับตัวต่อแรงที่ได้รับลดลงอย่างมาก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน และการได้รับแคลเซียมไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ออกกำลังกายแบบ vibration training สามารถเพิ่มทั้ง isometric และ dynamic parameter ของความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และยังสามารถเพิ่มมวลกระดูกที่สะโพกได้อีกด้วย การออกกำลังกายอาจจะช่วยลดผลของกระดูกที่อ่อนแอลงไปตามวัย และก็จะช่วยลดโอกาสกระดูกหักได้



## 2.8 ผลของเอสโตรเจนต่อกระดูก

เอสโตรเจนมีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการและความแข็งแรงของกระดูกทั้งในเพศชายและเพศหญิง โดยผ่าน ER $\alpha$  และ ER $\beta$  receptor ซึ่งจะยับยั้งการสร้างสารที่เป็น pro-resorption cytokine ได้แก่ IL-1, TNF $\alpha$ , RANKL และ GM-CSF จาก bone megakaryocyte และ T cell(31) อย่างไรก็ตาม ในภาวะที่มีเอสโตรเจนต่ำ การสูญเสียมวลกระดูก ไม่เพียงแต่เกิดจากผลโดยตรงต่อการสลายกระดูก แต่ยังเกิดจากการเปลี่ยน set point ของ mechano-stat ที่อยู่บน endosteal surface อีกด้วย และยังลดประสิทธิภาพของ mechanical stress ต่อกระดูกที่ผ่านการยับยั้ง estrogen receptor อีกด้วย

ในวัยรุ่นเอสโตรเจนเป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งช่วยให้เกิด growth spurt และเพิ่มมวลกระดูกในทั้งเพศชายและเพศหญิง ขณะที่ความหนาแน่นของกระดูกในเด็กหญิงสัมพันธ์กับระดับของเอสโตรเจนเท่านั้น แต่ในเด็กชายพบว่าความหนาแน่นของกระดูกสัมพันธ์กับทั้งระดับของเอสโตรเจนและเทสโทสเตอโรน ความสัมพันธ์ของเอสโตรเจนในการเจริญเติบโตของกระดูกในเพศชาย ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยชายที่เป็น congenital estrogen receptor non-sensitivity syndrome และ men with aromatase deficiency ซึ่งพบว่ามียมวลกระดูกต่ำมาก และในผู้ชายที่อายุมากกว่า 60 ปี ที่ไม่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน พบว่าตัวบ่งชี้ความหนาแน่นของกระดูกที่ตำแหน่ง femur ที่สำคัญที่สุดรองจากระดับ PTH ได้แก่ ระดับของ 17-beta-estradiol และยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าระดับปกติของแอนโดรเจนไม่สามารถป้องกันการเกิดการสูญเสียมวลกระดูกได้ในภาวะเอสโตรเจนต่ำ

## 2.9 การรักษาสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัส

แคลเซียม (Ca) และ ฟอสฟอรัส (P) เป็นแร่ธาตุที่เป็นส่วนประกอบหลักของกระดูก มีน้ำหนักรวมกันถึง 65% ของน้ำหนักของกระดูก และเกือบทั้งหมดของปริมาณแคลเซียมและฟอสฟอรัสในร่างกายอยู่ในกระดูก ส่วนที่เหลืออยู่ใน extracellular และ intracellular fluid ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำงานของร่างกาย (รูปที่ 7)

	<u>Calcium ions</u>	<u>Phosphate ions</u>
<b>Extracellular</b>		
<i>Concentration</i>		
Total, in serum	$2.5 \times 10^{-3}$ M	$1.00 \times 10^{-3}$ M
Free	$1.2 \times 10^{-3}$ M	$0.85 \times 10^{-3}$ M
<i>Functions</i>	Bone mineral Blood coagulation Membrane excitability	Bone mineral

<b>Intracellular</b>		
<i>Concentration</i>	$10^{-7}$ M	$1-2 \times 10^{-3}$ M
<i>Functions</i>	Signal for:	Structural role
	- Neural activation	High energy bonds
	- Hormone secretion	Regulation of proteins
	- Muscle contraction	by phosphorylation

**รูปที่ 7** แสดงปริมาณและหน้าที่ของแคลเซียมและฟอสเฟตภายนอกเซลล์และภายในเซลล์

### 2.9.1 แคลเซียม

99% ของปริมาณแคลเซียมทั้งหมดอยู่ในกระดูก โดยที่ 99% ของปริมาณแคลเซียมในกระดูกอยู่ในโครงสร้างผลึกของ inorganic phase ส่วนที่เหลืออีก 1% จะสามารถแลกเปลี่ยนได้อย่างรวดเร็วกับแคลเซียมภายนอกเซลล์ แคลเซียมเหล่านี้กระจายอยู่เท่าๆ กันทั้งภายใน intracellular fluid และส่วนที่อยู่ใน extracellular fluid แคลเซียมที่อยู่ภายนอกเซลล์จะใช้เป็นสารตั้งต้นของการเกิด mineralization ของกระดูกและกระดูกอ่อน และยังทำหน้าที่เป็น cofactor สำหรับเอนไซม์ที่อยู่ภายนอกเซลล์ โดยเฉพาะเอนไซม์ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ที่ยังเป็นแหล่งของแคลเซียมสำหรับการทำงานหลายๆ อย่างในเซลล์ ได้แก่ การบีบของหัวใจ การหดตัวของกล้ามเนื้อ การทำงานของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ การหลั่งสารสื่อประสาท และการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ

ในเลือดจะพบว่าประมาณ 50% ของแคลเซียมทั้งหมดจะจับกับโปรตีน ส่วนมากจับกับ albumin และ globulin ส่วนที่เป็น ionized calcium ซึ่งเป็น biologically active form ของ

แคลเซียม ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งฮอร์โมนต่างๆ มีความเข้มข้นในเลือดประมาณ 1.2 มิลลิโมล/ลิตร (5 มก/ดล) แต่ส่วนที่เป็น free calcium ที่อยู่ในเซลล์ มีความเข้มข้นเพียงประมาณ 100 นาโนโมล/ลิตร ทำให้มีความแตกต่างทางเคมีระหว่างสองส่วนเป็นอย่างมาก (10,000:1) รวมทั้งการที่ในเซลล์มีความต่างศักย์เป็นลบ ยิ่งทำให้แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง calcium channel ได้ง่ายยิ่งขึ้น การคงความแตกต่างทางเคมีนี้ทำโดยการจำกัดความสามารถในการนำประจุของ resting calcium channel และโดยการไหลของแคลเซียมออกจากเซลล์โดยอาศัยพลังงานผ่านทาง high affinity  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ /ATPase และ low affinity sodium-calcium ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) exchanger

มากกว่า 90% ของแคลเซียมภายในเซลล์ อยู่ในรูปแบบเชิงซ้อนใน mitochondria, รวมอยู่กับเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นใน หรืออยู่ในเยื่อหุ้มของ endoplasmic reticulum การปล่อยแคลเซียมออกจากส่วนที่รวมอยู่กับเยื่อหุ้มต่างๆ เหล่านี้ ทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ กลไกที่ทำให้เกิดการย้ายที่ของแคลเซียมออกมาจากบริเวณเยื่อหุ้มต่างๆ เข้ามาอยู่ใน cytoplasm เป็นหน้าที่ของ receptor สำหรับ calciotropic molecule เช่น inositol, triphosphate (IP3) และ ryanodine receptor

## 2.9.2 ฟอสเฟต

ฟอสเฟตกระจายอยู่ในเนื้อเยื่ออื่นๆ ที่ไม่ใช่เนื้อเยื่อกระดูกมากกว่าแคลเซียม 85% ของฟอสเฟตทั้งหมดในร่างกายอยู่ใน inorganic phase ในกระดูก ส่วนที่เหลืออยู่ใน extracellular และ intracellular compartment ซึ่งมีทั้งแบบ organic และ inorganic form ของฟอสเฟต ในเลือด มีระดับความเข้มข้นของ inorganic phosphate ( $\text{P}_i$ ) ประมาณ 1 mm ที่เหลืออยู่ใน ionized form โดยอาจเป็น  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  หรือ  $\text{HPO}_4^{2-}$  ฟอสเฟตในเลือดจะจับกับโปรตีนเพียง 12% และมีบางส่วนที่จับกับแคลเซียม, แมกนีเซียม หรือประจุบวกชนิดอื่นๆ โดยทั่วไปแล้วความเข้มข้นของ intracellular free phosphate จะมีค่าเท่ากับ ความเข้มข้นของฟอสเฟตที่อยู่ใน extracellular fluid (1-2 มิลลิโมล/ลิตร) แม้ว่าประจุไฟฟ้าที่เป็นลบภายในเซลล์ ทำให้ต้องอาศัยพลังงานในการเคลื่อนย้ายฟอสเฟตเข้าสู่เซลล์ ฟอสเฟตก็สามารถเข้าเซลล์ได้โดยผ่านทาง sodium-phosphate cotransporter โดยอาศัยความแตกต่างของโซเดียมภายในและภายนอกเซลล์

ส่วนที่เป็น organic phosphate เป็นส่วนประกอบสำคัญของโมเลกุลต่างๆ ทั้งด้านโครงสร้าง, รูปร่าง และส่วนที่ทำงานของโมเลกุลที่สำคัญต่อการแสดงออกทางพันธุกรรม, การพัฒนาการ และการทำงานของร่างกาย โดยเป็นส่วนประกอบของ nucleic acid, phospholipid, complex carbohydrate, glycolytic intermediate, structural, signaling และ enzymatic phosphoprotein, เป็น cofactor ของเอนไซม์และ G protein ส่วนที่สำคัญที่สุดได้แก่ high-energy phosphate ester bond ที่พบอยู่ในโมเลกุล เช่น adenosine triphosphate (ATP), diphosphoglycerate และ creatine phosphate ที่ใช้เก็บสะสมพลังงาน ฟอสเฟตยังทำหน้าที่เป็น substrate หรือ recognition site สำหรับ kinase และ phosphatase regulatory cascade ส่วนฟอสเฟตที่อยู่ใน cytoplasm มีหน้าที่โดยตรงในการควบคุมปฏิกิริยาต่างๆ ภายในเซลล์ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ glucose transport, การสร้าง lactate การสังเคราะห์ ATP เนื่องจากฟอสเฟตมีหน้าที่หลากหลาย ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ความผิดปกติของการรักษาสมดุลของฟอสเฟตซึ่งทำให้เกิดภาวะการขาดฟอสเฟตภายในเซลล์ ทำให้อวัยวะต่างๆ ไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติ

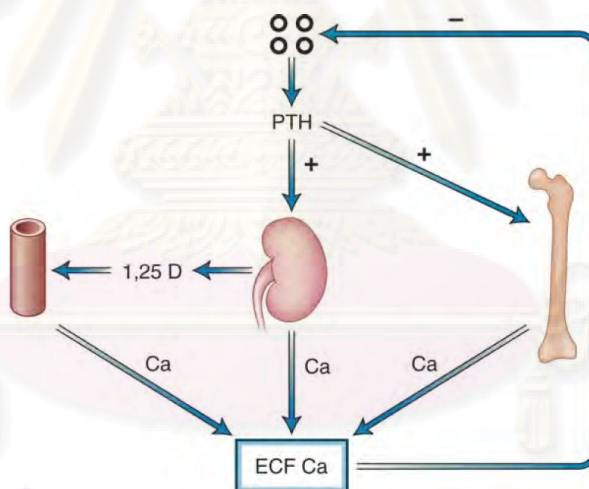
การควบคุมระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตนอกเซลล์ จะเกิดขึ้นควบคู่กันไป สะท้อนให้เห็นถึงบทบาทของแคลเซียมและฟอสเฟตในการเกิด mineralization ในกระดูก ความเข้มข้นของแร่ธาตุเหล่านี้ในสารน้ำในร่างกายเกือบจะเท่ากับระดับความเข้มข้นของแร่ธาตุทั้งสองชนิดที่ทำให้เกิดตกตะกอนในเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้นจึงต้องมีกลไกที่จะควบคุมไม่ให้แคลเซียมกับฟอสเฟตจับกันตกตะกอนในเนื้อเยื่อ แต่ต้องสามารถเกิดการสะสมของแคลเซียมและฟอสเฟตในกระดูกได้ ซึ่งกลไกเหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด การควบคุมระดับของแร่ธาตุต่างๆ ให้พอดี ต้องอาศัยการทำงานของฮอร์โมนต่างๆ ในระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH), calcitonin, 1,25-dihydroxyvitamin  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$  หรือ calcitriol] ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดี และ fibroblast growth factor (FGF23) ในที่นี้จะกล่าวถึงเพียง PTH และ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.10 บทบาทของฮอร์โมนต่างๆ ต่อกระดูกและการรักษาสมดุลของเกลือแร่

### 2.10.1 พาราไธรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid hormone)

PTH เป็น peptide hormone ที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับ ionized calcium ในเลือดและในสารน้ำนอกเซลล์ให้พอดีเป็นนาที่ต่อนาที่ PTH จะจับกับ cell surface receptor ที่กระดูกและไต กระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของแคลเซียม โดยการเพิ่มการดึงแคลเซียมจากกระดูกและเพิ่ม การดูดกลับแคลเซียมที่ไต และยังไปเพิ่มการสร้าง  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่ไต ซึ่งจะทำให้เกิดการดูดซึมแคลเซียมลำไส้ จากอาหารเพิ่มขึ้นอีก(32) ผลของการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมในเลือด และการเพิ่มขึ้นของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  จะทำให้เกิด negative feedback ไปที่ต่อมพาราไธรอยด์ ทำให้ลดการหลั่ง PTH ดังนั้น ต่อมพาราไธรอยด์ กระดูก ไต และลำไส้ จึงเป็นอวัยวะสำคัญที่มีส่วนร่วมในการควบคุม สมดุลของแคลเซียมโดยผ่านทาง PTH (รูปที่ 8)



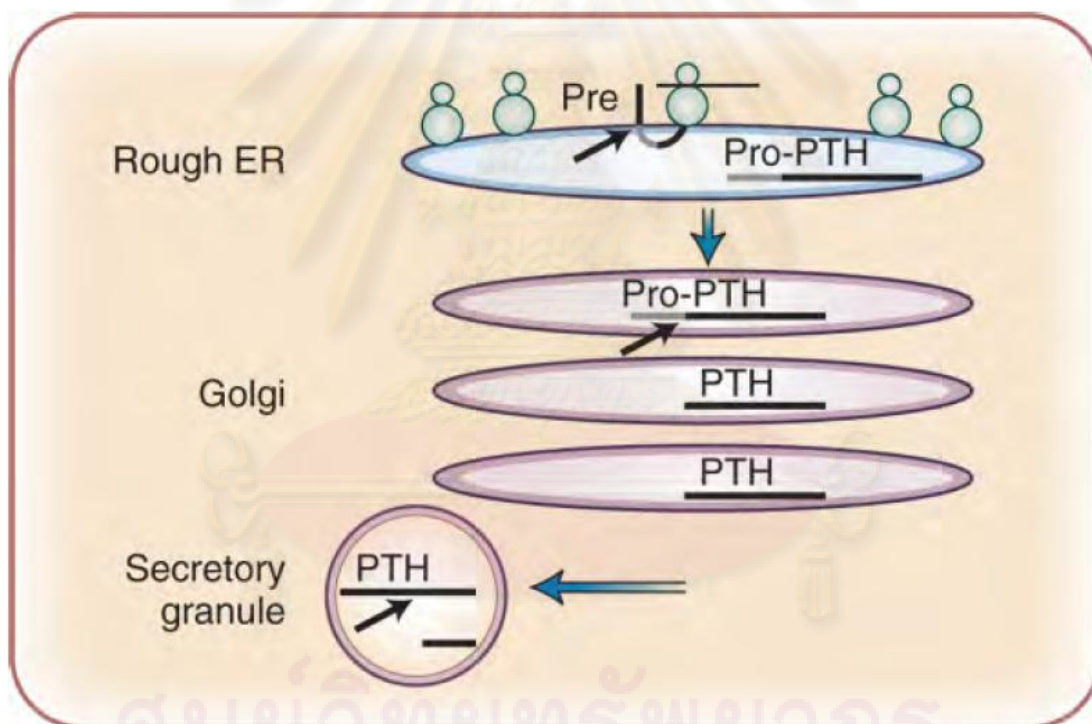
รูปที่ 8 แสดง Parathyroid-calcium feedback loop, +, เพิ่ม, -, ลด,  $1,25 \text{ D}$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ECF, extracellular fluid, PTH, parathyroid hormone

### การสร้างพาราไธรอยด์ฮอร์โมน

PTH ถูกสร้างขึ้นจาก chief cell ในต่อมพาราไธรอยด์ chief cell มีคุณสมบัติ 3 อย่าง คือ ความสามารถในการหลั่ง PTH อย่างรวดเร็วเพื่อตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียม

ในเลือด ความสามารถในการสร้าง จัดการและเก็บสะสม PTH จำนวนมากอย่างพอเหมาะ และความสามารถในการเพิ่มจำนวนเซลล์ถ้าถูกกระตุ้นต่อเนื่องนานๆ ได้ คุณสมบัติเหล่านี้ทำให้เกิดการปรับตัวทั้งในระยะสั้น ระยะปานกลาง และระยะยาว ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในเลือดได้

PTH ประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 ตัว โดยถูกสร้างขึ้นมาเป็น precursor ที่ขนาดใหญ่กว่าก่อน ได้แก่ preproparathyroid hormone (prepro-PTH) ซึ่งมีกรดอะมิโน 25 ตัวเป็นส่วน pre ซึ่งเป็น signal sequence และอีก 6 ตัว เป็นส่วน pro ทั้ง 2 ส่วนนี้ทำหน้าที่ช่วยพา PTH ไปสู่การหลั่งออกจากเซลล์ ระหว่างกำลังผ่านออกจากเยื่อหุ้มของ endoplasmic reticulum ส่วน pre จะถูกตัดออกไป และถูกสลายอย่างรวดเร็ว (รูปที่ 9)



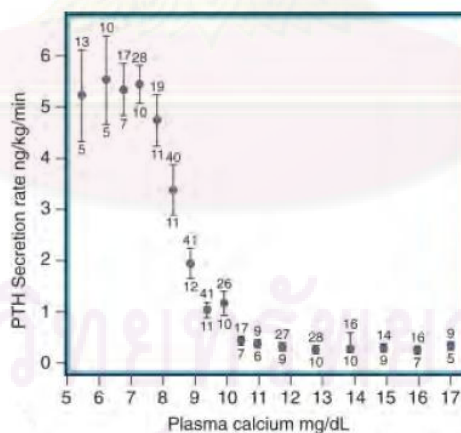
**รูปที่ 9** แสดงกระบวนการภายในเซลล์ของ pre-proparathyroid hormone (pre-pro-PTH), ลูกศร – ตำแหน่งที่เกิดการตัดด้วยเอนไซม์ ทำให้เกิด pro-PTH ใน rough endoplasmic reticulum, PTH ใน Golgi และ carboxy-terminal fragment ของ PTH ใน secretory granule

บทบาทของ pro sequence ยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดยอาจทำหน้าที่ช่วย signal sequence (pro) ให้ทำงานได้ดี และช่วยให้การเกิดการตัด precursor ที่แม่นยำขึ้น หลังจากถูกตัด pro ออกไป mature PTH (1-84) ก็จะไปสะสมอยู่ใน secretory vesicle และ granule ใน granule จะมีทั้ง PTH,

protease cathepsin B และ cathepsin H การที่ทั้ง PTH และเอนไซม์เหล่านี้อยู่รวมกัน ทำให้สามารถอธิบายได้ถึงสาเหตุที่ทำให้ตรวจพบทั้ง PTH และ carboxy-terminal fragment ในเลือด แต่จะไม่พบว่ามี amino-terminal fragment ของ PTH ถูกหลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์ หน้าที่ของ carboxy-terminal fragment ของ PTH ยังไม่แน่ชัด ทั้งยังไม่สามารถจับกับ PTH/PTHrP receptor แล้วกระตุ้นให้เกิดการทำงานได้ หรือแม้กระทั่งอาจจะยับยั้งการเกิดสลายกระดูกอีกด้วย การย่อย PTH ที่เพิ่งถูกสร้างขึ้น ซึ่งเกิดตั้งแต่ในเซลล์นี้เป็นกลไกควบคุมที่สำคัญ ภายใต้ภาวะ hypercalcemia การหลั่ง PTH จะลดลงอย่างมาก และจะพบว่ามี การหลั่ง carboxy-terminal fragment ออกมามากขึ้นแทน

### การหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน

แม้ว่า catecholamine, magnesium หรือตัวกระตุ้นอื่นๆ มีผลต่อการหลั่ง PTH แต่สิ่งที่มีบทบาทในการควบคุมการหลั่ง PTH มากที่สุด ได้แก่ ความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือด การเพิ่มขึ้นของ ionized calcium ทำให้การหลั่ง PTH ลดลง โดยมีรูปร่างของ dose-response curve เป็น sigmoid curve (รูปที่ 10)



รูปที่ 10 แสดงการหลั่ง PTH จากต่อมพาราไทรอยด์ของวัว ที่ถูกกระตุ้นโดยระดับแคลเซียมในเลือดที่ระดับแตกต่างกัน, ■ - อัตราการหลั่ง PTH (mean±SE) ที่ระดับแคลเซียมตั้งแต่ 1.0-0.5 มก/100 มล

ลักษณะของการหลั่ง PTH ที่เป็นแบบ sigmoid curve เป็นคุณสมบัติที่สำคัญของต่อมพาราไทรอยด์ ระดับการหลั่ง PTH ที่น้อยที่สุดมีค่าต่ำมากแต่ไม่ถึงศูนย์ ระดับการหลั่ง PTH ที่มาก

ที่สุดเป็นความสามารถของต่อมพาราไทรอยด์ที่จะตอบสนองต่อภาวะ hypocalcemia เนื่องจากค่าจากคนปกติที่ภาวะเสถียร จะอยู่ที่ส่วนล่างสุดของ sigmoid curve ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการตอบสนองต่อภาวะ hypocalcemia จะดีกว่าภาวะ hypercalcemia นอกจากระดับแคลเซียมในเลือดแล้ว ต่อมพาราไทรอยด์ยังตอบสนองต่ออัตราการลดลงของระดับแคลเซียมอีกด้วย ดังนั้นระดับ PTH จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงสั้นๆ เมื่อมีการลดลงของระดับแคลเซียมอย่างรวดเร็ว เมื่อเทียบกับการลดลงของแคลเซียมอย่างช้าๆ คุณสมบัตินี้ทำให้ต่อมพาราไทรอยด์มีความสามารถในการป้องกันร่างกายจากการลดลงของแคลเซียมอย่างรวดเร็ว

กลไกการควบคุมการหลั่ง PTH เกิดจากการทำงานของ calcium-sensing receptor (CASR) บน parathyroid cell surface ซึ่งเป็นอยู่ในตระกูล G protein-coupled receptor ซึ่งพบที่เซลล์ต่างๆ หลายชนิด และจะกระตุ้น phospholipase C และยับยั้งการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เหมือนที่พบในเซลล์อื่นๆ ความผิดปกติของ CASR ทำให้เกิดโรคต่างๆ เช่น familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) ซึ่งเกิดจาก inactivating mutation ของยีนส์ และ familial hypoparathyroidism with hypercalciuria ซึ่งเกิดจาก activating mutation ของยีนส์ สารประกอบ calcimimetic ซึ่งกระตุ้น CASR จะยับยั้งการหลั่ง PTH และสามารถนำสารประกอบนี้ไปใช้รักษา secondary hyperparathyroidism ได้ จะพบว่า CASR มีอยู่ทั่วไปเช่น renal tubule, calcitonin-producing cell บนต่อมไทรอยด์ซึ่งมีหน้าที่รักษาสมดุลของแคลเซียม ในขณะที่ CASR ที่พบที่สมองมีบทบาทเกี่ยวกับ calcium signaling

### การควบคุมการแสดงออกของยีนส์พาราไทรอยด์ฮอร์โมน

การควบคุมระดับของ PTH แบบนาที่ต่อหน้าที่ทำได้โดย 2 กลไกดังที่กล่าวมาแล้วคือการควบคุมการหลั่ง PTH โดย CASR และการย่อยสลาย PTH ภายใน granule ตั้งแต่อยู่ในเซลล์ที่สร้าง PTH ในระยะยาวเซลล์พาราไทรอยด์ก็จะควบคุมการแสดงออกของยีนส์พาราไทรอยด์ฮอร์โมนด้วย โดย  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ซึ่งไม่ได้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการหลั่ง PTH โดยตรง แต่จะสามารถยับยั้ง PTH gene transcription ได้ แต่การยับยั้งการเกิด transcription เมื่อได้รับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  นี้จะไม่เกิดขึ้นในสัตว์ที่มีภาวะ hypocalcemia เรื้อรัง เป็นไปได้ว่า ภาวะ hypocalcemia ทำให้ vitamin D receptor (VDR) ที่อยู่บนเซลล์พาราไทรอยด์มีจำนวนลดลง การที่ความสามารถของ hypocalcemia เหนือกว่าระดับ



ของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่สูง เป็นกลไกที่สำคัญที่ทำให้ต่อมพาราไทรอยด์สามารถสร้าง PTH มากขึ้น ในขณะที่มี  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  สูงเมื่อร่างกายต้องการทั้งสองอย่าง

แคลเซียมยังสามารถควบคุมการสร้าง PTH โดยการศึกษานี้พบ acute hypocalcemia ทำให้ PTH messenger RNA (mRNA) เพิ่มขึ้นในเวลาเป็นชั่วโมง ในขณะที่ hypercalcemia แพบจะไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ PTH mRNA ดังนั้นภายใต้ภาวะปกติการยับยั้งการสร้าง PTH โดยแคลเซียมอยู่ในระดับเกือบจะสูงที่สุด เช่นเดียวกับการหลั่ง PTH ต่อมพาราไทรอยด์สามารถตอบสนองต่อการลดลงของระดับแคลเซียมในเลือดได้ดีกว่าการเพิ่มของระดับแคลเซียมมาก แต่กลไกที่แคลเซียมยับยั้งการสร้าง PTH ยังไม่ทราบแน่ชัด

ระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้น สามารถกระตุ้นการหลั่ง PTH ได้อย่างมาก โดยการทำให้ระดับแคลเซียมและ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ในเลือดต่ำลง กลไกที่ฟอสเฟตสามารถเพิ่มการหลั่ง PTH ภายในระยะเวลาอันสั้น น่าจะเกิดจากการควบคุมในระดับ PTH mRNA

การควบคุมการแสดงออกของยีนส์พาราไทรอยด์ มีความสำคัญอย่างมากในผู้ป่วยไตวาย เนื่องจากภาวะ hypocalcemia, ระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่ต่ำลง, hyperphosphatemia อาจรวมถึง uremic toxin ทำให้การรักษาสมดุลของแคลเซียมเสียไป การรักษาด้วย  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  และแคลเซียมเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้ และยังยับยั้งการสร้าง PTH จากผลโดยตรงที่เซลล์พาราไทรอยด์ Cinacalcet ซึ่งเป็นตัวกระตุ้น CASR ทำให้การหลั่ง PTH ลดลง ดังนั้นจะลดทั้งระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัส (ในภาวะไตวาย บทบาทของ PTH ในการดึงฟอสฟอรัสออกจากกระดูกมากกว่าการขับฟอสฟอรัสออกทางไต) การป้องกันภาวะ hyperphosphatemia จะช่วยหลีกเลี่ยงทั้งผลโดยตรงและโดยอ้อมของฟอสเฟตต่อการหลั่ง PTH

#### เมตาบอลิซึมของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน

ทั้ง intact PTH (1-84) และ carboxy-fragmented PTH ถูกหลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์ โดย intact PTH (1-84) จะถูก metabolized ที่ตับ 70% และที่ไต 20% และจะหายไปจากเลือดภายใน 2 นาที โดยที่ระดับแคลเซียม,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ไม่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของ PTH โดย PTH ที่หลั่งออกมาจะสามารถไปถึงอวัยวะเป้าหมายได้น้อยกว่า 1% ลักษณะของการเมตาบอลิซึม

ของ PTH เช่นนี้ ทำให้ระดับ PTH ในเลือดถูกควบคุมได้อย่างรวดเร็วด้วยอัตราการหลั่ง PTH จากต่อมพาราไทรอยด์เป็นหลัก

ที่จับ PTH จะจับกับ PTH receptor และ intact PTH เกือบทั้งหมดก็จะถูกตัดในตอนแรกหลัง residue 33 และ 36 โดย cathepsin ที่ได้ intact PTH จำนวนเพียงเล็กน้อย จะจับกับ PTH receptor ที่เหลือเป็นส่วนใหญ่ จะถูกกรองผ่าน glomerular filtration และจะจับกับ membrane-bound luminal protein, megalin 20 ทำให้ PTH เข้าไปใน tubule และเกิดการย่อยสลายขึ้น ส่วน carboxy-terminal fragment ของ PTH จะถูกกำจัดโดยไตเท่านั้น ดังนั้นเมื่อ glomerular filtration rate (GFR) ต่ำลง จะพบว่ามี การคั่งของ carboxy-terminal fragment เพิ่มขึ้นอย่างมาก แม้แต่ในภาวะที่การทำงานของไตปกติ ค่าครึ่งชีวิตของ carboxy-terminal fragment ก็มากกว่า intact PTH หลายเท่า โดยสรุปก็คือความเข้มข้นของ carboxy-terminal fragment ของ PTH จะมากกว่า intact PTH แม้ว่า intact PTH จะเป็นตัวหลักที่หลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์

### การออกฤทธิ์ของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่ไต

#### ก. การเพิ่มการดูดกลับแคลเซียม

เกือบทั้งหมดของแคลเซียมที่ถูกกรองผ่าน glomerular จะถูกดูดกลับโดย renal tubule 65% ของส่วนที่ถูกดูดกลับ จะเกิดที่ proximal convoluted และ straight tubule ผ่านทาง passive, paracellular route การเปลี่ยนแปลงของ transepithelial voltage gradient ซึ่งถูกกำหนดโดยอัตราการดูดกลับของโซเดียม จะควบคุมอัตราการดูดกลับแคลเซียมที่ proximal tubule และ PTH มีผลเพียงเล็กน้อยต่อการเข้าออกของแคลเซียมที่บริเวณนี้ แคลเซียมส่วนที่เหลือจะถูกดูดกลับที่ tubule ส่วนปลายจากนี้ โดย 20% ของแคลเซียมที่ถูกกรองออกมาในตอนแรก จะถูกดูดกลับที่ cortical thick ascending limb (cTAL) ของ Henle's loop และอีก 10% ที่ distal convoluted และ connecting tubule

ที่ cTAL แคลเซียมถูกดูดกลับโดย passive และ paracellular route แม้ว่า จะมี transcellular active calcium transport เกิดขึ้นได้บ้าง การเคลื่อนที่ผ่าน paracellular ของแคลเซียมและแมกนีเซียมอย่างมีประสิทธิภาพ อาศัยการแสดงออกของ tight-junction protein

ได้แก่ paracellin-1, mutant paracellin-1 gene การดูดกลับแคลเซียมจะถูกยับยั้งเป็นอย่างมาก โดย loop diuretic เช่น furosemide เนื่องจาก paracellular cation transport ใน cTAL เพิ่มขึ้นด้วยความเป็นบวกของ transepithelial voltage gradient ใน lumen ซึ่งถูกสร้างขึ้นโดย  $\text{Na/K/Cl}_2$  reabsorption

CASR นอกจากในต่อมพาราไทรอยด์แล้ว ยังพบที่ cTAL ด้วย และเมื่อถูกกระตุ้นด้วยระดับแคลเซียมหรือแมกนีเซียมในเลือดที่สูง CASR จะยับยั้ง  $\text{Na/K/Cl}_2$  reabsorption ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้ง paracellular calcium transport ด้วย จึงทำให้กลไกการควบคุมระดับแคลเซียมที่เกิดขึ้นโดยไม่อาศัยพาราไทรอยด์ฮอร์โมนนี้สามารถตอบสนองโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือด

แม้ว่า PTH จะกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ cTAL ได้บ้าง แต่ตำแหน่งที่ฮอร์โมนออกฤทธิ์ต่อไตอยู่ที่บริเวณ distal nephron ซึ่งปกติจะดูดกลับแคลเซียมประมาณ 10% ของที่ถูกรองออกมาด้วยกลไก transcellular active transport ตามปกติระดับความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์จะต่ำมากเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือดและในสารที่ถูกรองออกมาจากไต แคลเซียมผ่านเข้าไปใน distal tubular cell จาก tubular lumen ตามความแตกต่างทางไฟฟ้าและเคมี ผ่านทาง channel เฉพาะ (TRPV5 และ TRPV6) ซึ่งอยู่บน apical membrane ของเซลล์ที่ distal convoluted tubule (DCT), และ connecting tubule (CNT) แคลเซียมที่อยู่ในเซลล์จะยับยั้งช่องทางเหล่านี้ แต่การยับยั้งนี้ก็ถูกทำให้น้อยลงด้วยการจับกันของแคลเซียมกับ calbindin-D28K ซึ่งจะบัฟเฟอร์แคลเซียมใน cytoplasm และการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไปสู่ basolateral membrane ซึ่งแคลเซียมจะถูกผลักออกมาผ่าน active process ที่เกี่ยวข้องกับ sodium-calcium exchanger NCX1 และ ATP-driven calcium pump (PMCA) โดย PTH จะกระตุ้น DCT และ CNT active calcium transport ด้วยการเพิ่มขึ้นของ TRPV5, calbindin-D28K และ NCX1 ทั้งทางตรงและทางอ้อม ผ่านทางการสร้าง  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  เพิ่มขึ้น

ปริมาณสุดท้ายของแคลเซียมที่ออกมาที่ปัสสาวะ เป็นตัวบ่งชี้ของกระบวนการทั้งหมดของ tubular reabsorption แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นกับปริมาณของแคลเซียมที่ถูกรองออกมาตั้งแต่แรกด้วย

### ข. การยับยั้งการเคลื่อนย้ายของฟอสเฟต

ฟอสเฟตถูกดูดกลับที่ proximal renal tubule เป็นส่วนใหญ่ เป็นปริมาณถึง 80% ของฟอสเฟตที่ถูกกรองออกมาตอนต้น อีกประมาณ 8-10% จะถูกดูดกลับที่ distal tubule (แต่ไม่ใช่ที่ Henle's loop) ทำให้มีฟอสเฟตเพียง 10-12% เท่านั้นที่ออกมากับปัสสาวะ ดังนั้นสัดส่วนของ tubular reabsorption of phosphate (TRP) เท่ากับประมาณ 90%

การดูดกลับฟอสเฟตทั้งที่ proximal และ distal tubule ถูกยับยั้งด้วย PTH แม้ว่าการยับยั้งที่ proximal tubule จะมีความสำคัญกว่าเนื่องจากมีปริมาณมากกว่า ฟอสเฟตถูกดูดกลับผ่านทาง transepithelial route การเคลื่อนย้ายฟอสเฟตจาก glomerular filtrate เข้าไปสู่เซลล์อาศัย sodium-phosphate (NaPi) cotransporter ระดับโซเดียมที่ต่ำภายในเซลล์จะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของโซเดียมเข้าสู่เซลล์ โดยพาฟอสเฟตเข้าไปด้วย แม้ว่าฟอสเฟตจะต้องเคลื่อนที่สวนทางกับ electrochemical gradient ในการตอบสนองต่อ PTH ความเร็วของ sodium-phosphate cotransport จะลดลง เนื่องจาก NaPi cotransporter จะถูกเก็บกักไว้ใน subapical endocytic vesicle อย่างรวดเร็ว (ภายใน 15 นาที) และจะถูกส่งไปที่ lysosome และเกิด proteolysis ต่อไปในทางกลับกัน ภาวะ hypoparathyroidism ทำให้การแสดงออกของ NaPi protein และ mRNA เพิ่มขึ้นอย่างมาก

ปริมาณฟอสเฟตในอาหารที่รับประทานก็สามารถควบคุมการแสดงออกและการทำงานของ NaPi cotransporter และเป็นกลไกการดูดกลับฟอสเฟตที่ proximal tubule โดยไม่อาศัย PTH การรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟตต่ำ จะกระตุ้นการดูดกลับฟอสเฟตที่ proximal tubule ซึ่งจะเหนือกว่าผลของ PTH ต่อ proximal tubule

### ค. ผลอื่นๆ ของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่อไต

PTH กระตุ้นการสร้าง  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่ proximal tubule ด้วยการกระตุ้นการเพิ่ม transcription ของ  $25(\text{OH})\text{D} 1\text{-hydroxylase}$  gene ซึ่งก็ยังสามารถถูกยับยั้งได้ด้วยภาวะ hypercalcemia หรือ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ส่วน proximal tubular transcription ของ  $25(\text{OH}) 24\text{-hydroxylase}$  gene จะถูกยับยั้งด้วย PTH และการเพิ่มการทำงานของ  $24\text{-hydroxylase}$  จะถูกยับยั้ง

ด้วย  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  การยับยั้ง proximal tubular reabsorption ของโซเดียม, น้ำ และ  $\text{HCO}_3^-$  ด้วย PTH ผ่านทางการยับยั้ง  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger (NHE3) และ basolateral  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$  อีกทั้ง PTH ยังกระตุ้น proximal tubular gluconeogenesis และออกฤทธิ์โดยตรงที่ glomerular podocyte เพื่อลดทั้ง single nephron และ whole kidney GFR

### การออกฤทธิ์ของพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่อกระดูก

การออกฤทธิ์ของ PTH ต่อกระดูกค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจาก PTH ออกฤทธิ์ที่เซลล์หลายชนิดในกระดูกทั้งโดยตรงและโดยอ้อม กลไกที่ทราบกันมานานแล้วได้แก่ PTH กระตุ้นการปล่อยแคลเซียมออกจากกระดูก โดยเพิ่มการสลายกระดูก อย่างไรก็ตาม การได้รับ PTH ไม่ว่าจะจากทางใดก็สามารถเพิ่มได้ทั้งการสร้างและการสลายกระดูก แต่การทำงานใดจะมากกว่า ขึ้นกับขนาดของ PTH ที่ได้รับและวิธีการที่ได้รับ เมื่อร่างกายได้รับ PTH อย่างต่อเนื่อง ผลของ PTH ต่อกระดูกจะเพิ่มการสลายกระดูกมากกว่า ทำให้ได้ผลลัพธ์เป็นการปล่อยแคลเซียมจากกระดูก และทำให้มวลกระดูกลดลง การออกฤทธิ์แบบนี้ของ PTH ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ถ้าได้รับ PTH แบบเป็นครั้งคราว หรือได้รับ active amino-terminal fragment ของ PTH โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้น และมีผลเพียงเล็กน้อย อย่ต่อระดับแคลเซียมในเลือด กลไกที่อธิบายผลที่หลากหลายของ PTH ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด แต่น่าจะอธิบายได้จากผลต่อเซลล์กระดูกคนละชนิดกันที่ตอบสนองโดยตรงต่อ PTH ทำให้เกิดผลต่างกัน และผลโดยอ้อมต่อ PTH ที่เป็น autocrine และ paracrine response

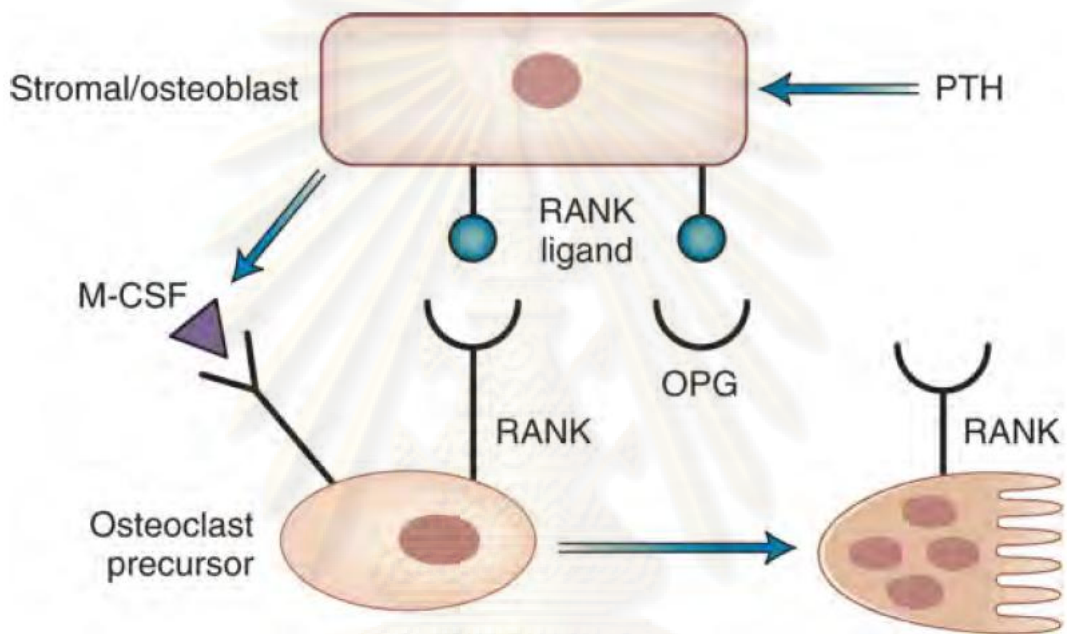
เซลล์กระดูกที่มี PTH receptor ได้แก่ preosteoblast, osteoblast, lining cell และ osteocyte การออกฤทธิ์ที่หลากหลายของ PTH จะเปลี่ยนแปลงจำนวนและการทำงานของเซลล์เหล่านี้ โดย PTH จะเปลี่ยนแปลงประชากรของ osteoblast lineage ด้วยการกระตุ้นหรือยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (ขึ้นกับสภาวะที่แตกต่างกัน), ด้วยการเกิด apoptosis ของ preosteoblast หรือ osteoblast, ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ osteocyte และอาจเปลี่ยน bone lining cell ซึ่งไม่ทำงานให้กลายเป็น osteoblast ในการทดลองพบว่า PTH หยุดการเปลี่ยน preosteoblastic cell ไปเป็น osteoblast นอกจากนั้น PTH ยังเปลี่ยนแปลงการทำงานของ mature osteoblast โดยหลาย

กลไก ในการทดลองเมื่อใส่ PTH เข้าไปที่กระดูกศีรษะ พบว่า osteoblast ลดการสร้าง collagen รวมทั้ง matrix protein อื่นๆ

ในร่างกาย ผลของ PTH ที่มากที่สุดได้แก่การเพิ่มการสร้างกระดูก ซึ่งน่าจะเกิดจากการทำงานโดยอ้อมผ่านทาง autocrine และ paracrine pathway การที่ osteoblast ถูกกระตุ้นด้วย PTH ทำให้เกิดการหลั่ง growth factor เช่น IGF-1, FGF-2 และ amphiregulin จากเซลล์เหล่านี้ และ PTH ยังยับยั้งการสร้าง dickkopf-1 และ SOST ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง Wnt signaling หน้าทีเหล่านี้ เชื่อว่าน่าจะเป็นการเพิ่ม anabolic action ของ Wnts ต่อ osteoblast การทำงานผ่าน paracrine action ไม่เพียงแต่ออกฤทธิ์ผ่าน PTH receptor แต่ยังสามารถกระตุ้น osteoblast precursor ซึ่งยังไม่เจริญพอที่จะมี PTH receptor อีกด้วย และเนื่องจาก bone matrix เป็นแหล่งที่สำคัญของ osteoblast growth factor การหลั่งสารเหล่านี้จาก bone matrix ภายหลังการละลายกระดูกอาจทำให้มีการเพิ่มการสร้างกระดูกได้ ดังนั้นจึงมีกลไกหลากหลาย ทั้งโดยตรงและโดยอ้อม ที่ทำให้เกิดการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น

ในขณะที่ osteoclast ซึ่งทำหน้าที่ในการสลายกระดูก ไม่มี PTH receptor แต่เป็น preosteoblast และ osteoblast ที่ส่งสัญญาณไปที่ osteoclast precursor แล้วทำให้เกิดการรวมตัวกันแล้วเกิดเป็น mature osteoclast สัญญาณเหล่านี้ยังทำหน้าที่กระตุ้น mature osteoclast ให้สลายกระดูก และหลีกเลี่ยงจากการตาย (apoptosis) (รูปที่ 11) osteoblast surface protein 2 ชนิด ได้แก่ macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) และ RANKL มีความสำคัญต่อกระบวนการสร้าง osteoclast และ RANKL ก็มีความสำคัญในการกระตุ้นให้ mature osteoclast เริ่มทำงาน โดย M-CSF มีการแสดงออกแบบที่เป็นทั้งโปรตีนที่ถูกหลั่งออกมา และเป็นโปรตีนที่ผิวเซลล์ ซึ่งการสร้าง M-CSF ทั้งสองแบบนี้ ถูกกระตุ้นโดย PTH ส่วน RANKL หรือในชื่ออื่นๆ ได้แก่ osteoprotegerin ligand (OPGL), osteoclast-differentiating factor (ODF) และ TRANCE เป็นสมาชิกในตระกูล tumor necrosis factor (TNF) ที่รวมอยู่กับเยื่อหุ้มเซลล์ และการสร้าง RANKL ก็ถูกกระตุ้นโดย PTH เช่นเดียวกัน RANKL จะจับกับ receptor ซึ่งได้แก่ RANK ซึ่งอยู่ในตระกูล TNF receptor จะพบ RANK ได้ทั้งบน osteoclast precursor และบน mature osteoclast การจับกันของ RANKL และ RANK จะถูกยับยั้งด้วย osteoprotegerin (OPG) ซึ่งเป็นสมาชิกอีกชนิดหนึ่งของ

ตระกูล TNF receptor โดย OPG จะอยู่ในกระแสเลือด และยังคงถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ที่อยู่ใน osteoblastic lineage และ PTH ก็จะมียับยั้งการสร้างและหลั่ง OPG จากเซลล์เหล่านี้ ดังนั้น PTH ที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม RANK และลดระดับ OPG ที่อยู่ในบริเวณนั้น ทำหน้าที่เพิ่มการสลายกระดูก



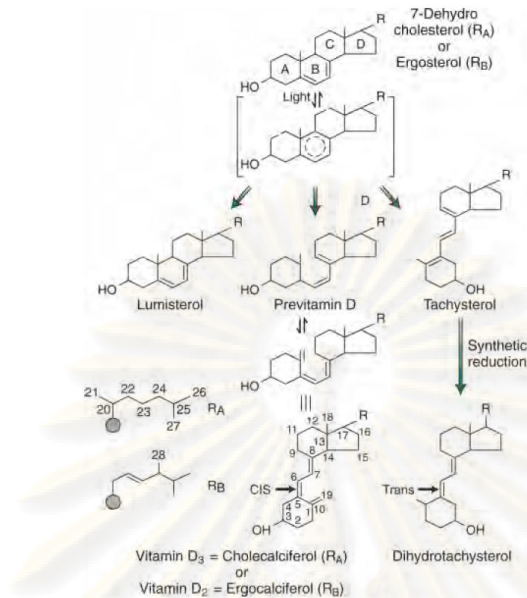
รูปที่ 11 แสดงการกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ osteoclast โดย osteoblast

เนื่องจาก PTH สามารถกระตุ้นการสร้างและสลายกระดูก ผลรวมของผลของ PTH ต่อกระดูกจะแตกต่างกันไป ขึ้นกับแต่ละบริเวณ และยังขึ้นกับการได้รับ PTH แบบต่อเนื่อง หรือเป็นครั้งคราว การได้รับ PTH เป็นครั้งคราวในขนาดต่ำๆ จะทำให้ trabecular bone mass เพิ่มขึ้นอย่างมาก แต่แทบไม่มีผลต่อ cortical bone mass ส่วนการได้รับ PTH แบบต่อเนื่องทำให้ cortical bone mass ลดลง สำหรับผลต่อ trabecular bone mass ขึ้นกับขนาดของ PTH ใน mild primary hyperparathyroidism แทบจะไม่มีผลของ PTH ต่อ trabecular bone แต่ก็ทำให้เกิด cortical bone ลดลง ในทุกสภาวะ อัตราการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น แต่สิ่งที่กำหนดผลรวมของผลของ PTH ต่อกระดูกคืออัตราการสลายกระดูกโดย osteoclast

## 2.10.2 วิตามินดี

วิตามินดี ได้รับความสนใจเนื่องจากผล antirachitic property ปัจจุบันทราบแล้วว่าวิตามินดี ไม่ได้เป็นวิตามินที่แท้จริง เนื่องจากวิตามินดีเป็นผลิตภัณฑ์ของสารที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งเป็น precursor ของฮอร์โมนที่ทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลของแคลเซียม ได้แก่ 1,25-dihydroxyvitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) และร่างกายไม่จำเป็นต้องได้รับวิตามินดีจากอาหารเพิ่มเติมในคนที่ได้รับแสงแดดเพียงพอ(33) เมื่อได้รับรังสี UV จะทำให้ precursor ของวิตามินดี ซึ่งได้แก่ 7-dehydrocholesterol จะถูกตัดที่พันธะคาร์บอนที่ตำแหน่ง 9 และ 10 ใน steroid ring (รูปที่ 12) ทำให้เกิดเป็น previtamin D ซึ่งไม่ทนต่ออนุมูลอิสระ และหลังจากเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง ก็จะเปลี่ยนรูปร่างโมเลกุลโดยอาศัยอนุมูลอิสระ ทำให้ได้เป็นวิตามินดี และ previtamin D ก็ยังสามารถเปลี่ยนเป็น luminosterol และ tachysterol ซึ่งเป็น inert product เป็นการป้องกันการสร้างวิตามินดีมากเกินไป ในผู้ที่ถูกแสงแดดเป็นระยะเวลานาน ความเข้มของผิวหนัง ซึ่งจะเพิ่มขึ้นเมื่อผิวหนังถูกแสงแดด ก็จะช่วยควบคุมการเปลี่ยน 7-dehydroxycholesterol ไปเป็นวิตามินดีด้วย โดยการป้องกันการผ่านเข้ามาของรังสี UV



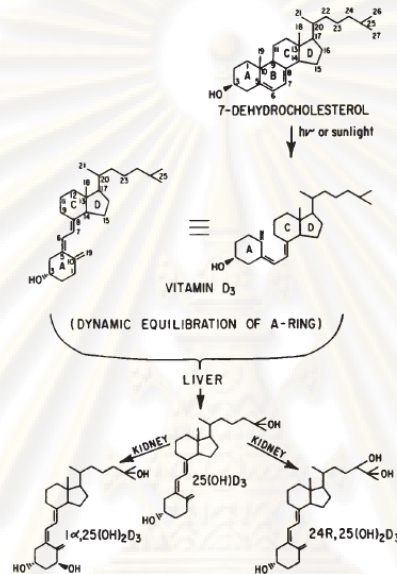


รูปที่ 12 แสดงโครงสร้างของ vitamin D precursor และวิตามินดี, dihyrotachysterol เป็นเป็นอนุพันธ์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น ไม่พบในร่างกาย มี 3-hydroxyl group ซึ่งเป็น pseudo-1-hydroxyl configuration ทำให้ dihyrotachysterol มีประสิทธิภาพสูงในสภาวะที่มี 1 $\alpha$ -hydroxylase activity ต่ำลง

อาหารยังเป็นแหล่งวิตามินดีสำหรับร่างกายอีกแหล่งหนึ่ง ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานพยาบาล และผู้ที่อยู่ในพื้นที่ทางขั้วโลกเหนือ จะต้องได้รับวิตามินดีจากอาหารเป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันคนส่วนใหญ่หลีกเลี่ยงการได้รับแสงแดด ทำให้การได้รับวิตามินดี จากอาหารให้เพียงพอเป็นปัจจัยสำคัญสำหรับคนทั่วไป และพบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีสูงมากในประชากรทั่วไป และยังเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคกระดูกบางและมีกระดูกหักเพิ่มขึ้น แหล่งอาหารที่มีวิตามินดี ได้มาจาก fortified dairy product แต่ปริมาณวิตามินดีที่อยู่ในอาหารเสริมเหล่านี้ก็ไม่แน่นอน แหล่งอาหารอื่นที่มีวิตามินดี ได้แก่ ไข่แดง, น้ำมันปลา และ fortified cereal product วิตามินดีที่ได้รับมาจากพืชเป็นวิตามินดี 2 ในขณะที่วิตามินดี 3 ได้มาจากสัตว์ วิตามินดีทั้ง 2 รูปแบบออกฤทธิ์เหมือนกัน และถูกกระตุ้นให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยเอนไซม์ hydroxylase ในร่างกายมนุษย์

## เมตาบอลิซึมของวิตามินดี

ร่างกายจะต้องเปลี่ยนวิตามินดี 3 ให้เป็น active form โดยผ่าน hydroxylation 2 ขั้นตอน คือ 25-hydroxylation ที่ตับ และ  $1\alpha$ -hydroxylation ที่ไต ได้เป็น  $1,25$ -dihydroxyvitamin D ( $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ ) (รูปที่ 13) ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor ภายในเซลล์ของเนื้อเยื่อเป้าหมาย



รูปที่ 13 แสดงการสร้างวิตามินดี 3 ซึ่งเกิดจากการที่ 7-dehydrocholesterol ที่ผิวหนัง ได้รับรังสีอัลตราไวโอเล็ต แล้วเปลี่ยนเป็น previtamin D<sub>3</sub> ซึ่งไวต่ออุณหภูมิ จะเปลี่ยนรูปร่างไปเป็น วิตามินดี 3 และวิตามินดี 3 ก็จะถูก metabolized ไปเป็น 25(OH)D<sub>3</sub> ที่ตับ ส่วนที่ไต 25(OH)D<sub>3</sub> จะถูก metabolized ได้เป็น active metabolite ได้แก่  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  หรือ catabolized เป็น inactive metabolite ได้แก่  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

### ก. 25-hydroxylation ที่ตับ

เมื่อวิตามินดี 3 ทั้งที่ถูกผลิตขึ้นมาที่ผิวหนัง หรือ ได้รับจากอาหาร ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ก็จะไปสะสมที่ตับ และเกิดการ hydroxylation ที่ตำแหน่ง C-25 โดยเอนไซม์ 25-hydroxylase เกิดเป็น 25-hydroxycholecalciferol ( $25[\text{OH}]\text{D}_3$ ) ซึ่งเป็นรูปแบบของวิตามินดีที่พบมากที่สุดในร่างกาย โดยวิตามินดี 2 ก็จะถูก metabolized เป็น 25-hydroxyergocalciferol ( $25[\text{OH}]\text{D}_2$ ) ซึ่งขั้นตอนนี้จะเกิดขึ้นที่ตับเป็นหลัก โดยพบว่า การผ่าตัด total hepatectomy จะทำให้  $25(\text{OH})\text{D}$  หายไปจาก

กระแสเลือด hepatic 25-hydroxylase activity มีทั้งที่เป็น mitochondrial และ microsomal enzyme และทั้ง 2 ชนิดก็เป็น cytochrome P450 enzyme ส่วนที่เป็น mitochondrial enzyme คือ CYP27A1 sterol 27-hydroxylase ซึ่งมี high-capacity, low-affinity enzyme ส่วน microsomal enzyme ได้แก่ CYP2R1 เป็น low-capacity, high-capacity enzyme ปัจจุบันนี้มีหลักฐานที่แสดงว่าปริมาณการผลิต 25(OH)D จากตับไม่ได้ถูกควบคุมโดยเอนไซม์เหล่านี้ แต่ถูกควบคุมด้วยความเข้มข้นของสารตั้งต้น และจากการที่ปริมาณการสร้าง 25(OH)D ไม่ได้ถูกควบคุมโดย physiological regulation จึงทำให้การวัดระดับ 25(OH)D เป็นสิ่งที่แสดง nutritional status ที่ดีที่สุด

### ข. 1 $\alpha$ -hydroxylation ที่ไต

กระบวนการเมตาบอลิซึมขั้นตอนต่อไปของ 25(OH)D<sub>3</sub> เกิดขึ้นที่ mitochondria ของ renal proximal tubule ทำให้ได้ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> โดย renal 1 $\alpha$ -hydroxylase, CYP27B1 ซึ่งเป็น P-450 mixed function type และต้องอาศัย ferredoxin และ NADPH ซึ่งสร้างขึ้นใน mitochondria โดย energy-dependent transhydrogenase แม้ว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ ก็สามารถสร้าง 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ได้ แต่เป็นปริมาณที่น้อยมาก เมื่อเทียบกับการสร้างโดยไต ในผู้ป่วยที่ไม่มีไต ก็จะไม่พบว่ามี 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ในกระแสเลือด ในภาวะ hypercalcemia ที่เกี่ยวข้องกับ granulomatous disease เช่น sarcoidosis และ tuberculosis และ lymphoma บางชนิด เกิดจากการสร้าง 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> จากแหล่งอื่นนอกไต

### ค. 24-hydroxylation

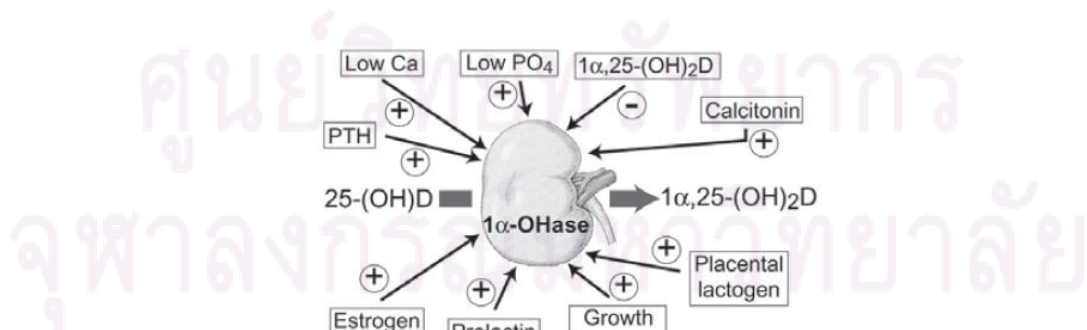
การเกิด hydroxylation ที่ตำแหน่ง C-24 ได้เป็น 24,25(OH)<sub>2</sub>D ซึ่งเป็น metabolite ของวิตามินดี 3 ที่มากเป็นอันดับ 2 ในร่างกาย แต่ก็ยังมีระดับเพียง 1 ใน 10 ของระดับ 25(OH)D การสร้าง 24,25(OH)<sub>2</sub>D ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ไต แม้ว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ ก็สามารถผลิต 24,25(OH)<sub>2</sub>D ได้บ้างก็ตาม เอนไซม์ 24-hydroxylase ได้แก่ CYP24P1 จะอยู่ใน mitochondria ของ renal tubular cell สารตั้งต้นหลักของ CYP24P1 คือ 25(OH)D แต่ก็ยังสามารถ hydrolyzed 1,25(OH)<sub>2</sub>D ได้เป็น 1,24,25(OH)<sub>2</sub>D ซึ่งการสร้าง 24,25(OH)<sub>2</sub>D ทำให้เกิด metabolite ของ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ที่ active น้อย

กว่ามาก และทำให้เกิด side-chain cleavage และ oxidation ได้ง่ายขึ้น ดังนั้น การสร้าง 24,25(OH)<sub>2</sub>D จึงเป็นขั้นตอนแรกของการหยุดการทำงานของวิตามินดีฮอร์โมน

### การควบคุมเมตาบอลิซึมของวิตามินดี

ปริมาณวิตามินดีที่ได้รับจากอาหาร และการสร้างวิตามินดีขึ้นเองภายในร่างกายจะไม่คงที่ จึงต้องมีการควบคุมการสร้าง active metabolite ของวิตามินดี เอนไซม์ในกระบวนการ hydroxylation ของวิตามินดี ทั้ง 2 ชนิด คือ 25-hydroxylase จากตับ และ 1 $\alpha$ -hydroxylase จากไต น่าจะมีบทบาทในการควบคุมเมตาบอลิซึมของวิตามินดี แต่ปรากฏว่าที่ตับ ในภาวะที่เอนไซม์ 25-hydroxylase ถูกยับยั้ง การให้วิตามินดี ในปริมาณมากสามารถเอาชนะการยับยั้งเอนไซม์ได้ ดังนั้น จึงทำให้สามารถให้วิตามินดี 3 ที่สังเคราะห์ขึ้นมา (1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol, 1 $\alpha$ [OH]D<sub>3</sub>) ซึ่งต้องการเมตาบอลิซึมโดยตับก่อนจะออกฤทธิ์ได้ในการรักษา กลไกนี้อาจเป็นการป้องกันภาวะที่ร่างกายได้รับสารที่ยับยั้งการทำงานของ 25-hydroxylase แต่อย่างไรก็ตาม การให้ 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub> ก็สามารถทำให้เกิด hypercalcemia ได้ จึงต้องมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด

การควบคุมการทำงานของ 1 $\alpha$ - และ 24-hydroxylase ที่ไตมีความสำคัญมาก ในการควบคุมการสร้าง active หรือ inactive metabolite ของวิตามินดี โดยปกติระดับความเข้มข้นของ 1,25(OH)<sub>2</sub>D ในเลือดจะเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเมื่อร่างกายได้รับวิตามินดี มีปัจจัยหลายอย่างในเลือดที่ควบคุมการทำงานของ 1 $\alpha$ -hydroxylase โดยปัจจัยที่สำคัญได้แก่ PTH, แคลเซียม, ฟอสเฟต และ 1,25(OH)<sub>2</sub>D (รูปที่ 14)



รูปที่ 14 1,25(OH)<sub>2</sub>D ถูกสร้างขึ้นที่ไต โดยการเมตาบอลิซึมของ 25(OH)D เอนไซม์ 1 $\alpha$ -hydroxylase ถูกควบคุมด้วยปัจจัยหลายๆ อย่าง (+) = positive, (-) = negative

ในภาวะ hypocalcemia  $25(\text{OH})\text{D}$  จะถูกเปลี่ยนไปเป็น  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  เป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ภาวะ normocalcemia และ hypercalcemia จะได้เป็น  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  มากกว่า เป็นผลจากการที่ hypocalcemia กระตุ้นการหลั่ง PTH แล้ว PTH ไปเพิ่มการทำงานของ  $1\alpha$ -hydroxylase จาก renal proximal tubular ทำให้ระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  เพิ่มขึ้น แล้วเกิดการกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ ทำให้ระดับแคลเซียมสูงขึ้น ไปยับยั้งการหลั่ง PTH เป็น feedback loop ระดับความเข้มข้นของแคลเซียมเองก็สามารถกระตุ้น calcium sensing receptor (CASR) ได้โดยตรง และมีผลในการควบคุมการทำงานของ  $1\alpha$ -hydroxylase

ระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำจะกระตุ้น ส่วนระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงจะยับยั้งการทำงานของ  $1\alpha$ -hydroxylase ที่ไต โดยไม่อาศัย PTH

ระดับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ก็จะควบคุมการสร้างตัวมันเอง โดยการลดการทำงานของ  $1\alpha$ -hydroxylase และเพิ่มการทำงานของ  $24$ -hydroxylase จากการทดลองเมื่อได้รับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ในขนาดสูง ในภาวะขาดวิตามินดีในไก่ การเปลี่ยนการทำงานของเอนไซม์จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และสามารถป้องกันได้โดยการให้ actinomycin D ทำให้มีการตั้งสมมติฐานว่า  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ควบคุมการผลิตตัวมันเองได้ โดยการสร้างโปรตีนชนิดใหม่ การควบคุมทางอ้อม เกิดจากการออกฤทธิ์ผ่านต่อมพาราไทรอยด์ แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือดตามมา

การควบคุมโดยปัจจัยอื่นๆ เช่น ความต้องการแคลเซียมของร่างกายจะเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ ในช่วงของการเจริญเติบโต หรือช่วงที่มีการตั้งครรภ์ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในช่วงเหล่านี้ จะมีผลต่อเมตาบอลิซึมของวิตามินดี ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม prolactin, insulin, growth hormone และ calcitonin จะกระตุ้นการทำงานของ  $1\alpha$ -hydroxylase

### การออกฤทธิ์ของวิตามินดี

#### ก. Vitamin D receptor

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ทำงานโดยรวมกับ nuclear receptor จากนั้นจะควบคุมการ transcription DNA ไปเป็น RNA ในกลุ่มของ nuclear receptor ทั้งหมด vitamin D receptor (VDR) มีลักษณะคล้ายกับ retinoic acid receptor, triiodothyronine receptor และ retinoid-X-receptor (RXR)

มากที่สุด  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  สามารถจับกับ VDR ได้แน่นกว่า vitamin D metabolite อื่นๆ ประมาณ 3 เท่า แม้ว่า  $25(\text{OH})\text{D}_3$  จะเป็นตัวที่มีฤทธิ์น้อยที่สุด แต่ก็ยังเป็นรูปแบบที่พบมากที่สุดในร่างกาย ประมาณ 3 เท่าของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของ free form ของ  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ก็มากกว่า  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  เพียง 2 เท่า ดังนั้นในสถานการณ์ปกติ  $25(\text{OH})\text{D}_3$  จึงไม่ได้มีบทบาทมากนักในการรักษาสมดุลของแคลเซียม

ที่ proximal convoluted tubule ของไต  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ลดระดับ VDR ซึ่งเชื่อว่าทำให้การกระตุ้นการทำงานของ renal 24-hydroxylase โดย  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ลดลง และช่วยป้องกันไม่ให้  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่เพิ่งถูกสร้างขึ้นมาที่ไตถูกหยุดการทำงาน

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ยังมีการออกฤทธิ์ที่รวดเร็วเกินกว่าที่จะเกิดจากการควบคุม transcription ของ DNA เรียกว่าเป็น nongenomic action ประกอบด้วย การเพิ่มขึ้นของแคลเซียมในเซลล์, การกระตุ้นให้ phospholipase C เริ่มทำงาน และการเปิด calcium channels กลไกเหล่านี้พบได้ในเซลล์หลายชนิด และเกิดขึ้นภายในเวลาเป็นนาที่หลังจากได้รับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  หลักฐานอื่นที่แสดงให้เห็นว่ามีการออกฤทธิ์  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  โดยไม่ต้องอาศัย receptor เฉพาะ คือการพบ specific binding sites สำหรับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ที่อยู่บน antiluminal surface ของเซลล์ลำไส้ อย่างไรก็ตาม ทั้งการเพิ่มขึ้นของ cGMP ในเซลล์อย่างรวดเร็วโดยเกี่ยวข้องกับ VDR และการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมในเซลล์โดยการตอบสนองต่อ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  จำเป็นต้องอาศัย nuclear receptor ที่เป็นปกติ เนื่องจากไม่พบผลเหล่านี้ในเซลล์ที่ได้มาจากผู้ป่วยหรือหนูที่มีการกลายพันธุ์ของ vitamin D receptor

พบการแสดงออกของ VDR ได้ทั่วไปในเกือบทุกเนื้อเยื่อของร่างกาย และมีหลักฐานแสดงว่า VDR ทำหน้าที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงและหน้าที่ของเซลล์หลายชนิด อย่างไรก็ตาม ผลของวิตามินดี ที่ออกฤทธิ์ผ่าน VDR ที่สำคัญที่สุดได้แก่ การควบคุมการเคลื่อนย้ายแคลเซียมในทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยที่มี mutant vitamin D receptor การ mineralization ของกระดูกที่ผิดปกติ สามารถแก้ไขได้ โดยการให้แคลเซียมแก่ผู้ป่วยด้วยวิธีที่ไม่ต้องผ่านขั้นตอนการดูดซึมแคลเซียมที่ผิดปกติ

## ข. การดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้

ในสภาวะของอาหารที่ปกติ ซึ่งมีแคลเซียมประมาณ 700-900 มก/วัน ประมาณ 30-35% ของแคลเซียมจะถูกดูดซึม อย่างไรก็ตาม การสูญเสียแคลเซียมจาก intestinal secretion จะทำให้ได้แคลเซียมจากอาหารทั้งสิ้น 200 มก/วัน แม้ว่าวิตามินดีจะเป็นฮอร์โมนที่สำคัญที่สุดในการควบคุมการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ bioavailability ของ mineral ion ใน intestinal lumen ก็ยังได้รับผลจากปัจจัยต่างๆ และส่วนประกอบของอาหาร โดยการดูดซึมของแคลเซียมและแมกนีเซียมจะลดลงในภาวะขาดเกลือน้ำดี, free fatty acid ที่ไม่ถูกดูดซึมในภาวะที่มี steatorrhea และในอาหารที่มี fiber หรือ phytate มาก gastric acid จำเป็นต่อการแยกแคลเซียมออกจากประจุบวกในอาหาร หรือจากสารประกอบเกลือแคลเซียมที่ใช้ในการรักษา การให้เกลือแคลเซียมพร้อมอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น achlorhydria และการแบ่งให้วันละหลายครั้ง หรือให้ในรูปแบบเกลือที่ละลายได้ง่ายขึ้น เช่น calcium citrate เป็นการเพิ่ม calcium bioavailability

## ค. การออกฤทธิ์ของวิตามินดีที่ต่อมพาราไทรอยด์

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ควบคุมการแสดงออกของ gene transcription และการเพิ่มจำนวนเซลล์พาราไทรอยด์ ในหนูที่มีระดับแคลเซียมปกติ แต่ไม่มีการทำงาน VDR มีระดับ PTH เป็นปกติ และขนาดของต่อมพาราไทรอยด์ก็ปกติด้วย แสดงว่า การทำงาน ผ่านยีนส์ของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ไม่ได้มีความสำคัญต่อการรักษาสมดุลของเซลล์พาราไทรอยด์ อย่างไรก็ตาม พบว่า  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  สามารถลดการ transcription ของ PTH gene ได้ทั้งใน in vivo และ in vitro ทำให้มีการใช้  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ในการรักษา secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้

## ง. การออกฤทธิ์ของวิตามินดีต่อกระดูก

ผลของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ต่อกระดูกมีมากมาย ได้แก่ การเป็นตัวควบคุม การ transcription ของ matrix protein ที่สำคัญ คือ collagen type 1 และ เพิ่มการสร้าง osteocalcin และ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ยังเพิ่มการสร้าง osteoclast จาก monocyte-macrophage stem cell precursor ในการทดลอง และยังเพิ่มการสลายกระดูกโดย osteoclast เมื่อได้รับ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ในขนาดสูง โดยการเพิ่มการสร้าง RANKL จาก osteoblast แม้ว่าจะพบผลหลายๆ อย่างของ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ต่อ

กระดูกใน in vitro ในการทดลอง in vivo ก็พบว่าหนูที่ไม่มีการทำงานของ VDR เมื่อได้รับการแก้ไขภาวะการไม่สมดุลของแร่ธาตุ ก็สามารถแก้ไขความผิดปกติของกระดูกได้ และการให้แคลเซียมเข้าทางกระแสเลือด ก็สามารถรักษา osteomalacic lesion ในเด็กที่มี mutant VDR ได้ จากผลการศึกษาต่างๆ นี้ แสดงว่า  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ควบคุมการเกิด bone mineralization โดยการกระตุ้นการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตจากทางเดินอาหาร

## 2.11 โรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกระดูกที่พบมากที่สุด 1 ใน 2 ของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนผิวขาว และอย่างน้อย 1 ใน 8 ของผู้ชายและผู้หญิงเชื้อสายอื่นๆ จะมีกระดูกหักจากกระดูกพรุนครั้งหนึ่งในช่วงชีวิต โรคกระดูกพรุน ตามคำนิยามของ WHO หมายถึง “a condition that is characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk”(34) โรคกระดูกพรุนแบ่งเป็น primary osteoporosis หมายถึง โรคกระดูกพรุน ที่เกิดขึ้นจากการค่อยๆ สูญเสียมวลกระดูกตามอายุ ทั้งเพศชายและเพศหญิง โดยเฉพาะในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน และ secondary osteoporosis (35) ซึ่งหมายถึง โรคกระดูกพรุนที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ (ตารางที่ 2) ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น hyperthyroidism, hypogonadism, Cushing’s syndrome และ hyperparathyroidism รวมถึงโรคเรื้อรังอื่นๆ เช่น malabsorption, immobilization, โรคตับและโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น

ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของ Secondary osteoporosis

Hypogonadal states	Genetic disorders
Turner’s syndrome	Osteogenesis imperfect
Athletic amenorrhea	Vitamin D-resistant osteomalacia
Anorexia nervosa	Hypophosphatasia
Hyperprolactinemia	Marfan syndrome
GnRH therapy	Ehlers-Danlos



Hypothalamic amenorrhea	Glycogen storage diseases
Thyroid disorders	Rheumatologic disorders
Other endocrine disorders Hyperparathyroidism Diabetes mellitus Hemochromatosis Acromegaly	Gastrointestinal disorders Primary biliary cirrhosis Inflammatory bowel disease Celiac disease and sprue Hepatic diseases
Medications Glucocorticoids Anticonvulsants Cyclosporine Diuretics Anticoagulants Methotrexate	Immobilization Renal disorders

มวลกระดูก ณ เวลาใดเวลาหนึ่งในผู้ใหญ่ แสดงถึงการสะสมแร่ธาตุในกระดูกมากที่สุด ตอน  
ที่กระดูกเจริญสมบูรณ์แล้ว หักออกด้วยส่วนที่สูญเสียไปภายหลัง ผู้หญิงที่เคยมีปัญหาเกี่ยวกับการ  
ขาดประจำเดือน, การนอนติดเตียงนานๆ, ปัญหาการกินที่ผิดปกติ หรือความเจ็บป่วยทางกายอื่นๆ  
ในช่วงวัยรุ่นที่มีการเจริญเติบโตของกระดูกมาก ก็จะเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ โดยไม่สามารถได้มวลกระดูกที่  
มากที่สุดที่ควรจะได้ตามกรรมพันธุ์ แม้ว่าเมื่อมีอายุมากขึ้น มีการสูญเสียกระดูกที่เป็นไปตามอัตรา  
ปกติ ผู้ป่วยคนดังกล่าวก็จะมีโอกาสเกิดโรคกระดูกพรุน เนื่องจากมวลกระดูกสูงที่สุดต่ำตั้งแต่ต้น  
ดังนั้น การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน คือการพิจารณาถึงผลรวมของกระบวนการต่างๆ ได้แก่ กรรมพันธุ์,  
ลักษณะทางกายภาพ และปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อกระดูกตามลำพัง หรือหลายๆ ปัจจัยที่รวมกันแล้วมี  
ผลต่อความแข็งแรงของกระดูก

### 2.11.1 กลไกการเกิดโรคกระดูกพรุน

การลดลงของมวลกระดูกและเพิ่มความเปราะของกระดูกเกิดขึ้นจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ 1)  
การไม่ได้มวลกระดูกสูงที่สุดที่ควรจะได้ 2) การสูญเสียมวลกระดูกจากการสลายกระดูกมากขึ้น 3)

การสร้างกระดูกชนิดเซียมการสูญเสียกระดูกไม่เพียงพอ การวิเคราะห์หลักไกของการเกิดโรคกระดูกพรุน จะต้องพิจารณาถึงความหลากหลายของการแสดงของโรคด้วย(36)

### การไม่ได้มวลกระดูกสูงสุดที่ควรจะได้

จากการศึกษาในคู่แฝด พบว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดความแตกต่างของมวลกระดูกสูงสุดถึง 85% และยังเป็นตัวกำหนด bone turnover และความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก ยีนส์ที่มีความพยายามในการศึกษาว่าอาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ ยีนส์ที่ควบคุมการสร้าง vitamin D receptor, estrogen receptor, collagen, cytokines, neurotransmitter และ growth regulator แต่จากการศึกษาต่างๆ ไม่สามารถสรุปผลได้ ชัดเจนว่ายีนส์ใดเป็นตัวกำหนดมวลกระดูกที่มากที่สุด, bone turnover และโอกาสเกิดกระดูกหัก อาจเกิดจากกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก หรือมี ยีนส์หลายตัวที่ทำงานร่วมกัน หรือยีนส์ดังกล่าวอาจได้รับผลกระทบจากปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมด้วย

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรม ซึ่งเป็นปัจจัย หลักของการได้มวลกระดูกสูงสุดแล้ว ปัจจัยอื่นๆ ที่มีบทบาทในช่วงวัยเด็ก และวัยรุ่นที่มีการเจริญเติบโต ได้แก่ สารอาหาร โดยเฉพาะแคลเซียม, การออกกำลังกาย, ความเจ็บป่วย รวมทั้งเอสโตรเจน ซึ่งมีบทบาททั้งในผู้ชายและผู้หญิงในการควบคุม การเกิด bone remodeling และยังคงควบคุมการเกิด epiphyseal closure อีกด้วย

### การสลายกระดูกมากขึ้น

มวลกระดูกมักจะสูงที่สุดในช่วงอายุ 30 ปี และในอีก 30 ปีต่อมา จะมีการสูญเสียมวลกระดูกบ้าง โดยเฉพาะ trabecular bone แต่การมีกระดูกหักง่ายผิดปกติก็ยังพบน้อย แม้ว่าจะเป็นผู้ที่มีมวลกระดูกสูงที่สุดก็ตาม อัตราการเกิดกระดูกข้อมือหัก (Colles' fracture) มักเพิ่มมากขึ้น ก่อนหมดประจำเดือน ในขณะที่การเพิ่มขึ้นของการหักของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก จะเริ่ม ในช่วงอายุประมาณ 60 ปีในเพศหญิง และ 80 ปีในเพศชาย การเพิ่มขึ้นของการสลายกระดูกเป็น กลไกหลักที่เพิ่มความเปราะของกระดูก ตามปกติ ระยะเวลาที่ใช้ในวงจรการสลายกระดูกจะสั้นกว่า การสร้างกระดูกมาก ดังนั้นการมีการสลายกระดูกเกิดขึ้นหลายๆ ตำแหน่ง ไม่เพียงแต่ทำให้กระดูกเปราะมากขึ้น ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างขนาดเล็ก ซึ่งทำให้กระดูกเปราะมากยิ่งขึ้น อีกด้วย อัตราการเกิด bone remodeling ที่มากขึ้น จะทำให้มี biological marker ของ bone

turnover มากขึ้น ซึ่งจะสูงเช่นนี้ไปจนวัยชรา และเกี่ยวข้องกับเกิดการกระดูกหักมากขึ้นโดยไม่อาศัย BMD

### การสร้างกระดูกลดลง

มวลกระดูกจะเพิ่มขึ้นในช่วงวัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ตอนต้น แม้ว่าอัตราการสลายกระดูกจะสูง ดังนั้น การหมดประจำเดือน และการลดลงของมวลกระดูกตามอายุ จึงต้องเกี่ยวกับการสร้างกระดูกลดลงด้วย เมื่ออายุมากขึ้น ปริมาณของการสร้างกระดูกจะลดลงในแต่ละ bone structural unit (BSU) การลดลงนี้ อาจเกิดจากการลดลงของ skeletal growth factor ตามอายุ ดังนั้นถ้าตัดขึ้นเนื้อกระดูกจากผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนมาตรวจทางพยาธิวิทยา จะพบลักษณะของการลดลงของการสร้างกระดูก

### ความผิดปกติทางชีวเคมี

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน จะต้องวินิจฉัย แยกโรคกับโรคต่างๆ เช่น osteomalacia และ osteogenesis imperfect โดยอาศัยการไม่พบความผิดปกติของ mineralization และ โครงสร้างของคอลลาเจน อย่างไรก็ตาม polymorphism ของ collagen gene COL1A1 หรือความผิดปกติของระดับ homocysteine ในเลือด ก็สามารถทำให้มีโอกาสกระดูกหักมากขึ้น โดยไม่อาศัย BMD ซึ่งอาจเกิดจากความเปลี่ยนแปลงเล็กๆ น้อยๆ ใน collagen matrix ความแตกต่างของโครงสร้างผลึกและการเรียงตัว ก็สามารถพบได้ แต่ก็อาจเป็นส่วนหนึ่งของ bone turnover ที่เปลี่ยนแปลงไป ส่วนความผิดปกติของ noncollagen protein ในโรคกระดูกพรุนยังไม่มีการศึกษามากพอในปัจจุบัน

## 2.11.2 ปัจจัยที่เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุน

### ฮอร์โมนต่างๆ

ในอดีตการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุน จะให้ความสำคัญกับการขาดเอสโตรเจน ซึ่งมีข้อสนับสนุนคือ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีอัตราการเกิดโรคกระดูกพรุนมาก

ที่สุด และเป็นกลุ่มที่มีระดับ estradiol ต่ำที่สุดด้วย ระดับของเอสโตรเจนยังมีความสัมพันธ์อย่างมากกับ BMD ในผู้ชายสูงอายุ และสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ชาย

โรคกระดูกพรุนสามารถเกิดขึ้นได้ ในผู้ที่ ไม่มีหลักฐานของการขาดฮอร์โมนเพศ แม้ว่าจะพบได้น้อยมากก็ตาม แต่ความผิดปกติของ receptor ของฮอร์โมนเหล่านี้ก็อาจเกี่ยวข้อง พบว่า BMD ที่ต่ำลง สัมพันธ์กับระดับ sex hormone-binding globulin (SHBG) ที่สูงขึ้น ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าปริมาณฮอร์โมนเพศในเนื้อเยื่อลดลง เมื่อ SHBG สูงขึ้น

ฮอร์โมนอื่นๆ ที่มีบทบาทในการสูญเสียมวลกระดูกตามอายุ ได้แก่ PTH ระดับ PTH จะเพิ่มขึ้นตามอายุ การเพิ่มขึ้นนี้อาจเป็นผลมาจากการรับประทานอาหารที่มีระดับแคลเซียมไม่เพียงพอ หรือการดูดซึมแคลเซียมลดลง ภาวะ secondary hyperparathyroidism และ vitamin D deficiency นอกจากสามารถทำให้สูญเสียกระดูกเร็วขึ้น แล้วยังทำให้การทำงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้อทำงานผิดปกติอีกด้วย ซึ่งเป็นการเพิ่มโอกาสในการล้ม และกระดูกหักในที่สุด อย่างไรก็ตาม ระดับ PTH ในผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหัก ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ที่มีอายุเท่ากัน ระดับ 25(OH)D ก็มักจะต่ำในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคกระดูกพรุน ส่วนภาวะ calcitonin deficiency ไม่พบว่ามีส่วนในการเกิดโรคกระดูกพรุนแม้ว่าการรักษาด้วย calcitonin จะสามารถป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก และเพิ่มมวลกระดูกได้ในผู้ป่วยที่มี bone turnover สูงก็ตาม

การมี glucocorticoid เกิน สามารถทำให้เกิด secondary osteoporosis แต่ก็ไม่พบว่ามีบทบาทใน primary osteoporosis การหลั่ง growth hormone และ circulating IGF-1 จะลดลงตามอายุ และการเปลี่ยนแปลงของระดับ IGF-1 ก็มีความสัมพันธ์กับโอกาสกระดูกหักที่มากขึ้น ภาวะ thyroid hormone เกิน ก็ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกมากขึ้น และทั้ง hyperthyroidism และ hypothyroidism ก็เกี่ยวข้องกับโอกาสกระดูกหักที่มากขึ้นด้วย

### ปัจจัยภายในกระดูก

สิ่งที่ทำให้เชื่อว่าปัจจัยภายในกระดูกเองมีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุน ได้แก่ 1) ฮอร์โมนที่มีผลต่อกระดูก เอสโตรเจน และ PTH เปลี่ยนแปลงปัจจัยภายในกระดูก (cytokines, prostaglandins และ growth factor) 2) การสูญเสียกระดูกเกิดขึ้นที่แต่ละบริเวณไม่

เท่ากัน ปัจจัยภายในกระดูกเหล่านี้ทำงานผ่าน RANKL-RANK system รวมทั้ง OPG แต่ยังไม่สามารถแสดงความผิดปกติในระบบดังกล่าวให้เห็นในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เป็นไปได้ว่ากระดูกและการสร้าง IGF หรือ IGF-binding protein มีบทบาทในการเกิดโรคกระดูกพรุน

### สารอาหารและการดำเนินชีวิต

การขาดแคลเซียมและการขาดการออกกำลังกายตั้งแต่ช่วงแรกๆ ของชีวิต จะทำให้กระดูกไม่สามารถได้มวลกระดูกสูงสุดที่ควรจะได้ และทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกเร็วขึ้นตามมา การเสริมแคลเซียมและวิตามินดี สามารถลดการสูญเสียมวลกระดูก และลดโอกาสเกิดกระดูกหักเมื่ออายุมากขึ้น

การได้รับโปรตีนไม่เพียงพอ เพิ่มโอกาสกระดูกหักให้มากขึ้นในการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา แม้ว่าการศึกษาทางระบาดวิทยาทั่วโลก พบว่าการรับประทานโปรตีนจากสัตว์มากเกินไปเกี่ยวข้องกับการเพิ่มโอกาสกระดูกหัก การขาดวิตามินเค สัมพันธ์กับการเกิดกระดูกที่สะโพกหัก และพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างไขมันในร่างกาย, lean body mass, และ ความหนาแน่นของกระดูก กลไกหนึ่งที่เกี่ยวข้องป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในคนที่มีน้ำหนักเกิน ได้แก่ การเปลี่ยนแอนโดรเจนจากต่อมหมวกไต ให้เป็นเอสโตรเจนในไขมัน กลไกอื่นๆ ได้แก่ การลดลงของ SHBG ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของดัชนีมวลกาย นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของไขมันและกล้ามเนื้อ ก็เป็นการเพิ่มแรงที่จะกระทำต่อกระดูก และเพิ่มแรงดันเชิงกลต่อกระดูก และพบว่าการสูบบุหรี่ เป็นการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนโดยผ่านหลายๆ กลไก

### ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวกับกระดูก

ผู้ที่มีน้ำหนักน้อย หรือน้ำหนักลด เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ซึ่งอาจสัมพันธ์กับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดกระดูก ได้แก่ การลดลงของเนื้อเยื่อที่หุ้มรอบกระดูก และการที่มีความแข็งแรงของกล้ามเนื้อต่ำ ปัจจัยเกี่ยวกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อ เช่น การสูญเสียความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ, การทรงตัวที่ผิดปกติ และการมองเห็นที่ผิดปกติ ทำให้ล้มง่ายขึ้นและเกิดกระดูกสะโพกหักตามมา ยาที่มีผลต่อระบบประสาท หรือยาที่ทำให้มีการลดลงของ

ปริมาณเลือดในร่างกาย ทำให้เกิด postural hypotension เพิ่มโอกาสในการล้มโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ

## 2.12 การวัดความหนาแน่นของกระดูก

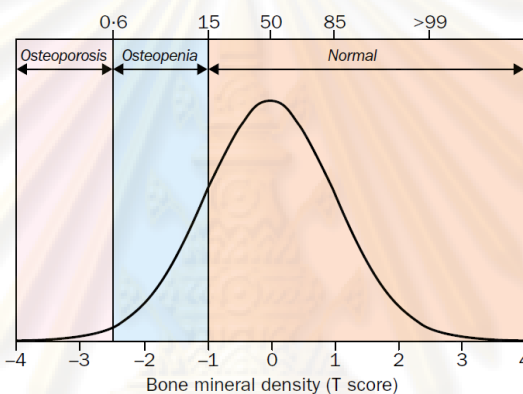
กระดูกประกอบด้วยแร่ธาตุ โดยเฉพาะ calcium hydroxyapatite อยู่ใน collagen type I และโปรตีนอื่นๆ ที่ประกอบขึ้นเป็น bone matrix แคลเซียมสามารถดูดรังสีได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อหรือโปรตีนอื่นๆ (37) ปริมาณของ x-ray energy ที่ถูกดูดกลืนโดยแคลเซียมในกระดูกบริเวณที่ทำการวัดเป็นตัวบอก bone mineral content (BMC) และค่า BMC เมื่อหารด้วยพื้นที่หรือปริมาตร ก็จะได้เป็น bone mineral density (BMD) ซึ่งแสดงผลโดยมีหน่วยเป็นกรัม/ตารางเซนติเมตร ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ในการทดลองพบความสัมพันธ์ระหว่าง BMD กับแรงที่ต้องใช้ในการทำให้กระดูกหัก ( $R^2 = 0.4-0.9$ ) ตัวกำหนดความแข็งแรงของกระดูกอื่นๆ ได้แก่ ขนาดของกระดูก โดยกระดูกที่ขนาดใหญ่กว่าจะมีความแข็งแรงมากกว่า, โครงสร้างของกระดูก โดย long bone ที่มีพื้นที่ภาคตัดขวางมากกว่าจะทนต่อการโค้งงอได้มากกว่า, โครงสร้างทางจุลภาคของกระดูก โดยกระดูกที่มีรอยหักขนาดเล็กๆ และการสูญเสีย trabecular architecture ทำให้กระดูกไม่แข็งแรง และส่วนประกอบของกระดูก เช่นกระดูกที่มีคอลลาเจนที่ผิดปกติจะไม่แข็งแรง

### 2.12.1 คำนิยามต่างๆ เกี่ยวกับมวลกระดูก

มวลกระดูก (bone mass) หมายถึง ปริมาณของกระดูกที่บริเวณหนึ่งๆ

ความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) หมายถึง ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของแร่ธาตุต่อ 1 หน่วยพื้นที่ เช่น สำหรับ single-energy x-ray absorptiometry (SXA) และ dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) ซึ่งทั้ง 2 ชนิดเรียกรวมว่าเป็น areal BMD การวัด BMD จะเป็นการประเมิน BMD บนพื้นที่ในระนาบ 2 มิติ ของกระดูก ดังนั้นถ้ากระดูก 2 บริเวณ ที่ทำการวัดมี BMD เท่ากัน กระดูกชิ้นใหญ่กว่าจะวัดได้ BMD สูงกว่า ส่วน volumetric bone density หมายถึง ความหนาแน่นของกระดูกต่อ 1 หน่วยปริมาตร ซึ่งจะไม่สัมพันธ์กับขนาดของกระดูก

T-score และ Z-score เป็นค่าที่ใช้ในการรายงานผล BMD โดยเป็นการเปรียบเทียบกับค่า (standard deviation) SD ทั้งสองค่า SD แสดงถึงความแปรปรวนของการวัด BMD ในประชากรปกติวัยผู้ใหญ่ที่อายุน้อย ระยะทางระหว่าง 5<sup>th</sup> -95<sup>th</sup> percentile ของทั้งหมดจะมีทั้งสิ้น 4 SD โดย SD จะแตกต่างกันไปตามเทคนิคที่ใช้วัด และประชากรอ้างอิง ที่นำมาใช้เป็นค่าปกติ สำหรับกระดูกสะโพก และกระดูกสันหลัง 1SD เท่ากับ 10-15% ของค่าเฉลี่ยของผู้ใหญ่อายุน้อย จากการกระจายแบบปกติ จะพบว่าประมาณ 0.5% ของผู้หญิงปกติ จะมี BMD ที่อยู่ในช่วงของโรคกระดูกพรุน คือมีค่า T-score เท่ากับ -2.5 หรือน้อยกว่า (รูปที่ 15)



รูปที่ 15 แสดงการกระจายของ BMD ในผู้หญิงปกติ ที่มีอายุ 30-40 ปี

T-score เป็นจำนวน SD ที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของ BMD ของประชากรผู้ใหญ่อายุน้อย (25-45 ปี) ตัวอย่าง T-score เท่ากับ 0 หมายความว่า ผู้ป่วยมี BMD เท่ากับค่าเฉลี่ยของ BMD ของประชากรผู้ใหญ่อายุน้อย, T-score เท่ากับ -2.5 หมายความว่า ผู้ป่วยมี BMD ที่ตำแหน่งดังกล่าวต่ำกว่าค่าเฉลี่ย BMD ของประชากรผู้ใหญ่อายุน้อย 2.5 SD

Z-score เป็นจำนวน SD ที่สูงกว่าหรือต่ำกว่าค่าเฉลี่ย BMD ของประชากรที่อายุเท่ากัน ตัวอย่าง ค่า Z-score เท่ากับ 0 หมายความว่า ผู้ป่วยมี BMD เท่ากันพอดีกับค่าเฉลี่ยของ BMD ของประชากรที่อายุเท่ากับผู้ป่วย, ค่า Z-score เท่ากับ -2.0 หมายความว่า ผู้ป่วยมีค่า BMD ที่ตำแหน่งดังกล่าวต่ำกว่าค่าเฉลี่ย BMD ของประชากรที่อายุเท่ากัน 2 SD

เนื่องจากมวลกระดูกจะลดลงตามอายุ ดังนั้น T-score จะต่ำกว่า Z-score หลังจากอายุ 40 ปี และความแตกต่างนี้ก็ยิ่งจะมากขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่อายุ 70 ปี มีค่า Z-score

เท่ากับ +1.0 ที่สะโพก (มากกว่าค่าเฉลี่ยของผู้หญิงที่อายุเท่ากัน) มีค่า T-score เท่ากับ -0.8 (น้อยกว่าผู้หญิงอายุน้อย)

### 2.12.2 ความหนาแน่นของกระดูกในผู้ชายและประชากรผิวสี

โดยทั่วไป ผู้ชายจะมี BMD สูงกว่าผู้หญิง คนแอฟริกันอเมริกัน และลาติน มี BMD สูงกว่า คนผิวขาว คนเอเชียมี BMD ต่ำกว่าคนผิวขาวเล็กน้อย เนื่องจากคนเอเชียมีร่างกายขนาดเล็ก กกว่า การวัดความหนาแน่นของกระดูกที่รายงานผลเป็น T-score หรือ Z-score จะมีความจำเพาะต่อเพศของผู้ป่วย และบริษัทที่ผลิตเครื่องวัดความหนาแน่นของกระดูกบางแห่งก็จะเปรียบเทียบผลการวัดของผู้ป่วยกับกลุ่มอ้างอิงจากเชื้อชาติเดียวกัน ดังนั้นการแปลผล BMD ในประชากรผิวสี จำเป็นต้องทราบว่าเป็นค่าที่เทียบกับกลุ่มอ้างอิงที่เป็นคนผิวขาว หรือเป็นคนเชื้อชาติเดียวกับผู้ป่วย การศึกษาเกี่ยวกับ BMD และความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก เป็นการทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นคนผิวขาว ซึ่งสามารถนำไปใช้กับประชากรผิวขาวเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในปัจจุบัน การศึกษาในลักษณะนี้ในประชากรกลุ่มอื่นก็ยังมีไม่มากนัก

### 2.12.3 เทคนิคที่ใช้ในการวัดความหนาแน่นของกระดูก

เทคนิคที่ใช้ในการวัดความหนาแน่นของกระดูกมีมากมาย เช่น DXA, SXA หรือ quantitative computed tomography (QCT) และ radiographin absorptiometry รังสีที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวิธีมีปริมาณต่ำมาก ยกเว้น QCT ส่วนวิธี quantitative ultrasound จะใช้คลื่นเสียงแทนการใช้รังสีในการประเมินคุณสมบัติของกระดูกที่สัมพันธ์กับความหนาแน่น และความแข็งแรงของกระดูก

ความสัมพันธ์ระหว่าง BMD กับ ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก จะดูจาก relative risk/SD (RR/SD) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ relative risk สัมพันธ์กับ 1-SD ที่ลดลงจากการวัด BMD ตัวอย่างเช่น RR/SD เท่ากับ 1.6 หมายความว่า ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น 60% ทุกๆ 1-SD ที่ลดลง ดังนั้น ค่า RR/SD ที่มาก เป็นตัวบ่งบอกว่า ค่า BMD ที่วัดได้มีความสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักมากขึ้น (ตารางที่ 3)



**ตารางที่ 3** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการวัดความหนาแน่นของกระดูกกับความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก

Measurement site of BMD	ชนิดของการหัก, RR/SD (95% CI)			
	Hip	Vertebral	Forearm	All
Hip	2.5(2.2-2.6)	1.9(1.8-2.1)	1.4(1.4-1.6)	1.6(1.4-1.8)
Lumbar spine	1.5(1.3-1.7)	1.9(1.8-2.0)	1.5(1.3-1.8)	1.5(1.4-1.7)
Distal radius	1.5(1.3-1.8)	1.7(1.5-1.9)	1.7(1.4-2.0)	1.4(1.3-1.6)
Calcaneus	1.8(1.5-2.1)	1.7(1.5-1.9)	1.6(1.4-1.8)	1.5(1.4-1.6)
Ultrasound calcaneus	1.6(1.4-1.8)			1.5(1.4-1.7)

#### Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)

เครื่อง DXA ที่เป็น table model จะสามารถวัด BMD ที่สะโพกหรือกระดูกสันหลัง แต่ก็ยังสามารถใช้วัดปริมาณแร่ธาตุทั้งหมดในกระดูกแขนได้ด้วย การวัดความหนาแน่นของกระดูกสะโพก (hip BMD) หมายถึง BMD ของ femoral neck หรือ total hip ค่าที่ได้จากการวัด BMD จากทั้ง 2 ตำแหน่ง ก็เป็นตัวชี้วัดที่ดีของการเกิดกระดูกสะโพกหัก และสามารถพยากรณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักได้ดีกว่าการวัด BMD จากตำแหน่งอื่น และ hip BMD ก็ยังสามารถพยากรณ์การเกิดกระดูกหักได้ทุกตำแหน่ง และไม่ได้รับผลกระทบจากโรคข้อเสื่อม

การวัดความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง (spine BMD) จะวัดที่บริเวณ lumbar spine (L1-L3 หรือ L4) ใน vertebral body ส่วนใหญ่จะประกอบด้วย trabecular bone ทำให้มีสัดส่วนของพื้นผิวที่มีการเกิด bone remodeling เมื่อเทียบกับปริมาตรกระดูกทั้งหมดสูง ดังนั้น spine BMD จะได้รับผลกระทบจากฮอร์โมนและยาต่างๆ มากกว่า cortical bone ดังนั้น spine BMD จะมีแนวโน้มที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เป็นการตอบสนองต่อโรคบางอย่าง หรือยาบางชนิด เช่น corticosteroid มากกว่า BMD ที่ตำแหน่งอื่น ในการวัด spine BMD ในท่ามาตรฐานซึ่งเป็นท่า anteroposterior จะวัดรวมแร่ธาตุที่ posterior element ของ vertebra และ facet joint รวมทั้ง abdominal aorta ด้วย ซึ่งโครงสร้างเหล่านี้ไม่ได้มีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกสันหลังแต่อย่างใด แต่ก็จะมีผลทำให้การ

วัด spine BMD ได้ค่าสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีโรคข้อเสื่อม ด้วยเหตุนี้ spine BMD จึงมีแนวโน้มสูงขึ้นหลังจากอายุ 65 ปี แทนที่จะลดลงเหมือนค่าที่วัดได้จากตำแหน่งอื่น

#### Peripheral densitometry

เครื่องมือที่ใช้จะมีขนาดเล็กกว่า DXA และ SXA ใช้สำหรับวัด BMD ที่ข้อมือหรือสันเท้า การวัด BMD ที่ข้อมือได้รับความนิยมมากกว่า เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีทั้ง cortical bone และ trabecular bone โดยทั่วไปราคาก็จะถูกกว่าการวัด hip BMD และ spine BMD โดยใช้ DXA ค่าที่ได้ก็สามารถพยากรณ์การเกิดกระดูกหักได้ แต่ไม่ดีเท่าการพยากรณ์การเกิดกระดูกสะโพกหัก โดยการวัด hip BMD และในการพยากรณ์การเกิดกระดูกสันหลังหัก ก็ทำได้ไม่ดีเท่าการใช้ค่า hip BMD และ spine BMD (ตารางที่ 1) อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 จะแตกต่างกันไปตามเครื่องวัดแต่ละชนิด

#### Qualitative computed tomography

การวัด QCT ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง สามารถทำได้จากเครื่อง computed tomography มาตรฐาน หรือใช้เครื่อง peripheral computed tomography ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าในการวัดที่ข้อมือ การวัดความหนาแน่นของกระดูกโดยวิธีนี้มีความพิเศษตรงที่สามารถวัดในระนาบ 3 มิติ ทำให้สามารถวัด cortical bone และ trabecular bone แยกกันได้ ค่าที่วัดได้จากเครื่อง QCT ยังไม่สามารถนำไปพยากรณ์การเกิดกระดูกหักได้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอ

#### Radiographic absorptiometry

เป็นการเปรียบเทียบความหนาแน่นของ proximal phalanx เทียบกับแผ่นออลูมิเนียมซึ่งทราบความหนาแน่นอยู่แล้ว แล้วนำไปวางบนแผ่นฟิล์มข้างๆ มือของผู้ป่วย วิธีอื่นๆ ที่ใช้การเอ็กซเรย์มือในการประมาณความหนาแน่นของกระดูก คือการวัด cortical thickness ลักษณะเฉพาะและราคาของการใช้วิธีเหล่านี้จะพอๆ กับการวัด peripheral densitometry วิธีอื่น

#### Quantitative ultrasound

การส่งผ่านคลื่นเสียงเข้าไปในกระดูก จะสามารถบอกความหนาแน่นและโครงสร้างของกระดูกได้โดยการประเมินจากความเร็วของเสียง และรูปแบบของการดูดกลืนคลื่นเสียงที่ความถี่ต่างๆ เรียกว่า broadband ultrasound attenuation หรือใช้การคำนวณจากค่าพารามิเตอร์ต่างๆ การวัดด้วย quantitative ultrasound ที่ตำแหน่งสันเท้า มีความคล้ายคลึงกับการวัดที่ peripheral

site อื่นๆ ในแง่ของความสามารถในการพยากรณ์การเกิดกระดูกหัก และการใช้ calcaneal broadband ultrasound attenuation และ femoral neck BMD สามารถพยากรณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักได้ดีกว่าการใช้การวัดอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว

#### 2.12.4 การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง

ก่อนปี พ .ศ. 2537 การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ต้องอาศัยว่าผู้ป่วยมีกระดูกหักง่ายกว่าเกิดขึ้นแล้ว ในปี พ .ศ. 2537 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ให้คำนิยามซึ่งปฏิบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง (osteopenia) ในผู้หญิงผิวขาววัยหมดประจำเดือน โดยอาศัยค่า BMD (ตารางที่ 4) เพื่อช่วยให้แพทย์และนักวิจัยสามารถจัดระดับความรุนแรงของการสูญเสียมวลกระดูก จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ เห็นว่าสามารถใช้คำนิยามนี้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบางในผู้ชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปีได้เช่นเดียวกัน (32) ในทางคลินิก การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน อาศัยผลลัพธ์ในแง่สุขภาพ ได้แก่ การมีกระดูกหักจากการได้รับแรงกระแทกเล็กน้อย เช่นตกจากความสูงไม่เกินส่วนสูงของผู้ป่วย หรือการหักจากกระดูกเปราะ เช่นกระดูกหักที่เกิดขึ้นเอง หรือเกิดโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ เช่นเกิดจากการไอ , จาม หรือการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว หรือผลลัพธ์ในระยะกลาง คือการมี BMD ต่ำ

**ตารางที่ 4** แสดงคำนิยามขององค์การอนามัยโลกในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง ในผู้หญิงผิวขาว\*(34)

Normal	Hip BMD >-1.0 below the young adult female reference mean <sup>†</sup> (T-score above -1.0)
Osteopenia	Hip BMD between 1.0 and 2.5 SDs below the young female reference mean <sup>†</sup> (T-score between -1.0 and -2.5)
Osteoporosis	Hip BMD $\geq$ 2.5 SDs below the young adult female reference mean <sup>†</sup> (T-score at or below -2.5)
Severe osteoporosis or established osteoporosis	Hip BMD $\geq$ 2.5 SDs below the young adult female reference mean <sup>†</sup> in the presence of 1 or more fragility fractures

\* อาศัยการวัด hip BMD ด้วยเครื่อง dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)

<sup>t</sup> the young adult female reference mean คิดจากการวัดค่าเฉลี่ยของ hip BMD จากข้อมูลที่ได้จาก the National Health and Nutrition Examination Survey ในผู้หญิงอายุ 20-29 ปี

เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกและความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเป็นแบบต่อเนื่อง จึงไม่มีจุดใดจุดหนึ่งที่เป็นจุดตัดที่จะแยกผู้ที่มีความเสี่ยงสูง หรือ ความเสี่ยงต่ำออกจากกัน แต่ในทางคลินิก ก็มีความจำเป็นที่จะต้องให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ให้คำนิยามของโรคกระดูกพรุนเมื่อผู้ป่วยมีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5(38) จุดตัดดังกล่าวไม่มีความหมายในทางชีววิทยา แต่ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในแต่ละประเทศมากกว่า

การให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจะมีความสับสน เมื่อทำการวัดมากกว่า 1 ตำแหน่ง ผู้ป่วยอาจมีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยมีโรคกระดูกพรุน จากค่า T-score ที่ตำแหน่งหนึ่ง ในขณะที่ค่าจากอีกตำแหน่งหนึ่ง ไม่ต่ำกว่า -2.5 ดังนั้นจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญและแนวทางการปฏิบัติ จะถือว่า T-score ที่เท่ากับหรือต่ำกว่า -2.5 ที่ femoral neck หรือ total hip เป็น gold standard ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน(39) แต่ก็มีผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มที่ถือว่า ถ้าผู้ป่วยมี T-score ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง เท่ากับหรือต่ำกว่า -2.5 ก็จัดว่ามีโรคกระดูกพรุนแล้ว(40)

การวินิจฉัยโรคกระดูกบาง จากคำนิยามของ WHO กำหนดให้ผู้ป่วยที่มี T-score ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ถือว่ามีโรคกระดูกบาง โดยตัวเลข -1.0 เพียงแต่บอกว่าผู้หญิงที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่าค่าปกติของผู้หญิงวัยผู้ใหญ่อายุน้อย พบว่ากว่าครึ่งของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีโรคกระดูกบาง ที่อย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ทำการวัด แต่การให้คำนิยามนี้ก็ไม่ได้บอกว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงมากน้อยเพียงใด ความสำคัญอยู่ที่ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักของแต่ละคนมากกว่า

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบางตามคำนิยามของ WHO สามารถใช้ได้กับผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน แต่ในปัจจุบัน มีการวัด BMD ในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือน และผู้ชาย รวมทั้งเด็กมากขึ้น (31) เนื่องจากมีสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูก ซึ่งต้องการการประเมินความหนาแน่นของกระดูกเพื่อประกอบการรักษา ในการแปลผล BMD จะใช้ค่า Z-score แทนค่า T-score โดยที่ค่า Z-score เป็นค่าที่เปรียบเทียบกับกลุ่มอ้างอิงที่เป็นเพศเดียวกัน เชื้อชาติเดียวกัน และอายุเท่ากับผู้ป่วย ซึ่งจะแตกต่างกับค่า T-score ที่เป็นการเปรียบเทียบกับกลุ่ม

อ้างอิงที่เป็นวัยผู้ใหญ่อายุน้อย เกณฑ์การวินิจฉัยจะใช้เกณฑ์ของ The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (ตารางที่ 3) แทนการใช้เกณฑ์ของ WHO (ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 5** แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและภาวะกระดูกบางในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือนและผู้ชายอายุน้อยกว่า 50 ปี (ISCD) (41)

Premenopausal women and male < 50 year	
Z-score < -2.0	Below the expected range for age
Z-score $\geq$ -2.0	Within the expected range for age

กระดูกจะมีมวลกระดูกสูงที่สุด (peak bone mass) ในช่วงอายุระหว่าง 20-39 ปี หลังจากนั้น ความหนาแน่นของกระดูกจะค่อยๆ ลดลงในอัตราประมาณ 0.5-1.0% ต่อปี ค่า Z-score ที่ต่ำกว่า -2.0 ถือว่าต่ำ แต่การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ไม่สามารถอาศัยค่า BMD เพียงอย่างเดียว เนื่องจากผู้ป่วยคนดังกล่าวอาจวัดได้ BMD ต่ำ เนื่องจากกระดูกยังไม่ได้มวลกระดูกสูงที่สุดของตนเอง ดังนั้น การวัดได้ BMD ต่ำ จะต้องแปลผลร่วมกับปัจจัยอื่นๆ ด้วย การวัด BMD ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำก็ต่อเมื่อสงสัยว่ามีสาเหตุที่ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกเร็วกว่าปกติเท่านั้น เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเอสโตรเจนต่ำจากการผ่าตัดรังไข่ออกไปตั้งแต่อายุน้อย เป็นต้น

### 2.13 ยากันชัก

ยากันชักที่ใช้อยู่ในปัจจุบันแบ่งตามเมตาบอลิซึมของยา ได้เป็น ยาที่เป็น cytochrome P450 inducer หรือเรียกว่า enzyme-inducer AED (EIAED) ได้แก่ PB, PHT, CBZ ส่วน TPM เป็นยาที่เป็น EIAED เมื่อได้รับขนาดมากกว่า 200 มก/วัน และ OXC ก็อาจเป็น enzyme inducer ได้ แต่น้อยมากถ้าเทียบกับ CBZ ยาที่เป็น non-enzyme inducer NEIAED ได้แก่ VPA, LTG, LVT, GBP, PGN การเข้าใจเมตาบอลิซึมของยาแต่ละชนิด จะทำให้เข้าใจปฏิกิริยาระหว่างยา และสารต่างๆ ใน

ร่างกาย เช่น วิตามินดี ซึ่งนำไปสู่ความพยายามที่จะอธิบายกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุน จากการใช้ยากันชักแต่ละชนิด

Pharmacokinetics ของยาหมายถึง สิ่งที่เกิดขึ้นกับยา ตั้งแต่กระบวนการที่ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด, การจับกับโปรตีนและการกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ, เมตาบอลิซึมของยา และการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยที่ยาสามารถถูกกำจัดออกได้ในรูปเดิม, conjugation form หรือ metabolite ผ่านทางไต หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยเกิด biotransformation หรือ conjugation โดยใช้เอนไซม์จากตับ metabolite จะถูกขับออกทางปัสสาวะหรือน้ำดี (42) ตารางที่ 6 แสดง pharmacokinetics ที่สำคัญของยากันชัก ส่วน pharmacodynamic หมายถึง ผลของยาต่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ ผลที่ต้องการ เช่น ผลในการลดชักจากการใช้ยากันชัก, ผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ เช่น การแพ้ยา หรือ ยาทำให้ง่วงนอน, ผลข้างเคียงที่อาจต้องการหรือไม่ต้องการ เช่น ทำให้น้ำหนักลด และผลข้างเคียงที่ไม่ทั้งต้องการและไม่ต้องการ เช่น ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ gamma-GT เป็นต้น การได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน จะพบว่ามี pharmacokinetics interaction ของยาเป็นส่วนสำคัญของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

**ตารางที่ 6** แสดงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชัก

AED	%Bound	Undergoes metabolic transformation	Undergoes renal transformation	Elimination half-life (h) <sup>1</sup>
Carbamazepine	75	Yes	No	16-24
Gabapentin	0	No	Yes	5-9
Lamotrigine	56	Yes <sup>4</sup>	No	22-38
Levetiracetam	0	Yes <sup>5</sup>	Yes	6-8
Oxcarbazepine <sup>2</sup>	40	Yes	Yes	5-30
Phenobarbital	50	Yes	Yes	80-100
Phenytoin <sup>3</sup>	90	Yes	No	7-42
Pregabalin	0	No	Yes	5-6.5
Topiramate	15	Yes	Yes	19-25
Valproic acid	60	Yes	No	8-18

<sup>1</sup> เป็นค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอื่นที่มีปฏิกิริยาต่อกัน, <sup>2</sup> หมายถึง mono-hydroxy metabolite ของ oxcarbazepine, <sup>3</sup> ขึ้นกับขนาดของยาหรือความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด, <sup>4</sup> หมายถึง glucuronide metabolite ของ lamotrigine, <sup>5</sup> เมตาบอลิซึมไม่ผ่านตับ

### 2.13.1 เมตาบอลิซึมของยากันชัก

เมตาบอลิซึมของยา เป็นกลไกสำคัญที่จะกำจัดยาออกจากร่างกาย และยังมีบทบาทมากที่สุดในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาต่างๆ การเกิด biotransformation ของยา ต้องอาศัยเอนไซม์หลายระบบ แบ่งเป็น phase I คือ functionalization และ phase II คือ conjugation ยาที่เป็น lipophilic drug จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ยาก ดังนั้นการเกิด biotransformation ของยาให้เป็น hydrophilic compound จะทำให้ร่างกายสามารถขับยาออกได้ง่ายขึ้น กระบวนการดังกล่าวอาจเป็นการเปลี่ยนแปลง functional group (phase I) เช่นการเพิ่ม hydroxyl group หรือการตัด non-polar alkyl group (N-demethylation) จากนั้นยาหรือ metabolite จาก phase I metabolism จะจับกับ water-soluble endogenous substrate (conjugation) เช่น glucuronic acid, acetic acid, sulfate, amino acid หรือ glutathione ส่วนใหญ่ทำให้เกิด inactive metabolite และถูกขับออกจากร่างกายได้ง่าย ทั้งสองขั้นตอนนี้จะอยู่ภายใต้การควบคุมของการแสดงออกทางพันธุกรรม โดยมีตับเป็นอวัยวะหลักที่ทำหน้าที่ทั้ง phase I และ phase II metabolism โดยอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต, ปอด, สมอง, เลือด, ผิวหนัง และรก อาจมีส่วนในการเกิดเมตาบอลิซึมเหล่านี้ได้บ้าง โดยยากันชักแต่ละชนิดก็จะมีเมตาบอลิซึมยาโดยผ่านเอนไซม์ต่างๆ (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แสดงผลของยากันชักต่อ drug-metabolizing enzyme systems

Drug	Effect	Enzymes involved
Carbamazepine	Inducer	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP3A4 Microsomal EH UGT
Gabapentin	None	
Lamotrigine	Negligible	UGT (weak autoinduction)

Levetiracetam	None	
Oxcarbazepine	Inhibitor Inducer	CYP2C19 CYP3A4 (weaker induction compared with carbamazepine) UGT (weaker induction compared with carbamazepine)
Phenobarbital	Inducer	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP3A4 Microsomal EH UGT
Pregabalin	None	
Topiramate	Inhibitor Inducer	CYP2C19 (weak inhibition) CYP3A4 (weaker induction compared to carbamazepine)
Valproic acid	Inhibitor	CYP2C9 Microsomal EH UGT

### The cytochrome P450 system

ยากันชักส่วนใหญ่ จะถูก metabolized โดย phase I metabolism ผ่าน cytochrome P450 system ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่หลากหลายใน oxidase system และจะอยู่บน smooth endoplasmic reticulum (SER) ของเซลล์ในเนื้อเยื่อเกือบทุกชนิด อวัยวะที่มีความเข้มข้นของ CYP enzyme มากที่สุด ได้แก่ ตับ CYP system นี้ ประกอบด้วยเอนไซม์หลายชนิด การแบ่งกลุ่มของ CYP system เริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2539(43) โดยจัดกลุ่มเป็น CYP{letter}{number}\*{number} ตัวเลขตัวแรก เป็นการจัดกลุ่มเอนไซม์ที่มีการเรียงลำดับของโปรตีนเหมือนกันอย่างน้อย 40% ตัวอักษรตัวถัดมาแสดงว่าเป็นสมาชิกของ subfamily ที่มาจากยีนส์เดียวกัน และตัวเลขตัวถัดมาแสดง specific allele บนยีนส์ดังกล่าว การเมตาบอลิซึมของยาส่วนใหญ่ (ประมาณ 95% ของยาทั้งหมด) จะผ่านเอนไซม์หลักๆ 4 ชนิด คือ CYP3A4 (50%), CYP2D(25%), CYP2C9(15%) และ CYP1A2(5%)



สำหรับยากันชักที่มีการเมตาบอลิซึมโดย CYP system จะผ่าน CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นเอนไซม์ทั้ง 3 ชนิดนี้ จึงมีความสำคัญต่อทั้งการเมตาบอลิซึมยาแต่ละชนิด และ ปฏิกริยาระหว่างยาต่างๆ

ยากันชักที่มีเมตาบอลิซึมผ่าน CYP system ได้แก่ PB, PHT, CBZ, TPM โดยมี CYP2C9 เป็นเอนไซม์หลักในสำหรับเมตาบอลิซึมของ PHT ส่วน CYP2C19 ก็มีความเกี่ยวข้องในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ PHT เช่นเดียวกัน แต่น้อยกว่า CYP2C9 มาก ในขณะที่ CYP2C19 เป็นเอนไซม์หลักสำหรับเมตาบอลิซึมของ PB สำหรับยา CBZ, OXC และ TPM จะมีการเมตาบอลิซึมโดยผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก ยาต่างๆ เหล่านี้จะมีปฏิกริยากับยาอื่นๆ ที่มีเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ที่เป็น CYP isoform เดียวกัน โดยอาจเป็นได้ทั้ง induction หรือ inhibition ยาที่ทำให้เกิด induction หมายถึง การที่ยากระตุ้นการสร้าง CYP isoenzyme ในตับหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ ซึ่งทำให้อัตราการเกิดเมตาบอลิซึมของยาอื่นๆ ที่อาศัย CYP isoenzyme นั้นๆ มากขึ้น ทำให้ระดับยาดังกล่าวลดลง ยาที่เป็น inducer ของ CYP isoenzyme ได้แก่ PB, PHT และ CBZ โดยที่ CBZ สามารถเกิด autoinduction ได้ด้วย แต่ OXC จะไม่มี autoinduction ส่วน TPM จะเป็น inducer ที่ขนาดยาสูงกว่า 200 มก/วัน โดยผ่านการกระตุ้นการทำงานของ P450 ยาที่ทำให้เกิด inhibition หมายถึงการที่ยาหรือ metabolite ของยาไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ metabolize ยาอีกชนิดหนึ่ง ทำให้ อัตราการเมตาบอลิซึมของยาดังกล่าวลดลง ทำให้ความเข้มข้นของยาดังกล่าวในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำให้มีความเป็นพิษมากขึ้นตามมา ยาที่เป็น inhibitor ได้แก่ VPA

### Epoxyde hydrolases

Epoxyde hydrolases (EH) อยู่ในกลุ่มของ hydrolytic enzyme ซึ่งรวมถึง esterases, proteases, dehalogenases และ lipases ด้วย โดย EH จะเร่งการเกิดปฏิกริยา hydrolysis ที่เรียกว่า hydration คือการเติมหมู่น้ำเข้าไปในสารต่างๆ ทำให้เกิดการตัดสารนั้น เอนไซม์เหล่านี้จะเติมหมู่น้ำเข้าไปใน epoxyde และ arene oxide ทำให้เกิด dihydrodiol และ diol-epoxyde metabolite สารที่เป็น epoxyde intermediate หลายชนิดจะถูกสร้างขึ้นระหว่างการเกิด oxidation ของ xenobiotics (หมายถึง สารประกอบในธรรมชาติ ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย ) และ endogenous substance ซึ่งเป็น reactive electrophilic species และอาจมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการ

เริ่มต้นของการทำลายเซลล์ ผ่านทางการเกิดโปรตีน หรือ RNA adduction หรือผ่านทางกรกลายพันธุ์ ในการหยุดการทำงานของ epoxide เอนไซม์ EH จะต้องผ่าน detoxification process เอนไซม์ที่เป็น EH แบ่งเป็น 5 กลุ่มได้แก่ 1) cholesterol oxide hydrolase, 2) hepoxylin A<sub>3</sub> hydrolase, 3) leukotriene A<sub>4</sub> hydrolase, 4) soluble EH และ 5) microsomal EH

Microsomal EH จะเร่งการเกิดปฏิกิริยา *trans*-addition ของอนุมูลน้ำ เข้าไปใน epoxides และ arene oxide หลายชนิดที่เป็นอนุพันธ์ของ xenobiotics ทำให้เกิดการสร้าง dihydrodiol product เอนไซม์นี้สามารถจับกับสารตั้งต้นได้หลากหลาย และยังมีบทบาทในการเมตาบอลิซึมยากันชักหลายชนิด โดยเฉพาะ PB, PHT และ CBZ หลังจากถูก metabolized ผ่าน CYP isoenzyme ไปเป็น epoxide intermediate ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆ และเนื่องจาก epoxide intermediate เหล่านี้สามารถเป็นสารตั้งต้นของ microsomal EH จึงมีสมมติฐานว่าสถานะของ EH enzyme เป็นตัวกำหนดความไวในการเกิดผลข้างเคียงต่างๆ จากยาในแต่ละบุคคล

#### Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases (UDPGTs) เป็นกลุ่มย่อยของเอนไซม์ที่อยู่ใน superfamily ของ UDP-glycosyltransferase (UGTs) ซึ่งอยู่ใน endoplasmic reticulum (ER) ในตับเป็นส่วนใหญ่ เอนไซม์ในกลุ่มนี้จะเร่งปฏิกิริยา glucuronidation ของ endobiotics และ xenobiotics หลายชนิด ใน phase II metabolism ประกอบด้วยเอนไซม์ 2 ตระกูล คือ UGT1 และ UGT2 โดยมีเอนไซม์อีก 8 ชนิด ในแต่ละตระกูล การตั้งชื่อเอนไซม์กลุ่มนี้ใช้ระบบเหมือนการตั้งชื่อเอนไซม์ใน CYP system ยาที่มีเมตาบอลิซึมผ่าน UGTs ได้แก่ LTG และ VPA โดยมี UGT1A4 เป็น isoenzyme ที่มีบทบาทมากที่สุดใน glucuronidation ของ lamotrigine ในขณะที่ isoenzyme ที่มีบทบาทในการ catalyze ยา VPA คือ UGT1A3 ซึ่งทำให้เกิด O-gludurodiation

ยากันชักที่ไม่มีการเมตาบอลิซึมผ่านตับได้แก่ LVT, GBP และ PGN จึงไม่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นๆ

### The constitutive androstane receptor and phenobarbital-type induction

PB เป็นตัวอย่างของตัวยาที่เพิ่มการเมตาบอลิซึมของยาหรือสารอื่นๆ ซึ่งยาชนิดอื่น ได้แก่ PHT, CBZ, primidone, rifampicin และ oxazaphosphorines cyclophosphamide และ ifosfamide ก็สามารถกระตุ้น drug-metabolizing enzyme ซึ่งมีลักษณะของการ induction บางส่วนที่เหมือนของ PB โดย PB มีความสามารถในการเพิ่มการทำงานของ CYP enzyme ได้หลายชนิด เช่น ในกลุ่ม CYP2C subfamily, CYP3A4, CYP2B6 และอาจรวมถึง CYP2D6 ด้วย แม้กระทั่ง microsomal EH และ UGTs บางชนิด ก็ถูกเพิ่มการทำงานโดย PB ด้วย ดังนั้นยาที่มีเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ที่มี phenobarbital-type induction จึงมีเป็นจำนวนมาก รวมทั้ง endogenous compounds ต่างๆ เช่น cortisol, เทสโทสเตอโรน และวิตามินดี เป็นต้น

หลักฐานในปัจจุบันสนับสนุนว่า orphan receptor (หมายถึง receptor ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ receptor อื่นที่พบมาก่อนหน้านี้ แต่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าจับกับ endogenous ligand ชนิดใด) ซึ่งได้แก่ constitutive androstane receptor (CAR) เป็นโมเลกุลเป้าหมายของ phenobarbital-type induction(44) CAR เป็นสมาชิกของ nuclear receptor superfamily ซึ่งมี receptor อื่นๆ ในกลุ่มนี้ได้แก่ pregnane X receptor (PXR) และ vitamin D receptor (VDR) โดย receptor ทั้ง 3 ชนิดนี้ เป็น type II nuclear receptor ซึ่งจะอยู่เฉพาะในนิวเคลียสเท่านั้น ไม่ว่าจะจับหรือไม่จับกับ ligand และจะต้องสร้างเป็น heterodimer กับ retinoid X receptor (RXR) ซึ่งเป็น nuclear receptor อีกชนิดหนึ่ง ก่อนจะรวมกับ DNA

CAR และ PXR เป็นตัวควบคุม xenobiotic และ endobiotic metabolism และโดยการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการ detoxification และ clearance ของสารเหล่านี้ในร่างกาย โดยหลังจากรวมกับ DNA แล้ว ก็จะควบคุม การ transcription ของยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของยา หรือการกำจัด bilirubin เช่น cytochrome P450 gene CYP3A4 สารที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการทำงานของ receptor เหล่านี้ได้แก่ สารที่ induce CYP3A4 ตัวอย่างเช่น PB, dexamethasone และ rifampicin เป็นต้น

## 2.14 การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยากันชักในประเทศไทย

การศึกษาที่แสดงถึงความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยที่กินยากันชักในประเทศไทยยังมีไม่มากนัก (18, 19, 45) โดย Phabphal et al, (19) ได้ทำการศึกษาความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่กินยากันชัคนานกว่า 6 เดือน จำนวน 130 คน ที่มีอายุ 15-50 ปี ซึ่งเป็นเพศชาย 63 คน เพศหญิง 67 คน อายุเฉลี่ย 31.9(9.7) ปี มีผู้ป่วยจำนวน 79 คน ที่กินยากันชักชนิดเดียว และผู้ป่วยอีก 51 คน กินยากันชักมากกว่า 1 ชนิด ผู้ป่วยที่กินยากันชักที่เป็น EIAED มีจำนวน 71 คน และกิน NEIAED จำนวน 28 คน และอีก 31 คน กินยากันชักทั้ง 2 กลุ่มร่วมกัน พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 31 คนมีกระดูกบางที่ lumbar spine และ 30 คน มีกระดูกบางที่ femoral neck และผู้ป่วย 3 คนมีโรคกระดูกพรุนที่ lumbar spine และ 1 คนมีโรคกระดูกพรุนที่ femoral neck

Phabphal et al, (18) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่อาศัยอยู่ในภาคใต้ของประเทศไทย จำนวน 123 คน พบว่า ผู้ป่วย 36 คน (36.6%) มีกระดูกบาง (T-score > -2.5 < -1.0) ที่ lumbar spine หรือ left femur และ 4.1% มีโรคกระดูกพรุน (T-score < -2.5) ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง และพบว่าเพศชายมี BMD (T-score) ต่ำกว่าเพศหญิง (p=0.012) และยังพบว่าในเพศชายมี BMD (T-score) ที่ lumbar spine ต่ำกว่าที่ femoral neck (p<0.001) ปัจจัยอื่นๆ เช่น polytherapy ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับมวลกระดูก แต่พบว่าผู้ป่วยที่กินยา EIAED มี T-score ต่ำกว่าผู้ป่วยที่กิน NEIAED (p=0.024) และพบว่ามีผู้ป่วย 3.3% ที่มี vitamin D deficiency (25[OH]D < 20 นาโนกรัม/เดซิลิตร) และอีก 20.3% มี vitamin D insufficiency (25[OH]D 20-29 นาโนกรัม/เดซิลิตร) และพบว่า 4% ของผู้ป่วยมี hyperparathyroidism และ 1% มี hypoparathyroidism (PTH < 11 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี หรือ PTH กับมวลกระดูก

Chaisewikul et al, ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงที่กินยากันชักสม่ำเสมอ นานกว่า 3 ปี อายุ 20-50 ปี ก่อนหมดประจำเดือน ที่รักษาที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 50 ราย โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเพศหญิง จำนวน 51 ราย ที่มีอายุอยู่ในช่วงเดียวกับผู้ป่วย พบว่า BMD(T-score) ที่ femurla neck ในกลุ่มผู้ป่วยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (p=0.04) และพบว่าอัตราส่วนของ การเกิด osteopenia และ osteoporosis ในผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งที่ตำแหน่ง lumbar spine (p=0.014) และ femoral neck (p<0.001) (ตารางที่ 8)

**ตารางที่ 8** แสดงอัตราส่วนของการมี BMD ปกติ, osteopenia และ osteoporosis ในผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม (ดัดแปลงจาก Chaisewikul et al, 2009 (45))

Bone site	BMD	Number (%)		Exact
		Control (n=51)	Patient (n=50)	p-value <sup>#</sup>
L 2-4	Normal	50 (98)	42 (92)	0.014
	Osteopenia	1 (2)	7 (14)	
	Ostoporosis	-	1 (2)	
Femur neck	Normal	51 (100)	39 (78)	< 0.001
	Osteopenia	-	11 (22)	
	Ostoporosis	-	-	

# Linear-by-Linear Association Test

#### 2.14.1 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชัก

มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียมวลกระดูกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากันชัก เช่น การใช้ยาเป็นระยะเวลานาน, การใช้ยาร่วมกันหลายชนิด (polytherapy) ทำให้มวลกระดูกลดลง (13) นอกจากนี้ก็ยังมีปัจจัยอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องโดยตรงจากยากันชัก เช่น ผู้ป่วยโรคลมชักที่อยู่ในสถานพยาบาล, อายุมาก, การออกกำลังกายไม่เพียงพอ และ การขาดสารอาหาร (46, 47) เป็นต้น

#### 2.14.2 กลไกที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชัก

จากการศึกษาต่างๆ ในต่างประเทศพบว่า มีหลายกลไกที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบางในผู้ป่วยโรคลมชัก แม้ว่าในขณะนี้จะยังไม่พบว่ามียากลไกใดกลไกหนึ่งที่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด แม้ในยาชนิดเดียวกัน ก็ยังพบว่าหลักฐานข้อมูลต่างๆ ก็ยังมีความขัดแย้งกันอีกด้วย กลไกต่างๆ ที่พยายามอธิบายการเกิดโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบางในผู้ป่วยโรคลมชักมีดังนี้(48):

- การลดการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ (49-51)

- การเพิ่มการเมตาบอลิซึมของวิตามินดี ไปเป็น inactive form (52-54)
- การเพิ่มการสร้างและสลายกระดูก (55, 56)
- Impairment of PTH-induced calcium mobilization(57)
- การรบกวนเมตาบอลิซึมของวิตามินเค (58, 59)
- การสร้างกระดูกลดลง (60)
- การเพิ่มการสูญเสียแคลเซียมและฟอสฟอรัสทางไต จากการเกิด renal tubular dysfunction

**ตารางที่ 9** แสดงกลไกการเกิดกระดูกพรุนจากยากันชักชนิดต่างๆ

AED Name	CYP-450 Inducer	BMD Effects	Possible Mechanisms
Carbamazepine – CBZ (Tegretol®)	Yes(61)	Decrease in lumbar spine(9, 62) No effect(4, 63-65)	Decrease vitamin D(9, 66) Increase turnover (increase ICTP and PICP)(67)
Gabapentin – GBP (Neurontin)	No(61, 68)	No effect in polytherapy(2, 16, 69, 70) Decrease in elderly males(61)	Increase norepinephrine release and activation of osteoblastic adrenergic receptors(61)
Lamotrigine – LTF (Lamictal®)	No(61)	No effect(69, 71-75)	Aromatase inhibition(76) Increase PTH and OC(9)
Levetiracetam – LVT (Keppra®)	No(61)	No effect(74, 77)	Estrogen depletion(76) Low dose in animal models – low OC(77)

Oxcarbazepine – OXC (Trileptal®)	Yes at high dose(61 , 78)	No effect(79) Decrease(74, 80, 81)	Increase bone turnover (low vitamin D, high PTH and bALP)(7)
Phenobarbital – PB (Luminal®)	Yes(61, 74)	Decrease(47, 53, 82) Preferential involvement of spine and ribs(47)	Aromatase inhibition(76) Low vitamin D and secondary hyperthyroidism(53, 76, 83)
Phenytoin – PHT (Dilantin®)	Yes(61, 84, 85)	Decrease (Human studies) (5, 10, 62, 82) Preferential involvement of the axial and perpendicular skeleton(47) Decrease (Animal model) (86)	Low vitamin D(87, 88)
Pregabalin – PGB (Lyrica®)	No(61)		
Topiramate – TPM (Topamax®)	Yes(61)	No effect(69)	Carbonic anhydrase inhibition(76) Low vitamin D and secondary hyperparathyroidism(76)
Valproate – VPA (Depakene®/ Depakote®)	No(61)	No effect at femur neck and lumbar spine(5, 9, 89-92) Decrease(10) Decrease in lumbar spine and distal radius(66, 70, 80, 93-96)	Hypocalcemia(5, 89, 97) Elevated OC(9, 10, 94) Elevated ICTP (10)

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยโรคคอหมักที่กินยากันชักระยะยาว (มากกว่า 1ปี) ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยโรคคอหมักที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ที่โครงการโรคคอหมัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคคอหมักที่ได้รับการรักษาอยู่ในโครงการโรคคอหมักแบบผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป
3. ได้รับยากันชักมาเป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี
4. สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้
5. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีภาวะอื่นที่มีผลต่อกระดูก เช่น hyperthyroidism, hyperparathyroidism, gastrointestinal malabsorption, cushing's syndrome, hypercalciuria, renal disease, liver disease, osteogenesis imperfecta, Marfan's syndrome, homocystinuria, rheumatoid arthritis
2. ได้รับยาอื่นที่มีผลต่อกระดูก เช่น glucocorticoids, immunosuppressant (cyclosporin), GnRH agonists, heparin, chemotherapeutics, DMPA, excess



thyroid hormone, antiretroviral drug, proton pump inhibitor หรือ antiresoptive agents

3. มีความพิการจนไม่สามารถเคลื่อนไหวได้เอง (Immobilization)
4. ตั้งครรภ์

### 3.2 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

ใช้การวิจัยแบบ cross-sectional descriptive study

### 3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

การหาความชุก

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตร

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha}$  = 1.96 ที่ระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูลเท่ากับ 95%

p = จากการทบทวนวรรณกรรม(4) ความชุกของการเกิด osteopenia ในผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักระยะยาว มีค่า = 0.13

q = 1 - p = 0.87

d = acceptable error = 0.05

แทนค่า

$$n = \frac{(1.96)^2(0.13)(0.87)}{(0.05)^2} = 173.79$$

ในการศึกษาจะใช้  $n = 180$

### 3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

#### ชนิดของข้อมูล (Type of data)

1. Categorical data ได้แก่ เพศ, ชนิดของการซัก, ชนิดยากันชัก
2. Continuous data ได้แก่ อายุ, อายุที่เริ่มชัก, ความถี่ของการชัก, ระยะเวลาของการใช้ยากันชักแต่ละชนิด, ปริมาณแคลเซียมที่ได้รับในอาหาร, BMI, BMD vitamin D, calcium, intact PTH , ALP level

#### แหล่งที่มาของข้อมูล (source of data)

1. *Primary data source* – ข้อมูลทั่วไปใช้การสัมภาษณ์ผู้ป่วย และตอบแบบสอบถาม , BMI คำนวณจากการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง , vitamin D (25 OHD), calcium, PTH, ALP level ใช้การเจาะเลือดวัดระดับโดยเจาะวันเดียวกับวันสัมภาษณ์, BMD ใช้การวัดโดยเครื่อง DXA โดยนัดให้ผู้ป่วยกลับมาตรวจตามวันนัดภายหลัง
2. *Secondary data source* – ข้อมูลเกี่ยวกับการชัก การใช้ยากันชัก ใช้การทบทวนเวชระเบียน

### 3.5 การสังเกตและการวัด (Observational and measurement)

#### ตัวแปรอิสระ (Independent variables)

การกินยากันชักระยะยาว

ตัวแปรตาม (Dependent variables) ได้แก่ ความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density)

**ตัวแปรควบคุม** (Confounding factors) ได้แก่ อายุ เพศ ภาวะหมดประจำเดือน การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา, การบริโภคกาแฟ การออกกำลังกาย ปริมาณการถูกแสงแดด ปริมาณแคลเซียมที่รับประทานเฉลี่ยในแต่ละวัน

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่าเฉลี่ยเลขคณิต  $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD)
2. หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเชิงปริมาณโดยใช้ correlation Analysis และสมการพหุคูณ โดยใช้ Multiple linear regression เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Independent T-test และค่าเฉลี่ยมากกว่า 2 กลุ่มขึ้นไป โดยใช้ Analysis of variance (Anova) ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ Mann-Whitney U และ Kruskal wallis test เมื่อข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ตามลำดับ
3. ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) ใช้ค่าสัดส่วนถ้าค่า  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

### 3.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

การวิจัยนี้เป็นเชิงวิเคราะห์ มิได้มีการทดลองใดๆ กับร่างกายผู้ป่วย จะใช้การเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ประวัติ และการตรวจเลือดซึ่งทำให้มีการเจ็บปวดได้ และมีความเสี่ยงในการติดเชื้อบริเวณที่ทำกรเจาะเลือด โดยการเก็บข้อมูลจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยก่อน ได้มีการให้คำอธิบายกับผู้ป่วยถึงประโยชน์ที่จะได้รับ และข้อมูลจะเก็บเป็นความลับ รวมทั้งการเสนอผลการวิจัยจะเป็นไปในภาพรวมเสมอ ส่วนการเจาะเลือดจะทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อเพื่อป้องกันการติดเชื้อ แต่ถ้ามีปัญหาใดๆ เกิดขึ้นอันเนื่องมาจากกระบวนการวิจัย ทางผู้วิจัยจะเป็น ผู้รับผิดชอบ ค่ารักษาพยาบาลทั้งหมด ในการวิจัยนี้จะได้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่กินยากันชักระยะยาว ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการวางแผนการรักษาแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคตต่อไป และผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยยังได้รับการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก โดยไม่เสีย

ค่าใช้จ่าย ซึ่งจะสามารถวินิจฉัยและให้การรักษาโรคกระดูกพรุนแก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยได้อย่างเหมาะสมได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 351 ราย แบ่งเป็นเพศชายทั้งสิ้น 161 ราย โดยมีผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี จำนวน 149 ราย และตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปจำนวน 12 ราย เป็นเพศหญิงทั้งสิ้น 190 ราย โดยมีผู้ป่วยเพศหญิง ก่อนหมดประจำเดือนจำนวน 167 ราย และผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือนจำนวน 23 ราย โดยมีลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 10

ผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็นเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) จำนวน 1 รายไม่มีผลการตรวจ ALP ( $n=315$ ) และผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ไม่มีผลการตรวจ PTH ( $n=311$ ) และผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ไม่มีผลการตรวจ 25(OH)D ( $n=313$ ) และผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็นเพศชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) จำนวน 1 รายไม่มีผลการตรวจ 25(OH)D ( $n=34$ ) เนื่องจากเลือดที่ส่งตรวจมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 30 ราย ไม่มีผลการจดบันทึกการรับประทานอาหาร ซึ่งนำมาใช้คำนวณปริมาณแคลเซียมที่รับประทานในแต่ละวัน ( $n=281$ ) เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้ส่งคืนเอกสารการบันทึกอาหารที่รับประทานและผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีผลการบันทึกอาหารครบทุกราย ( $n=35$ )

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะ	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2
จำนวน (คน)	316	35
เพศชาย (คน(%))	149 (47.2%)	12 (34.3%)
อายุ (ปี(SD))	32.7 (8.2)	54.9 (7.9)
ช่วงอายุ (ปี)	(15-54)	(39-76)
ดัชนีมวลกาย (mean (SD))	22.95 (4.58)	23.62 (3.91)
อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี(SD))	14.1 (9.1)	28.7 (15.5)
จำนวนปีที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี(SD))	18.6 (9.9)	26.1 (13.6)
จำนวนยากันชักที่เคยได้รับทั้งหมด (ชนิด(SD))	3.3 (1.5)	2.8 (1.5)
จำนวนยากันชักที่ได้รับในปัจจุบัน (ชนิด(SD))	1.9 (0.8)	1.7 (0.7)
การวินิจฉัยโรคลมชัก (generalized epilepsy/focal epilepsy) (คน)	29/287	1/34
การควบคุมอาการชัก (คน (% seizure free))	106 (33.5%)	15 (42.9%)
ปริมาณแสงแดดที่โดนเฉลี่ยต่อวัน (นาที่(SD))	31.9 (23.5)	28.5 (22.1)
จำนวนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ (คน (%))	43 (13.6%)	4 (11.4%)
จำนวนผู้ป่วยที่ดื่มสุรา (คน(%))	41 (13.0%)	6 (17.1%)
จำนวนผู้ป่วยที่ดื่มกาแฟ (คน (%))	101 (29.1%)	14 (40%)
ปริมาณแคลเซียมที่รับประทานต่อวัน (mg/d(SD))	380.40 (287.44)	582.11 (431.17)

#### 4.2 ผลการตรวจความหนาแน่นของกระดูก

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ BMD ที่ตำแหน่ง lumbar spine (LS) โดยทำการตรวจที่ระดับ L1-L4 และ proximal femur โดยทำการตรวจ 2 ตำแหน่ง คือ femoral neck (FN) และ total hip (TH) (ตารางที่ 11) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะใช้ค่า Z-score ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยหญิงก่อนหมดประจำเดือน และผู้ป่วยชายอายุน้อยกว่า 50 ปี โดย ISCD (41) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

จะใช้ค่า T-score ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนของ WHO (34) ได้ผลการตรวจมวลกระดูกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้ค่าเฉลี่ยดังแสดงในตารางที่ 11

**ตารางที่ 11** แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD (Z-score) ของผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และค่าเฉลี่ยของ BMD (T-score) ในผู้ป่วยเพศชายตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) แยกตามตำแหน่งที่วัด

ตำแหน่ง	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2
	Z-score	T-score
LS	-0.41 (1.09)	-1.36 (1.09)
FN	-0.42 ((1.08)	-0.65 (1.00)
TH	-0.26 (1.08)	-0.51 (1.07)
Minimal BMD	-0.78 (1.01)	-1.75 (1.04)

หากใช้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยของ ISCD และ WHO โดยคิดจากค่าที่ต่ำที่สุดของมวลกระดูกที่วัดได้จากทุกตำแหน่งที่ทำการวัด (40) จะได้เป็นความชุกของการมีมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 12) และความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบางในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (ตารางที่ 13)

**ตารางที่ 12** แสดงความชุกของการมีมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยหญิงก่อนหมดประจำเดือนและผู้ชายอายุน้อยกว่า 50 ปี (กลุ่มที่ 1)

BMD (Z-score)	จำนวน (คน(%))	อายุ (ปี(SD))
Within expected range for age (Z-score $\geq$ -2.0)	279(88.3%)	33.0(8.8) (15-54 ปี)
Below expected range for age (Z-score $<$ -2.0)	37 (11.7%)	31.0(8.8) (15-49 ปี)

พบว่าผู้ป่วยหญิงก่อนหมดประจำเดือน และผู้ป่วยชายอายุน้อยกว่า 50 ปี มีความชุกของการมีมวลกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนปกติที่มีอายุเท่ากัน และเป็นเพศเดียวกับผู้ป่วย ถึง 11.7% และผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุดที่มีมวลกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนปกติ เป็นเพศชาย ซึ่งมีอายุเพียง 15 ปี โดยเริ่มซักตั้งแต่อายุ 9 ปี ได้รับยากันซักเป็น PB มานาน 3.8 ปี และ VPA นาน 4.8 ปี

**ตารางที่ 13** แสดงความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบาง ในผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือนและผู้ป่วยชายอายุมากกว่า 50 ปี (กลุ่มที่ 2)

BMD (T-score)	จำนวน (คน (%))	อายุ (ปี)(SD))
Normal (T-score above -1.0)	7 (20%)	52.6 (8.4) (43-69 ปี)
Osteopenia (T-score between -1.5 and -2.5)	22 (62.9%)	55.2 (6.7) (39-72 ปี)
Osteoporosis (T-score at or below -2.5)	6 (17.1%)	54.9 (7.9) (39-76 ปี)

พบว่าผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือนและผู้ป่วยชายอายุมากกว่า 50 ปี มีความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนถึง 17.1% และมีกระดูกบาง 62.9% โดยที่มีผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติเพียง 20% เท่านั้น

- ปัจจัยทั่วไป และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการซัก

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปัจจัยทั่วไป กับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการซัก ระหว่างผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนปกติ กับผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกอยู่ในช่วงเดียวกับคนปกติในกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 14) และระหว่างผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ กระดูกบางหรือ เป็นโรคกระดูกพรุน ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (ตารางที่ 15) พบว่ามีเพียงดัชนีมวลกาย (BMI) เท่านั้นที่มีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกต่ำมี BMI ต่ำกว่ากลุ่มที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ กลุ่มผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน มี BMI ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2



**ตารางที่ 14** แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยของปัจจัยทั่วไป และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชัก ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี กับผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) ที่มีมวลกระดูกอยู่ในค่าเฉลี่ยของคนปกติ และต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนปกติ

ปัจจัย	Patients with BMD within expected range for age	Patients with BMD below expected range for age	p-value
อายุ (ปี (SD))	33.0 (8.8)	31.0 (8.8)	0.19
BMI	23.39 (4.65)	19.71 (2.30)	<0.01 <sup>†</sup>
อายุที่เริ่มชัก (ปี(SD))	14.2 (9.1)	13.65 (9.01)	0.72
ระยะเวลาที่ชัก (ปี (SD))	18.7 (10.0)	17.3 (9.7)	0.41
ปริมาณแคลเซียมที่กิน (กรัม/วัน (SD))	383.6 (298.9)	357.4 (189.5)	0.62

<sup>†</sup> - มีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 15** แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยของปัจจัยทั่วไป และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชัก ในกลุ่มผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี กับผู้ป่วยเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) ที่มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยว่าปกติ กระดูกบาง หรือเป็นโรคกระดูกพรุน

ปัจจัย	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p-value
อายุ (ปี (SD))	52.6 (8.4)	55.2 (6.9)	56.8 (11.3)	0.62
BMI	26.73 (4.02) <sup>†</sup>	23.36 (3.41)	20.93 (3.65) <sup>†</sup>	0.02 <sup>†</sup>
อายุที่เริ่มชัก (ปี(SD))	27.6 (14.3)	29.05 (17.8)	29.2 (8.9)	0.98
ระยะเวลาที่ชัก (ปี (SD))	25.0 (10.8)	26.1 (15.8)	27.7 (9.1)	0.94
ปริมาณแคลเซียมที่กิน (กรัม/วัน (SD))	708.0 (446.3)	537.3 (431.8)	599.7 (458.8)	0.66

<sup>†</sup> - แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ANOVA)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามอายุที่เริ่มชัก เป็นช่วงอายุ โดยแบ่งเป็น 6 กลุ่ม (น้อยกว่า 10 ปี, 11-20 ปี, 21-30 ปี, 31-40 ปี, 41-50 ปี และมากกว่า 50 ปี) และเปรียบเทียบมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีอายุที่เริ่มชัก อยู่ในช่วงต่างๆ กัน ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (ตารางที่ 16) พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุที่เริ่มชักอยู่ในช่วงน้อยกว่า 10 ปี และ 11-20 ปี มีค่าเฉลี่ยของมวลกระดูก (Z-score) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอายุที่เริ่มชักอยู่ในช่วง 31-40 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.007$  และ  $p=0.032$  ตามลำดับ)

**ตารางที่ 16** แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) ที่มีอายุที่เริ่มชักในช่วงอายุต่างๆ

ช่วงอายุ	จำนวน (คน)	LS (Z-score)	FN (Z-score)	TH (Z-score)
น้อยกว่า 10 ปี	116	-0.51 (1.09)	-0.58 (1.11)	-0.43 (1.04) <sup>†</sup>
11-20 ปี	136	-0.44 (0.99)	-0.38 (1.02)	-0.25 (1.00) <sup>‡</sup>
21-30 ปี	45	-0.31(1.16)	-0.28 (1.02)	-0.24 (1.02)
31-40 ปี	13	0.27 (1.58)	0.35 (1.27)	0.76 (1.68) <sup>†,‡</sup>
41-50 ปี	6	-0.22 (1.53)	0.15 (1.57)	0.30 (1.70)

<sup>†</sup>-แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.007$ ), <sup>‡</sup>-แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.032$ ), (ANOVA, Post Hoc analysis with Scheffe)

ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (ตารางที่ 17) เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามช่วงอายุที่เริ่มชัก ไม่พบว่ามีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีอายุที่เริ่มชักในช่วงอายุที่ต่างกัน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 17** แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) ที่มีอายุที่เริ่มชักในช่วงอายุต่างๆ

ช่วงอายุ	จำนวน (คน)	LS (T-score)	FN (T-score)	TH (T-score)
น้อยกว่า 10 ปี	6	-1.50 (0.60)	-1.58 (0.65)	-1.10 (0.65)
11-20 ปี	6	-0.90(1.53)	-0.40 (1.36)	-0.40 (1.36)
21-30 ปี	5	-1.28 (1.50)	-1.40 (1.83)	-0.92 (1.68)
31-40 ปี	12	-1.58 (1.01)	1.90 (0.93)	-1.56(0.92)
41-50 ปี	3	-0.93 (1.15)	-1.83 (0.64)	-1.23(0.90)
มากกว่า 50 ปี	3	-1.50 (0.79)	-1.30 (0.36)	-0.87 (0.90)

- ปัจจัยเกี่ยวกับยากันชัก

ผู้ป่วยกลุ่ม 1 กินยากันชักแบบ monotherapy จำนวน 39 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้ PB 2 ราย, PHT 25 ราย, CBZ 5 ราย, VPA 7 ราย และกินยากันชักแบบ polytherapy จำนวน 277 ราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 กินยากันชักแบบ monotherapy จำนวน 6 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้ PHT 1 ราย, CBZ 2 ราย, VPA 2 ราย, LTG 1 ราย และกินยากันชักแบบ polytherapy จำนวน 29 ราย ค่าเฉลี่ยของ Z-score ในกลุ่มที่ 1 และ T-score ในกลุ่มที่ 2 ระหว่างผู้ป่วยที่กินยากันชักแบบ monotherapy และ polytherapy ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 18)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 18** แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้ยาแบบ monotherapy และ polytherapy

กลุ่มผู้ป่วย	ตำแหน่ง	Monotherapy	Polytherapy	p-value
กลุ่มที่ 1 Z-score	LS	-0.29 (1.17)	-0.43 (1.08)	0.46
	FN	-0.39 (1.20)	-0.40 (1.07)	0.94
	TH	-0.30 (1.23)	-0.26 (1.06)	0.83
กลุ่มที่ 2 T-score	LS	-1.62 (1.24)	-1.29 (1.07)	0.51
	FN	-1.80 (0.78)	-1.54 (1.14)	0.81
	TH	-1.18 (0.90)	-1.09 (1.15)	0.85

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่เคยได้รับยากันชักที่เป็น EIAED (PB, PHT, CBZ) จำนวน 99 ราย, เคยได้รับ NIAED (VPA) จำนวน 14 ราย ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เคยได้รับยา EIAED จำนวน 10 ราย, เคยได้รับ NEIAED จำนวน 4 ราย ค่าเฉลี่ยของ Z-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ T-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เคยได้ยากันชักที่เป็น EIAED หรือ NEIAED ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 19)

**ตารางที่ 19** แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่เคยได้ยากันชักแบบ EIAED หรือ NEIAED

กลุ่มผู้ป่วย	ตำแหน่ง	EIAED	NEIAED	p-value
กลุ่มที่ 1 Z-score	LS	-0.54 (1.08)	0.01 (1.17)	0.08
	FN	-0.36 (1.07)	-0.01 (1.37)	0.25
	TH	-0.23 (1.08)	0.08 (1.31)	0.33
กลุ่มที่ 2 T-score	LS	-1.14 (1.46)	-0.97 (1.09)	0.62
	FN	-1.46 (1.35)	-0.97 (1.09)	0.40
	TH	-0.89 (1.32)	-0.57 (1.16)	0.62

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกที่ตำแหน่งต่างๆ (Z-score ในกลุ่ม 1 และ T-score ในกลุ่ม 2 โดยเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักชนิด EIAED (PB, PHT, CBZ) หรือ NEIAED

(VPA) ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ในกลุ่มที่ 1 มีผู้ป่วยได้รับยา EIAED จำนวน 233 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา NEIAED จำนวน 22 ราย ส่วนในกลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา EIAED จำนวน 24 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยา NEIAED จำนวน 5 ราย (ตารางที่ 20) ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 20** แสดงค่าเฉลี่ยของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้ยากันชักแบบ EIAED หรือ NEIAED ในช่วง 1 ปี

กลุ่มผู้ป่วย	ตำแหน่ง	EIAED	NEIAED	p-value
กลุ่มที่ 1 Z-score	LS	-0.38 (1.12)	-0.26 (1.33)	0.63
	FN	-0.38 (1.01)	-0.31 (1.22)	0.80
	TH	-0.22 (1.08)	-0.19 (1.35)	0.90
กลุ่มที่ 2 T-score	LS	-1.34 (1.24)	-1.24 (0.71)	0.86
	FN	-1.52 (1.24)	-1.40 (0.52)	0.83
	TH	-1.00 (1.22)	-0.76 (0.67)	0.68

#### 4.4 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยทุกรายมีระดับแคลเซียม, ฟอสเฟต และอัลคาไลไนฟอสฟาเตสอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ intactPTH (iPTH) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เท่ากับ 63.08 (35.41) pg/ml, ระดับ PTH ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 51.78 (13.18) pg/ml, และมีค่าเฉลี่ยของ 25-(OH)D ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เท่ากับ 22.89 (8.40) ng/ml, ระดับ 25(OH)D ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 25.87 (8.63) ng/ml (ตารางที่ 21)

**ตารางที่ 21** แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

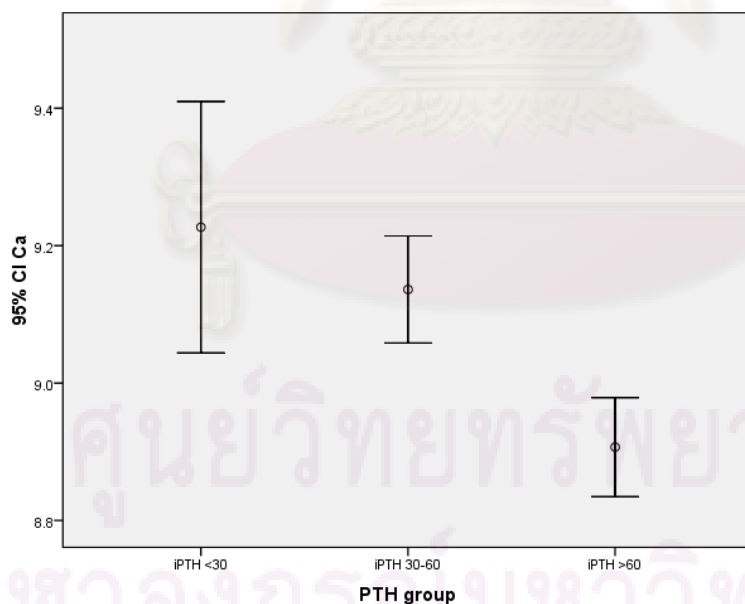
กลุ่มผู้ป่วย	Calcium (mg/dl)	Phosphate (mg/dl)	ALP (U/L)	iPTH (pg/ml)	25(OH)D (ng/ml)
กลุ่มที่ 1	9.04 (0.47)	3.45 (0.53)	80.92 (29.80)	63.08 (35.41)	22.89 (8.40)
กลุ่มที่ 2	9.06 (0.43)	3.57 (0.58)	85.40 (28.30)	51.78 (13.18)	25.87 (8.63)

ระดับ iPTH เมื่อแบ่งเป็น 3 ช่วง คือ iPTH <30, PTH 30-60, PTH > 60 (12) พบว่า ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 มี iPTH <30 จำนวน 26 ราย (8.2%), iPTH 30-60 จำนวน 152 ราย (48.1%) และ iPTH >60 จำนวน 133 ราย (42.1%) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มี iPTH <30 จำนวน 1 ราย (2.9%), iPTH 30-60 จำนวน 26 ราย (74.3%) และ iPTH > 60 จำนวน 7 ราย (20%) และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH ในแต่ละช่วงมีระดับแคลเซียมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ในกลุ่มที่ 1 และไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ 2 (ตารางที่ 22, รูปที่ 16)

**ตารางที่ 22** แสดงค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH ในแต่ละช่วง

	กลุ่มผู้ป่วย	iPTH <30	iPTH 30-60	iPTH >60	p-value
แคลเซียม (mg/dl)	กลุ่มที่ 1	9.22 (0.45) <sup>†</sup>	9.13 (0.48) <sup>†</sup>	8.90 (0.41) <sup>†</sup>	<0.01 <sup>†</sup>
	กลุ่มที่ 2	9.4	9.04 (0.47)	9.029(0.29)	0.92 <sup>±</sup>

<sup>†</sup> - ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ANOVA), เปรียบเทียบโดยใช้ t-test ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มี iPTH 30-60 และ >60 pg/ml



**รูปที่ 16** กราฟแสดงระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ

เมื่อเปรียบเทียบมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ตำแหน่งต่างๆ ทั้ง 3 ตำแหน่ง (LS, FN, TH) (ตารางที่ 23) ไม่พบความแตกต่างของมวลกระดูกในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ กันทั้งในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

**ตารางที่ 23** แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ

กลุ่มผู้ป่วย	ตำแหน่ง	iPTH <30	iPTH 30-60	iPTH >60	p-value
กลุ่มที่ 1 Z-score	LS	-0.35(1.32)	-0.53(1.45)	-0.68 (1.15)	0.32
	FN	-0.62 (1.14)	-0.71 (1.05)	-0.75(1.12)	0.72
	TH	-0.16(1.28)	-0.37 (1.14)	-0.42 (1.10)	0.55
กลุ่มที่ 2 T-score	LS	-1.60	-1.32 (1.10)	-1.30 (1.10)	0.97
	FN	-1.50	-1.61 (1.17)	-1.41 (0.94)	0.91
	TH	-0.90	-1.10(1.15)	-1.06 (1.01)	0.99

#### 4.5 ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชัก

จากการศึกษานี้ ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวนมาก ที่มีระดับ 25(OH)D ต่ำกว่าปกติ (ตารางที่ 24) โดยระดับ 25(OH)D <20 ถือว่ามีภาวะ vitamin D deficiency, ระดับ 25(OH)D ตั้งแต่ 20-30 ถือว่ามี ภาวะ vitamin D insufficiency และ ระดับ 25(OH)D > 30 คือระดับปกติ

**ตารางที่ 24** แสดงความชุกของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรคลมชัก

Vitamin D status	กลุ่มที่ 1 (%)	กลุ่มที่ 2 (%)
Normal	54 (17.3%)	12 (34.3%)
Vitamin D insufficiency	126 (39.9%)	13 (37.1%)
Vitamin D deficiency	133 (42.1%)	14 (40.0%)

เมื่อเปรียบเทียบมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดี อยู่ในช่วงต่างๆ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ตำแหน่งต่างๆ ทั้ง 3 ตำแหน่ง (LS, FN, TH) (ตารางที่ 25) ไม่พบความแตกต่างของมวลกระดูกในแต่ละกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดี อยู่ในช่วงต่างๆ กันทั้งในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

**ตารางที่ 25** แสดงค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกในผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH อยู่ในช่วงต่างๆ

กลุ่มผู้ป่วย	ตำแหน่ง	Normal	Vitamin D insufficiency	Vitamin D deficiency	p-value
กลุ่มที่ 1 Z-score	LS	-0.36 (1.03)	-0.40 (1.16)	-0.44 (1.07)	0.91
	FN	-0.28 (1.15)	-0.31 (1.12)	-0.54 (1.03)	0.16
	TH	-0.28 (1.04)	-1.98 (1.04)	-0.32 (1.05)	0.67
กลุ่มที่ 2 T-score	LS	-1.03 (0.87)	-1.58 (0.83)	-1.43 (1.56)	0.44
	FN	-1.48 (0.86)	-1.58 (0.99)	-1.74 (1.47)	0.86
	TH	-1.16 (0.93)	-0.92 (0.87)	-1.28 (1.55)	0.74

เมื่อเปรียบเทียบระดับวิตามินดี ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยากันชักเป็น EIAED เท่านั้น จนถึงปัจจุบัน และผู้ป่วยที่เคยได้รับ NEIAED เท่านั้นจนถึงปัจจุบัน พบว่าผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 26) ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

**ตารางที่ 26** แสดงระดับวิตามินดีในเลือดของผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) โดยแบ่งเป็นกลุ่มตามการได้รับยากันชักชนิด EIAED และ NEIAED

กลุ่มผู้ป่วย	วิตามินดี (นก/มล (SD))				p-value
	n	EIAED	N	NEIAED	
กลุ่มที่ 1	97	21.94 (8.82)	14	24.30 (9.06)	0.35
กลุ่มที่ 2	10	20.98 (8.52)	4	29.65 (4.94)	0.84



#### 4.6 ปัจจัยที่พยากรณ์ BMD ในผู้ป่วยโรคลมชักที่กินยากันชักระยะยาว

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกินยากันชักร่วมกันหลายชนิด และผู้ป่วยที่กินยาหลายชนิด ก็มักเป็นผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักมานานกว่า และพบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยกินยามีความสัมพันธ์กับ BMD จึงคำนวณโดยใช้ multiple linear regression analysis โดยมีผลลัพธ์เป็น BMD (minimal Z-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ minimal T-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2) พบว่าปัจจัยที่พยากรณ์ค่า minimal Z-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้แก่ BMI, iPTH, อายุที่เริ่มชัก และ ระดับวิตามินดี ส่วนปัจจัยที่พยากรณ์ค่า minimal T-score ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้แก่ BMI และ อายุของผู้ป่วย (ตารางที่ 27)

**ตารางที่ 27** แสดงค่า Parital R<sup>2</sup> และ p-value ของปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการพยากรณ์ค่า Z-score ที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยเพศชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) และค่า T-score ที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยเพศชายอายุมากกว่า 50 ปี และผู้ป่วยเพศหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2)

Predictors	กลุ่มที่ 1		กลุ่มที่ 2	
	Minimal Z-score		Minimal T-score	
	R <sup>2</sup>	p-value	R <sup>2</sup>	p-value
BMI	46.4%	<0.001	64.4%	<0.001
iPTH	-19.6%	0.006	-	-
Sz onset	17.8%	0.013	-	-
Vitamin D	14.1%	0.049	-	-
Age	-	-	-49.0%	0.004

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทยที่กินยากันชักระยะยาว มีโอกาสเกิดการสูญเสียมวลกระดูกได้มากกว่าคนปกติ โดยจากการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และผู้ป่วยหญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) มีความชุกของมวลกระดูก (z-score) อยู่ในช่วงต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของคนที่มีอายุเท่ากัน เพศเดียวกันกับผู้ป่วย โดยคิดจาก ค่า Z-score ที่ต่ำที่สุดจาก 3 ตำแหน่งที่ทำการวัด (Lumbar spine, femoral neck, total hip) ตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะการมีมวลกระดูกต่ำของ ISCD (41) จำนวน 37 ราย (11.7%) ส่วนที่เหลือจำนวน 279 ราย (88.3%) มีมวลกระดูกอยู่ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ยของคนปกติ และยังพบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุดที่มีมวลกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ย มีอายุเพียง 15 ปี โดยที่การศึกษาก่อนหน้านี้ (45) ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยเพศหญิงอายุน้อย ก่อนหมดประจำเดือน พบความชุกของการมีกระดูกบางเพียง 2% ในกลุ่มควบคุม และในผู้ป่วยพบความชุกของการมีกระดูกบาง 14% และโรคกระดูกพรุน 2% ที่ lumbar spine

ในผู้ป่วยชายที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปและผู้หญิงหลังหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 2) พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบาง โดยคิดจากค่า T-score ที่ต่ำที่สุดที่วัดได้จากทั้ง 3 ตำแหน่งที่ทำการวัดตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO (34) จำนวน 6 ราย (17.1%) และพบความชุกของการเกิดกระดูกบางจำนวน 22 ราย (62.9%)

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปัจจัยต่างๆ ที่เป็นปัจจัยทั่วไป เช่น อายุ , ดัชนีมวลกาย (BMI), ปริมาณแคลเซียมที่ผู้ป่วยรับประทานในแต่ละวัน และที่เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชัก ได้แก่ อายุที่เริ่มชัก และระยะเวลาที่ชัก ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีรูปร่างผอม มีมวลกระดูกต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกของคนปกติที่เป็นเพศเดียวกัน และอายุเท่ากันกับผู้ป่วย ส่วนอายุที่เริ่มชักของผู้ป่วยไม่ต่างกันในแต่ละกลุ่ม แต่เมื่อนำผู้ป่วยมาจัดเป็นกลุ่มตามช่วงอายุ

พบว่า ผู้ป่วยที่เริ่มชักตั้งแต่อายุน้อย (กลุ่มที่เริ่มชักตั้งแต่อายุน้อยกว่า 10 ปี และระหว่าง 11-20 ปี) มีมวลกระดูกต่ำกว่าผู้ป่วยที่เริ่มชักในช่วงอายุมากกว่า (31-40 ปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็นผู้ป่วยอายุมาก ไม่พบความแตกต่างเดียวกันนี้

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยากันชัก โดยแบ่งผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ออกเป็น ผู้ป่วยที่เคยได้รับยากันชักเพียงชนิดเดียว กับผู้ป่วยที่เคยได้รับยากันชักร่วมกันหลายชนิด ไม่พบว่ามีความแตกต่างของมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามการได้รับยากันชัก ชนิดที่เป็น EIAED หรือ NEIAED โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยากันชักเป็นชนิด EIAED หรือ NEIAED ในช่วงใดช่วงหนึ่งของชีวิต และผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักชนิดที่เป็น EIAED หรือ NEIAED ในช่วง 1 ปี ไม่พบว่ามีความแตกต่างของมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยมีระดับแคลเซียม, ฟอสเฟต, อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มตามระดับ iPTH (iPTH<30, iPTH 30-60, iPTH >60) พบว่าผู้ป่วยมีกลุ่มที่มี iPTH สูงที่สุด มีระดับแคลเซียมต่ำที่สุด ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่มี iPTH ต่ำที่สุด มีระดับแคลเซียมสูงที่สุด โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับระดับวิตามินดี พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความชุกของภาวะ vitamin D deficiency และ vitamin D insufficiency สูงมาก โดยพบความชุกของ vitamin D deficiency 42.1% และ 40.0% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ และพบความชุกของ vitamin D insufficiency 39.9% และ 37.1% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ตามลำดับ แต่ไม่พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำหรือขาดมีมวลกระดูกต่ำกว่าผู้ที่มีระดับวิตามินดีปกติ และไม่พบว่าผู้ป่วยที่กินกันชักชนิด EIAED มีระดับวิตามินดีแตกต่างกับผู้ป่วยที่กินยากันชักชนิด NEIAED

เมื่อนำปัจจัยต่างๆ มาวิเคราะห์โดย multiple linear regression พบว่าในผู้ป่วยชายอายุน้อยและผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือน (กลุ่มที่ 1) มีปัจจัยที่พยากรณ์ค่า Z-score ที่ต่ำที่สุดของผู้ป่วย ได้แก่ BMI, ระดับ iPTH, อายุที่เริ่มชัก และ ระดับวิตามินดี โดยที่ผู้ที่มี BMI สูง ( $R^2 = 46.4\%$ ), ผู้ที่มีอายุที่เริ่มชักมาก ( $R^2 = 17.8\%$ ) และผู้ที่มีระดับวิตามินดีสูง ( $R^2 = 14.1\%$ ) จะมีมวลกระดูกมากกว่า ( $p < 0.001, 0.013$  และ  $0.049$  ตามลำดับ) ส่วนผู้ที่มีระดับ iPTH สูง ( $R^2 = -19.6\%$ ) จะมีมวลกระดูก

ต่ำ ( $p=0.006$ ) ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 พบว่าปัจจัยที่พยากรณ์ค่า T-score ที่ต่ำที่สุดของผู้ป่วย ได้แก่ BMI และ อายุของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่มี BMI สูง ( $R^2 = 64.4\%$ ,  $p < 0.001$ ) และผู้ป่วยที่มีอายุมาก ( $R^2 = -49\%$ ,  $p = 0.004$ ) จะมี T-score ต่ำลง

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

แม้ว่าปัญหาการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคลมชัก จะเป็นปัญหาที่มีข้อมูลมากขึ้นในต่างประเทศ แต่ในประเทศไทยข้อมูลเหล่านี้ก็ยังมีไม่มากนัก โดยมีเพียง 3 การศึกษา (18, 19, 45) ที่ทำโดย การศึกษาที่แสดงถึงความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยที่กินยากันชักในประเทศไทย โดย Phabphal et al, (19) ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุน้อย จำนวน 130 ราย พบความชุกของการมีกระดูกบางในผู้ป่วยจำนวน 31 ราย (23.8%) ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ 30 ราย (23.1%) ที่ตำแหน่ง femoral neck และมีความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุน ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (2.3%) ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ 1 ราย (0.77%) โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ เช่นการกินยากันชักหลายชนิด หรือการกินยากันชักที่เป็นชนิด EIAED กับการเกิดโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกบาง

สำหรับอีกการศึกษาหนึ่งของ Phabphal et al, (18) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่อาศัยอยู่ในภาคใต้ของประเทศไทย จำนวน 123 คน พบว่า ผู้ป่วย 36 คน (36.6%) มีกระดูกบาง ที่ lumbar spine หรือ left femur และผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (4.1%) มีโรคกระดูกพรุน ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง และพบว่าเพศชายมี T-score ต่ำกว่าเพศหญิง และยังพบว่าใน เพศชายมี T-score ที่ lumbar spine ต่ำกว่าที่ femoral neck ปัจจัยอื่นๆ เช่น polytherapy ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับมวลกระดูก แต่พบว่าผู้ป่วยที่กินยา EIAED มี T-score ต่ำกว่าผู้ป่วยที่กิน NEIAED และพบว่า มีผู้ป่วย 3.3% ที่มี vitamin D deficiency ( $25[\text{OH}]\text{D} < 20$  นาโนกรัม/เดซิลิตร) และอีก 20.3% มี vitamin D insufficiency ( $25[\text{OH}]\text{D} 20-29$  นาโนกรัม/เดซิลิตร) และพบว่า 4% ของผู้ป่วยมี hyperparathyroidism และ 1% มี hypoparathyroidism ( $\text{PTH} < 11$  พิโคกรัม/มิลลิลิตร) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี หรือ PTH กับมวลกระดูก

Chaisewikul et al (45) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงที่กินยากันชักสม่ำเสมอ นานกว่า 3 ปี อายุ 20-50 ปี ก่อนหมดประจำเดือน พบว่า T-score ที่ femoral neck ในกลุ่มผู้ป่วย ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม และพบว่าอัตราส่วนของการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกบางในผู้ป่วยสูงกว่า กลุ่มควบคุมทั้งที่ตำแหน่ง lumbar spine และ femoral neck ซึ่งเป็นข้อมูลที่ยืนยันว่าผู้ป่วยโรค ลมชักมีมวลกระดูกต่ำกว่าคนปกติ

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาของ Phabphal et al ทั้ง 2 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความ ผิดปกติของกระดูกรวมทั้งที่เป็นโรคกระดูกพรุนและกระดูกบางคิดเป็นประมาณ 25%(19) และ 40%(18) ซึ่งพบว่ามีค่าความชุกมากกว่าผลการศึกษาของงานวิจัยนี้ แต่เนื่องจากการให้การวินิจฉัยโรค กระดูกพรุนและกระดูกบาง ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO (34) ซึ่งใช้ T-score เป็นเกณฑ์ในการ วินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนเท่านั้น โดยที่ยังไม่มีเกณฑ์การ วินิจฉัยโรคกระดูกพรุนที่ใช้สำหรับผู้ป่วยเพศชาย หรือผู้ป่วยที่ไม่ใช่คนผิวขาวโดยเฉพาะ ซึ่งใน ปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าว ถูกนำมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงหลังหมดประจำเดือน และเพศชายอายุมากกว่า 50 ปีในผู้ป่วยทุกๆ เชื้อ ชาติ และเนื่องจากการให้การวินิจฉัยโรคกระดูก พรุนโดยการใช้ค่า T-score ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบมวลกระดูกของผู้ป่วยกับค่าเฉลี่ยของมวลกระดูก สูงสุดของคนปกติ ถ้านำไปใช้เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อย ซึ่งอาจยังไม่ได้มวลกระดูกสูงสุดของ ตนเอง ก็อาจทำให้ได้ค่าที่ต่ำ กว่าที่ควรจะเป็นได้ ซึ่งจะทำได้ความชุกของการมีความผิดปกติของ กระดูกมากกว่าความเป็นจริง ดังนั้นในการศึกษานี้ จึงใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ ISCD (41) ซึ่งจะ ใช้ ค่า Z-score ซึ่งเป็นค่าที่เปรียบเทียบระหว่างมวลกระดูกของผู้ป่วยกับคนปกติ ที่เป็นเพศเดียวกัน และอายุเท่ากันกับผู้ป่วย แต่ก็จะให้การวินิจฉัยได้เพียงว่า ผู้ป่วยมีมวลกระดูกอยู่ในช่วงเดียวกันหรือ ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของมวลกระดูกของคนปกติที่มีเพศเดียวกันและอายุเท่ากันกับผู้ป่วย ไม่สามารถให้ การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน หรือกระดูกบางในผู้ป่วยอายุน้อยได้ จึงทำให้ความชุกที่ได้ดูเหมือนต่ำ กว่าความชุกของการเกิดความผิดปกติของมวลกระดูกเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า แต่น่าจะเป็น ความชุกที่แสดงถึงระดับของปัญหาการมีมวลกระดูกต่ำ ในผู้ป่วย โรคลมชักได้ใกล้เคียงกับความเป็น จริงมากกว่า

สำหรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 พบเพียงปัจจัยที่เป็นปัจจัยทั่วไปของผู้ป่วย ซึ่งได้แก่ BMI โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี BMI ต่ำก็จะมีมวลกระดูกต่ำกว่า BMI เป็นปัจจัยที่มีผลต่อมวลกระดูกโดยตัวมันเองอยู่แล้ว เนื่องจากผู้ที่มี BMI มากก็จะมีแรงที่กระทำต่อกระดูกมากขึ้น ทำให้มวลกระดูกมากขึ้น ดังนั้นผู้ที่มี BMI น้อย ก็จะมีกระดูกบางกว่าผู้ที่มี BMI มาก ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยโรคลมชักหรือไม่ ส่วนปัจจัยอื่น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุที่เริ่มชั้้นน้อยกว่า 20 ปี จะมีมวลกระดูกต่ำกว่าผู้ที่มีอายุที่เริ่มชั้้นในช่วง 31-40 ปี น่าจะอธิบายได้จาก ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุที่เริ่มชั้้นน้อย ได้รับผลกระทบจากการกินยากันชัก หรือจากโรคลมชักโดยตรง หรือจากปัจจัยอื่นๆ ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนในปัจจุบันนี้ ทำให้การสร้างมวลกระดูกในช่วงที่ ผู้ป่วยยังไม่ได้มวลกระดูกสูงที่สุด ต่ำกว่าที่ควรจะได้ ซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยมีมวลกระดูกตั้งต้นต่ำ หรืออาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีการสูญเสียมวลกระดูกตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งก็เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้มวลกระดูกสูงที่สุดตามที่ควรจะเป็นเช่นเดียวกัน

จากการศึกษานี้ ไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่า ปัจจัยเกี่ยวกับยาซึ่งได้แก่การกินยากันชักหลายชนิด หรือการกินยากันชักชนิด EIAED มีผลต่อมวลกระดูก เนื่องจากการศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของการรักษาโรคลมชักตามปกติ ไม่ได้เป็นกลุ่มที่ถูกเลือกมาศึกษาเพื่อดูผลของยาตัวใดตัวหนึ่งโดยเฉพาะ จึงอาจทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นว่ายากันชักมีผลต่อมวลกระดูกได้ และการลดลงของมวลกระดูก ก็ได้รับผลจากปัจจัยต่างๆ ร่วมกัน จึงอาจไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งมีผลต่อมวลกระดูก แม้ว่าจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อมวลกระดูกก็ตาม

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก็พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH สูงมีระดับแคลเซียมต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ iPTH ต่ำ เข้าได้ secondary hyperparathyroidism เช่นเดียวกับการศึกษาของต่างประเทศ ก็พบความสัมพันธ์ของ iPTH กับแคลเซียมในลักษณะเดียวกัน (12) แต่ยังไม่สามารถอธิบายกลไกหรือชนิดของยาที่ทำให้เกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism ได้ และไม่สามารถแสดงให้เห็นว่ายาชนิดใดทำให้เกิด secondary hyperparathyroidism หรือ การที่ผู้ป่วยมี secondary hyperparathyroidism แล้วทำให้ผู้ป่วยมีมวลกระดูกต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีการภาวะนี้ได้

และก็ยังพบอีกด้วยว่า ผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย แม้ว่าจะเป็นประเทศที่อยู่ในเขตร้อนชื้น มีแสงแดดตลอดปี ก็มีความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีหรือขาดวิตามินดี สูงเช่นเดียวกับ ข้อมูลจากต่างประเทศ(1) รวมทั้งจากการศึกษาของ Phabphal et al (18) และไม่พบว่าผู้ป่วยที่กิน ยากันชักที่เป็น EIAED ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น CYP450 inducer ซึ่งจะเพิ่มการเมตาบอลิซึมของวิตามิน ดี มีระดับวิตามินดีแตกต่างกับผู้ป่วยที่กินยากันชักชนิด NEIAED ดังนั้นจากการศึกษานี้ แม้จะพบ ความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและขาดวิตามินดีสูง แต่ไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าการกินยาที่เป็น EIAED มีผลต่อระดับวิตามินดี และเมื่อเปรียบเทียบมวลกระดูกของผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในแต่ ละกลุ่ม ก็พบว่าไม่แตกต่างกัน

เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multiple linear regression เพื่อจะหาปัจจัยที่พยากรณ์ค่า Z-score ที่ ต่ำที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และค่า T-score ที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีดัชนีมวลกาย (BMI), ระดับ iPTH, อายุที่เริ่มชัก และระดับวิตามินดี เป็นปัจจัยที่พยากรณ์ค่า Z-score โดยที่ถ้ามี BMI สูง, อายุที่เริ่มชักมาก และระดับวิตามินดีสูง ก็จะทำให้มีค่า Z-score สูงขึ้น ส่วน ระดับ iPTH ถ้าสูงขึ้นจะมี Z-score ต่ำลง

BMI เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับมวลกระดูก โดยผู้ที่มี BMI สูง จะทำให้มีแรงที่กระทำต่อระบบ กระดูกและกล้ามเนื้อสูงด้วย และทำให้มีการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น ก็ทำให้มวลกระดูกสูงด้วย ดังนั้นผู้ ที่อ่อนกว่าก็จะมีมวลกระดูกมากกว่าผู้ที่ผอม ซึ่งความสัมพันธ์นี้พบทั้งในผู้ป่วยโรคลมชัก และคน ปกติ ส่วนอายุที่เริ่มชักก็พบจากการวิเคราะห์โดยใช้ multiple linear regression ว่าเป็นปัจจัย พยากรณ์ของค่า Z-score ที่ต่ำที่สุด ซึ่งเป็นการยืนยันความแตกต่างที่พบจากการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยของ Z-score ของผู้ป่วยโดยแบ่งตามช่วงอายุที่เริ่มชัก ส่วนระดับวิตามินดีที่ต่ำลง พยากรณ์ ค่า Z-score ที่ต่ำลงด้วย ร่วมกับการมีค่า iPTH ที่สูงขึ้น ซึ่งพยากรณ์ค่า Z-score ที่ต่ำลงเช่นเดียวกัน และจากการวิเคราะห์โดยการเปรียบเทียบระดับแคลเซียมของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามระดับ iPTH ซึ่ง พบว่ามีความสัมพันธ์ในลักษณะที่เป็น secondary hyperparathyroidism ก็น่าจะอธิบายจากการที่ ผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีต่ำลง ทำให้มีการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ลดลง และทำให้ระดับ iPTH สูงขึ้น ซึ่งจะทำให้มีการเพิ่มการสลายกระดูกออกมามากขึ้นเพื่อรักษาระดับแคลเซียมในเลือดให้คงที่ แต่กลไกที่ทำให้ผู้ป่วยมีวิตามินดีต่ำ ไม่สามารถหาคำอธิบายได้จากการศึกษานี้

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เมื่อวิเคราะห์ด้วย multiple linear regression ไม่สามารถแสดงให้เห็นว่า ปัจจัยใดๆ เกี่ยวกับที่เกี่ยวกับการชักหรือยากันชัก มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคระดูงพุนหรือ ะดูงบาง พบว่ามีเพียง BMI และ อายุของผู้ป่วยเท่านั้น ที่เป็นปัจจัยพยากรณ์ของค่า T-score ที่ น้อยที่สุดของผู้ป่วย ซึ่งทั้งสองปัจจัยนี้ก็เป็นปัจจัยที่พบในคนปกติทั่วไป โดยเฉพาะ เมื่ออายุมากขึ้น ก็ จะมีการสูญเสียมวลกระดูกมากขึ้นแม้ว่าจะไม่มีปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกเร็ว กว่าปกติก็ตาม

แม้ว่าการศึกษานี้จะทำในศูนย์โรคลมชักครบวงจรที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดในประเทศไทย และมีการจัดบันทึกข้อมูลต่างๆ อย่างเป็นระบบและครบถ้วน และยังเป็นศูนย์ที่มีการใช้ยากันชักรุ่นใหม่เป็นจำนวนมาก เทียบเท่ากับมาตรฐานของการรักษาโรคลมชักในต่างประเทศ แต่การวิเคราะห์ ข้อมูลเพื่อศึกษาผลของยากันชักรุ่นใหม่ต่อการลดลงของมวลกระดูกก็ยังทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วย ส่วนใหญ่ได้รับยาร่วมกันหลายชนิด ทั้งยารุ่นเก่าและยารุ่นใหม่ และแม้ในยารุ่นเก่าเอง การศึกษาผล ของยาชนิดใดชนิดหนึ่ง ก็ยังทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยมีการได้รับยาที่หลากหลายตามความ เหมาะสม

จากการศึกษานี้ จึงสรุปได้เพียงว่า ผู้ป่วยอายุน้อยที่กินยากันชักมีความชุกของการมีมวล ะดูงบางสูง และปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ การมีดัชนีมวลกายต่ำ และการที่เป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุ น้อย โดยอธิบายจากการที่ผู้ป่วยมีระดับวิตามินดีต่ำ และทำให้มีภาวะ secondary hyperparathyroidism โดยไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากกลไกใด หรือเป็นผลจากยาตัวใดตัวหนึ่ง ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมาก ซึ่งเป็น ความเสี่ยงของการเกิดโรคระดูงพุนอยู่แล้ว ก็พบว่ามีความ ชุกของการเกิดโรคระดูงพุนหรือ ะดูงบางสูง และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ ก็จะมีมวลกระดูกต่ำ ด้วย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ในการศึกษานี้มีปริมาณน้อย จึงอาจทำให้ไม่สามารถแสดงให้ เห็นว่ามีปัจจัยอื่นใด ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคระดูงพุน หรือ ะดูงบางได้

ดังนั้นผู้ป่วยโรคลมชัก ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยหรือมาก ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิด ผลข้างเคียงต่อกระดูก จึงควรมีการเฝ้าระวัง ตรวจติดตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และให้การป้องกันและ รักษาปัญหาการเกิด ะดูงบางหรือโรคระดูงพุน ก่อนที่ผู้ป่วยจะสูญเสียมวลกระดูกมาก จนกระทั่งทำให้ผู้ป่วยมีกระดูกหักง่ายขึ้นในที่สุด แม้ว่าผู้ป่วยอายุน้อยที่มีมวลกระดูกต่ำ จะมี



กระดูกหักไม่มากนัก แต่เมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น มีการสูญเสียมวลกระดูกมากขึ้นทั้งจากตามวัย หรือจากผลของโรคลมชัก หรือยากันชัก ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสกระดูกหักมากขึ้นในขณะใดขณะหนึ่งของช่วงชีวิตของผู้ป่วยในที่สุด

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากในการรักษาโรคลมชัก มีการปรับเปลี่ยนยาอยู่เสมอ ผู้ป่วยคนหนึ่ง จึงมักได้ยาร่วมกันหลายชนิด หรือเคยได้มาแล้วหลายชนิด จึงทำให้การศึกษา ว่ายาชนิดใดชนิดหนึ่งมีผลต่อการลดลงของมวลกระดูกทำได้ยาก หากต้องการทำการศึกษาเพื่อทราบกลไกของการเกิดการสูญเสียมวลกระดูก หรือผลของยาชนิดใดชนิดหนึ่ง ควรทำการศึกษาโดยออกแบบการศึกษาให้มีการลด confounding factor แต่อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นถึงผลข้างเคียงเกี่ยวกับกระดูกในผู้ป่วยโรคลมชัก และขนาดของปัญหาการเกิดมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย ดังนั้นแพทย์ควรเริ่มให้ความสนใจในการเฝ้าระวัง ตรวจสอบติดตามและให้การป้องกัน และรักษาการเกิดการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย เช่นเดียวกับผู้ป่วยอื่น ๆ ที่มีปัจจัยที่ทำให้มีการสูญเสียมวลกระดูกเร็วกว่าปกติ เช่นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเสตียรรอยด์ หรือผู้ป่วยโรคเรื้อรังต่างๆ เช่น โรคไต หรือผู้ป่วยโรคต่อมไร้ท่ออื่นๆ

## รายการอ้างอิง

- (1) Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*2002 May 14;58(9):1348-53.
- (2) El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone*2008 Jul;43(1):149-55.
- (3) Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure*1999 Sep;8(6):339-42.
- (4) Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, Flaster E, Resor SR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*2003 Apr;4(2):169-74.
- (5) Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol*2005 Feb;57(2):252-7.
- (6) Pack AM, Walczak TS. Bone health in women with epilepsy: clinical features and potential mechanisms. *Int Rev Neurobiol*2008;83:305-28.
- (7) Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia*2006 Mar;47(3):510-5.
- (8) Bramswig S, Zittermann A, Berthold HK. Carbamazepine does not alter biochemical parameters of bone turnover in healthy male adults. *Calcif Tissue Int*2003 Oct;73(4):356-60.
- (9) Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsy Behav*2007 Mar;10(2):291-5.

- (10) Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*2001 Aug 14;57(3):445-9.
- (11) Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol*2001 Sep;58(9):1352-3.
- (12) Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*2004 Dec;62(4):940-8.
- (13) Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology*2005 Nov 8;65(9):1358-65.
- (14) Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*2004 Jun 8;62(11):2051-7.
- (15) Swanton J, Simister R, Altmann D, Watts H, Keen R, Duncan JS, et al. Bone mineral density in institutionalised patients with refractory epilepsy. *Seizure*2007 Sep;16(6):538-41.
- (16) Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*2002 May;59(5):781-6.
- (17) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*2004 Nov;45(11):1330-7.
- (18) Phabphal K, Geater A, Leelawattana R, Sathirapunya P, Sattawatcharawanich S, Limapichat K. Prevalence and risk factors of low bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D status in young healthy epileptic adult patients in a tropical Asian country taking antiepileptic drug. *Bone*2009 Aug;45(2):232-7.
- (19) Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Leelawattana R, Thammakumpee N, et al. Bone mineral density following long-term use of antiepileptic drugs in a tropical Asian country. *Epileptic Disord*2008 Sep;10(3):213-8.

- (20) Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005 Nov;112(5):277-86.
- (21) Musculoskeletal system. S S, editor. New York: Elsevier; 2004.
- (22) Eriksen EF, Axelrod D.W., Melsen F. Bone Histomorphometry. New York: Raven Press; 1994.
- (23) Elise F, Morgan GLB, Thomas A, Einhorn. The Bone Organ System Form and Function. 3rd ed. Robert M. DFDAN, Clifford J. Rosen, editor. California: Elsevier Academic Press; 2008.
- (24) Dan Faibish ALB. Mineralization. 2nd ed. David Feldman JWP, Francis H. Glorleux, editor. California: Elsevier Academic Press; 2005.
- (25) Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducey P, Karsenty G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998 Sep;23(3):187-96.
- (26) Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview: transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* 2005 Mar;146(3):1012-7.
- (27) Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, Doria AS, Daneman A, Cole WG, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res* 2005 May;20(5):783-9.
- (28) Ubara Y, Tagami T, Nakanishi S, Sawa N, Hoshino J, Suwabe T, et al. Significance of minimodeling in dialysis patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 2005 Aug;68(2):833-9.
- (29) Ubara Y, Fushimi T, Tagami T, Sawa N, Hoshino J, Yokota M, et al. Histomorphometric features of bone in patients with primary and secondary hypoparathyroidism. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1809-16.
- (30) What is osteoporosis. 1st ed. Anthony D Woolf KA, editor. Oxford: Clinical Publishing; 2008.
- (31) Zofkova I. Hormonal aspects of the muscle-bone unit. *Physiol Res* 2008;57 Suppl 1:S159-69.

- (32) F. Richard Bringhurst MBD, Henry M. Kronenberg. Hormones and disorders of mineral metabolism. 11th ed. Henry M. Kronenberg SM, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- (33) Hendy GN. Calcium-Regulating Hormones: Vitamin D and Parathyroid Hormone. 2nd ed. Shlomo Melmed PMC, editor. New Jersey: Humanna Press Inc.; 2005.
- (34) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser1994;843:1-129.
- (35) Jean E. Mulder CAMK, Elizabeth Shane. Secondary Osteoporosis. Markus J. Seibel SPR, John P. Bilezikian, editor. California: Elsevier; 2006.
- (36) Joseph A. Lorenzo. Ernesto Canalis LGR. Metabolic Bone Disease. Henry M. Kronenberg SM, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, editor2008.
- (37) Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA2002 Oct 16;288(15):1889-97.
- (38) Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res1994 Aug;9(8):1137-41.
- (39) Melton LJ, 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res1992 Sep;7(9):1005-10.
- (40) Melton LJ, 3rd. The prevalence of osteoporosis. J Bone Miner Res1997 Nov;12(11):1769-71.
- (41) Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
- (42) Patsalos PN. Pharmacokinetic principles and mechanisms of drug interactions. 1st ed. Jerzy Majkowski BFDB, Philip N. Patsalos, Richard H. Mattson, editor. New York: Cambridge University Press; 2005.
- (43) Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics1996 Feb;6(1):1-42.

- (44) Sueyoshi T, Kawamoto T, Zelko I, Honkakoski P, Negishi M. The repressed nuclear receptor CAR responds to phenobarbital in activating the human CYP2B6 gene. *J Biol Chem* 1999 Mar 5;274(10):6043-6.
- (45) Chaisewikul R. Long-term Antiepileptic effect on bone density in Thai pre-menopausal epileptic patients comparing with age matched healthy controls. Bangkok: Chulalongkorn University; 2008.
- (46) Gross RA, Gidal BE, Pack AM. Patient page. Antiseizure drugs and reduced bone density. *Neurology* 2004 Jun 8;62(11):E24-5.
- (47) Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994 Sep-Oct;16(5):382-5.
- (48) Ali, II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004 Jun;5(3):296-300.
- (49) Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983 Jul;68(1):13-9.
- (50) Koch HU, Kraft D, von Herrath D, Schaefer K. Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia* 1972 Dec;13(6):829-34.
- (51) Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jun;58(6):1003-9.
- (52) Zerwekh JE, Homan R, Tindall R, Pak CY. Decreased serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration during long-term anticonvulsant therapy in adult epileptics. *Ann Neurol* 1982 Aug;12(2):184-6.
- (53) Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV. Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 1972 Apr;51(4):741-8.
- (54) Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG, Jr. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972 Nov 2;287(18):900-4.
- (55) Takeshita N, Seino Y, Ishida H, Tanaka H, Tsutsumi C, Ogata K, et al. Increased circulating levels of gamma-carboxyglutamic acid-containing protein and

- decreased bone mass in children on anticonvulsant therapy. *Calcif Tissue Int*1989 Feb;44(2):80-5.
- (56) Telci A, Cakatay U, Kurt BB, Kayali R, Sivas A, Akcay T, et al. Changes in bone turnover and deoxypyridinoline levels in epileptic patients. *Clin Chem Lab Med*2000 Jan;38(1):47-50.
- (57) Jenkins MV, Harris M, Wills MR. The effect of phenytoin on parathyroid extract and 25-hydroxycholecalciferol-induced bone resorption: adenosine 3, 5 cyclic monophosphate production. *Calcif Tissue Res*1974;16(2):163-7.
- (58) Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. Effects of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Life Sci*2002 Feb 15;70(13):1533-42.
- (59) Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM, Sivenius J, Karjalainen P, Repo A. Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Neurol Scand*1981 Aug;64(2):122-31.
- (60) Onodera K, Takahashi A, Mayanagi H, Wakabayashi H, Kamei J, Shinoda H. Phenytoin-induced bone loss and its prevention with alfacalcidol or calcitriol in growing rats. *Calcif Tissue Int*2001 Aug;69(2):109-16.
- (61) Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology*2008 Sep 2;71(10):723-30.
- (62) Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res*1994 May;9(5):631-7.
- (63) Tjellesen L, Gotfredsen A, Christiansen C. Effect of vitamin D2 and D3 on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol Scand*1983 Dec;68(6):424-8.
- (64) Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)*1999 Feb;38(2):93-8.

- (65) Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, Keranen T, Savolainen KE, Riekkinen P, et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand*1984 Aug;70(2):77-80.
- (66) Kumandas S, Koklu E, Gumus H, Koklu S, Kurtoglu S, Karakukcu M, et al. Effect of carbamezapine and valproic acid on bone mineral density, IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab*2006 Apr;19(4):529-34.
- (67) Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol*2000 Mar;47(3):385-8.
- (68) LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*2004 Feb 4;291(5):605-14.
- (69) Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav*2004 Feb;5 Suppl 2:S24-9.
- (70) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int*2008 Jan;82(1):34-43.
- (71) Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*2007 Oct;37(4):250-4.
- (72) Vestergaard P, Tigarán S, Rejnmark L, Tigarán C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand*1999 May;99(5):269-75.
- (73) Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia*2001 Sep;42(9):1141-7.
- (74) Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*2010 Jan;112(1):1-10.
- (75) Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure*2008 Mar;17(2):181-6.
- (76) Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Insights into liaison between antiepileptic drugs and bone. *Drug Discov Today*2009 Apr;14(7-8):428-35.
- (77) Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E, Reppe S, Lekva T, Solberg LB, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia*2007 Oct;48(10):1850-60.



- (78) Patsalos PN, Zakrzewska JM, Elyas AA. Dose dependent enzyme induction by oxcarbazepine? *Eur J Clin Pharmacol*1990;39(2):187-8.
- (79) Cetinkaya Y, Kurtulmus YS, Tutkavul K, Tireli H. The effect of oxcarbazepine on bone metabolism. *Acta Neurol Scand*2009 Sep;120(3):170-5.
- (80) Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol*2006 Sep;35(3):177-81.
- (81) Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hirfanoglu TL, Camurdan O, Gulbahar O, et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol*2008 Oct;39(4):266-71.
- (82) Kubota F, Kifune A, Shibata N, Akata T, Takeuchi K, Takahashi S, et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study. *Epilepsy Res*1999 Feb;33(2-3):93-7.
- (83) Weisman Y, Fattal A, Eisenberg Z, Harel S, Spirer Z, Harell A. Decreased serum 24,25-dihydroxy vitamin D concentrations in children receiving chronic anticonvulsant therapy. *Br Med J*1979 Sep 1;2(6189):521-3.
- (84) Myllynen P, Pienimaki P, Raunio H, Vahakangas K. Microsomal metabolism of carbamazepine and oxcarbazepine in liver and placenta. *Hum Exp Toxicol*1998 Dec;17(12):668-76.
- (85) Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol*2007 Dec;14(4):196-200.
- (86) Moro-Alvarez MJ, Diaz Curiel M, de la Piedra C, Marinosa ML, Carrascal MT. Bone disease induced by phenytoin therapy: clinical and experimental study. *Eur Neurol*2009;62(4):219-30.
- (87) Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs*2001;15(8):633-42.
- (88) Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*2006;3:36.

- (89) Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gokben S. Bone mineral status in pediatric outpatients on antiepileptic drug monotherapy. *J Child Neurol* 2006 May;21(5):411-4.
- (90) Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008 Apr 29;70(18):1586-93.
- (91) Erbayat Altay E, Serdaroglu A, Tumer L, Gucuyener K, Hasanoglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Jul-Aug;13(7):933-9.
- (92) Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gokcay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998 Aug;19(2):129-31.
- (93) Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995 Aug;127(2):256-62.
- (94) Oner N, Kaya M, Karasalihoglu S, Karaca H, Celtik C, Tutunculer F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *J Paediatr Child Health* 2004 Aug;40(8):470-3.
- (95) Rieger-Wettengl G, Tutlewski B, Stabrey A, Rauch F, Herkenrath P, Schauseil-Zipf U, et al. Analysis of the musculoskeletal system in children and adolescents receiving anticonvulsant monotherapy with valproic acid or carbamazepine. *Pediatrics* 2001 Dec;108(6):E107.
- (96) Boluk A, Guzelipek M, Savli H, Temel I, Ozisik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004 Jul;50(1):93-7.
- (97) Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, Ohshima Y, Hiraoka M, Shigematsu Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002 Jun;44(3):247-53.



ภาคผนวก (Appendices)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้ร่วมเข้าโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

**การวิจัยเรื่อง** : การการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว

**เรียน ท่านผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมศึกษาในงานวิจัยเกี่ยวกับการศึกษาการศึกษาปัจจัยของการเกิดภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว ก่อนที่ท่านจะตกลงเพื่อเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียน ให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ แพทย์หญิงณัฐนิช ลิ้มปิสุข

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยชน โฉวเจริญกุล

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตึกธนาคารกรุงเทพชั้น 3 โทรศัพท์ 02-2564123

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อหาว่าการกินยากันชักระยะยาวเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชัก และเพื่อหาความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว

### เหตุผลที่เชิญผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

การศึกษานี้ ต้องการเก็บข้อมูลในเกี่ยวกับการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักที่กินยากันชักระยะยาว จึงขอเรียนเชิญท่านเข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักในโครงการรักษาโรค

ลมชักครบวงจร ฯ เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย และเป็นผู้ที่จะได้รับประโยชน์เมื่อได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากโครงการวิจัยนี้

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการจำนวนทั้งสิ้น 360 คน จะได้รับแบบสอบถามซึ่งท่านต้องเป็นผู้ตอบและเข้ารับการสัมภาษณ์กับผู้วิจัย ได้รับการตรวจวัดมวลกระดูก ด้วยเครื่องมือวัดมวลกระดูก และเจาะเลือดจำนวน 15 มิลลิลิตร เพื่อวัดระดับวิตามินดี แคลเซียม ฟอสเฟต อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) และพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด โดยเลือดตัวอย่างจะถูกเก็บแช่เย็นไว้เพื่อทำการตรวจวัดค่าต่างๆ ตามที่กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามหากท่านไม่สามารถตอบคำถามหรือทำการตรวจด้วยเหตุใดๆ ท่านสามารถเว้นการตอบหรือรับการตรวจได้โดยจะไม่มีผลกระทบใดๆต่อท่าน แต่ถ้าท่านตอบแบบสอบถาม และสามารถรับการตรวจวัดมวลกระดูก และเจาะเลือดวัด สารต่างๆ ก็จะเป็นประโยชน์สูงสุด ต่อการสรุปผลและการนำผลการสำรวจไปใช้ในทางปฏิบัติ

การตอบแบบสอบถามข้อมูลส่วนตัวจะใช้เวลาประมาณ 10 นาที และการเจาะเลือดจะทำในครั้งเดียวกับการตอบแบบสอบถาม ส่วนการตรวจวัดมวลกระดูก ท่านจะได้รับการนัดตรวจกับแผนกรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งท่านจะต้องเดินทางมาตรวจตามวันนัด โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจ

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับความร่วมมือจากท่านโดย ท่านจะต้องมารับการตรวจวัดมวลกระดูกตามวันนัด หากท่านไม่สามารถมาตรวจได้ตามเวลาดังกล่าว กรุณาแจ้งผู้วิจัยเพื่อทำการเลื่อนนัดให้ท่านมาในวันที่สะดวกภายหลัง

### ความเสี่ยงที่อาจจะได้รับ

การตรวจวัดมวลกระดูก ท่านจะได้รับรังสีที่ใช้ในการตรวจ แต่เนื่องจากปริมาณที่ใช้มีขนาดต่ำ และไม่เป็นอันตรายต่อผู้ที่ได้รับ อีกทั้งการตรวจวัดชนิดนี้ เป็นการตรวจวัดตามมาตรฐาน ซึ่งไม่ก่อให้เกิดอันตรายใดๆ การเจาะเลือดตรวจอาจทำให้เกิดความเจ็บปวด หรือการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือด ซึ่งหากเกิดอาการผิดปกติใดๆ ท่านจะได้รับการดูแลจากคณะผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการตรวจวัดมวลกระดูก และวัดระดับวิตามินดี แคลเซียม ฟอสเฟต อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) และพาราไธรอยด์ฮอร์โมนใน

เลือด ซึ่งท่านจะได้รับการประเมินภาวะกระดูกบาง และระดับสารต่างๆ ดังกล่าวโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ซึ่งถ้าตรวจพบว่าท่านมีภาวะกระดูกบาง หรือภาวะพร่องวิตามิน ดี จะได้ดำเนินการรักษา และป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในอนาคต ต่อไป

ผลการวิจัยจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนทางการรักษาโรคลมชัก โดยการใช้ยากันชัก ให้มีผลข้างเคียงต่อการเกิดภาวะกระดูกบางน้อยที่สุดในผู้ป่วยโรคลมชักรายอื่นๆ ต่อไป

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของท่านเป็นความลับ การนำเสนอข้อมูลจะนำเสนอการสรุปผลการวิจัยในภาพรวม การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีที่ได้รับการยินยอมจากท่านเท่านั้น

ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีอายุ 15-18 ปีจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใดกรุณาติดต่อแพทย์หญิง ญัฐนิช ลิ้มปิสุข ภาควิชาอายุรกรรม สาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลขโทรศัพท์ 086-5678464 หรือหากท่านต้องการร้องเรียนเกี่ยวกับปัญหาที่เกิดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถติดต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย หมายเลขโทรศัพท์ 02-256-4455 , 44939 ต่อ 14, 15

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ศูนย์วิทยุโทรพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาปัจจัยของการเกิดภาวะกระดูกบางและโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรค  
ลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว

ข้าพเจ้า นาย /นาง/นางสาว.....ได้อ่าน  
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมา และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม  
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย  
วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย  
อย่างละเอียด โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความ เต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ  
ข้าพเจ้ารับทราบว่าจะเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ  
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้  
โดยไม่ต้องแจ้งเหตุผล และการบอก เลิกการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษา  
โรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัย รวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ  
ผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจ สอบ การ  
วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน  
อนาคต เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ และข้าพเจ้าได้รับ  
สำเนาเอกสารหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

(กรณีผู้เข้าร่วมวิจัยอายุอยู่ระหว่าง15-18ปี)

ลงนาม.....ผู้แทนโดยชอบธรรม

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงนาม.....พยาน

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย

(แพทย์หญิงณัฐนิช ลิ้มปิสุข)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ข

## แบบสอบถามข้อมูลส่วนตัว

เลขที่.....

1. อาชีพ.....(OCC)
2. อายุ.....ปี (AGE)
3. เพศ .....หญิง .....ชาย (SEX)
4. 4.1 น้ำหนัก.....กิโลกรัม (WT)
- 4.2 ส่วนสูง .....เซนติเมตร (HT)
5. ประวัติประจำเดือน (สำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นเพศหญิง)
- 5.1 อายุที่มีประจำเดือนครั้งแรก.....ปี (MENS)
- 5.2 อายุที่หมดประจำเดือน.....ปี (สำหรับผู้ที่มีหมดประจำเดือนแล้ว) (MENO)
- 5.3 ประจำเดือนของท่านมาสม่ำเสมอหรือไม่ .....ใช่ .....ไม่ใช่ (REGM)
- 5.4 ขณะนี้ท่านตั้งครรภ์หรือไม่ .....ใช่ .....ไม่ใช่ (ในการตรวจมวลกระดูกจะต้องได้รับรังสี ซึ่งเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ จึงไม่ทำการตรวจในผู้ที่ตั้งครรภ์) (PREG)
6. โรคประจำตัว..... (DIS)
7. ยาที่ใช้ประจำ(MED).....(MED)
8. ระยะเวลาที่ท่านถูกแสงแดดต่อวันโดยเฉลี่ยคิดเป็น.....ชั่วโมง (SUN)
9. ท่านออกกำลังกายโดยเฉลี่ย.....ครั้ง/สัปดาห์ .....ครั้งละ.....ชั่วโมง (EXC)
10. ท่านสูบบุหรี่หรือไม่ .....สูบ .....ไม่สูบ .....เคยสูบ (ระบุปริมาณเฉลี่ย.....มวน/วัน) (SMOK)

11. ท่านดื่มกาแฟหรือไม่.....ดื่ม .....ไม่ดื่ม (ระบุปริมาณเฉลี่ย.....แก้ว/วัน) (CAF)

12. ท่านดื่มสุราหรือไม่.....ดื่ม.....ไม่ดื่ม.....เคยดื่ม (ระบุปริมาณเฉลี่ย.....แก้ว/วัน) (ALC)

13. ประวัติการเกิดกระดูกหัก (FX)

ตำแหน่ง.....

สาเหตุ.....

การรักษา.....

16. ท่านใช้อาหารเสริมชนิดใดๆ อยู่หรือไม่

.....แคลเซียม(ระบุชนิด,ขนาดและระยะเวลาที่กิน).....

.....วิตามินดี หรือ วิตามินรวม (ระบุชนิด,ขนาดและระยะเวลาที่กิน).....

.....อื่นๆ (ระบุชนิด,ขนาดและระยะเวลาที่กิน).....

(ค่าเฉลี่ยปริมาณแคลเซียมที่ได้รับต่อวันคิดเป็น.....mg/d) (CAL)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ค

### วิธีการตรวจและเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจระดับสารต่างๆ ในเลือด

1. Plasma: Total calcium, Phosphate, Alkaline phosphatase

ใช้เครื่อง autoanalyser Cobas 800

ค่าปกติ Total calcium 8.1-10.4 mg/dl

Phosphate 2.7-4.5 mg/dl

Alkaline phosphatase 39-117 U/L

2. Plasma : Intact PTH

ใช้วิธี electrochemiluminescence immunoassay, ECIA (Cobas e411, Roche, IN)

ค่าปกติ 15-65 pg/ml

3. Serum : 25(OH)D

ใช้วิธี chemiluminescent immunoassay, CLIA (DiaSorin, Stillwater, MN)

ค่าปกติ 30-100 ng/ml

### การตรวจความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density, BMD)

ใช้วิธี dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ด้วยเครื่องตรวจรุ่น Hologic DSR series (Hologic, Inc., Waltham, MA, USA)

ที่ตำแหน่ง lumbar spine (L1-L4) และ proximal femur (femoral neck, total hip) รายงานผลเป็น  $\text{g/cm}^2$ , T-score และ Z-score

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

## เอกสารรับรองโครงการวิจัย



**คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน**  
**คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**  
 1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4455 ต่อ 14, 15

**COA No. 734/2009**  
**IRB No. 141/52**

---

**เอกสารรับรองโครงการวิจัย**

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

**ชื่อโครงการ** : การเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคลมชักไทยที่กินยากันชักระยะยาว

**เลขที่โครงการวิจัย** : -

**ผู้วิจัยหลัก** : พญ.ณัฐนิช ลิ้มปิสุข

**สังกัดหน่วยงาน** : ภาควิชาอายุรศาสตร์

**รายงานความก้าวหน้า** : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

**เอกสารรับรอง** :

1. โตรงทการวิจัย Version 3 date 19 Aug 2009
2. ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย Version 3 date 19 Aug 2009
3. หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 3 date 19 Aug 2009
4. แบบสอบถามและแบบเก็บข้อมูล Version 3 date 19 Aug 2009

<p>ลงนาม.....                  (รองศาสตราจารย์นายแพทย์อรอนพ ใจสำราญ)                  รองประธานปฏิบัติหน้าที่แทนประธาน                  คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน</p>	<p>ลงนาม.....                  (รองศาสตราจารย์สุพิชา วิทย์เลิศปัญญา)                  กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทนเลขานุการ                  คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน</p>
--	--

**วันที่รับรอง** : 1 กันยายน 2552

**วันหมดอายุ** : 1 กันยายน 2553

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	นางสาว ณัฐนิช ลิ้มปิสุข	
วัน เดือน ปีเกิด	29 สิงหาคม 2523	
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร	
ประวัติการศึกษาและการทำงาน		
	ชั้นมัธยมศึกษา โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา	2538 – 2540
	นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2541 - 2546
	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลกระบี่	2547 -2548
	แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลคลองท่อม จังหวัดกระบี่	2548 - 2549
	แพทย์ประจำบ้านประสาทวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2549 – ปัจจุบัน
ปริญญาและประกาศนียบัตร		
	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2547
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ		
	สมาชิกแพทยสภา	

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย