

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

(Literature Review)

การขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังนั้นพบได้ถึง 75% จากการศึกษาของ Guggenheim MA และคณะในปีค.ศ. 1983⁽¹⁾ ต่อมาในปีค.ศ. 1985 Sokol RJ และคณะ ได้ศึกษาถึงการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับ cholestasis พบว่ามี 64% ในผู้ป่วย intrahepatic neonatal cholestasis และ 77% ในผู้ป่วย extrahepatic biliary atresia⁽²⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทมากขึ้นเรื่อยๆ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง^(3,4) อาการแรกที่ตรวจพบคือ hyporeflexia หรือ areflexia⁽²⁾ อาการอื่นๆ ที่พบได้แก่ peripheral neuropathy, cerebellar dysfunction ต่อมาอาจมี ophthalmoplegia และ retinal degenerative change ในที่สุดอาจทำให้พิการได้^(2,5,6) อาการผิดปกติทางระบบประสาทเหล่านี้จะเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย และระยะเวลาของการขาดวิตามิน พบว่าถ้าอายุ < 1 ปี มักตรวจไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท, อายุ 1-3 ปี พบความผิดปกติได้ถึง 50% และถ้าอายุ > 3 ปี พบได้ 80-100%^(1,2) พยาธิสภาพในระบบประสาทที่ตรวจพบ จะมีการเสื่อมของ axon ขนาดใหญ่ที่ peripheral nerve และ posterior column ซึ่งพบได้เช่นเดียวกับสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้เกิดการขาดวิตามิน E⁽³⁾ กลไกการเกิดพยาธิสภาพในระบบประสาทนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากขาดสาร antioxidant ทำให้เกิดปฏิกิริยา peroxidation ที่ผนังเซลล์เนื่องจากมี free radicals เพิ่มขึ้น ทำให้มีความผิดปกติของการเจริญ axon และการสร้าง neurotransmitters^(2,6)

กลไกและพยาธิกำเนิดของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังนั้นเกิดจากการขับกรดน้ำดีออกมาในลำไส้ลดลง ทำให้ดูดซึมไขมันลดลง และวิตามินที่ละลายในไขมันจึงถูกดูดซึมได้น้อยตามไปด้วย^(7,8) ซึ่งสนับสนุนข้อมูลที่ว่าผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังมักได้รับวิตามิน E ทดแทนโดยการรับประทานเป็นส่วนใหญ่อยู่แล้ว แต่ก็ยังมีการขาดวิตามิน E อยู่ เนื่องจากถ้าผู้ป่วยยังคงมีระดับกรดน้ำดีในลำไส้ต่ำก็ยังไม่สามารถดูดซึมวิตามิน E ไปใช้ได้^(1,3,8) แม้กระทั่งผู้ป่วย Biliary Atresia ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai ไปแล้วก็ตาม ในช่วงแรกหลังการผ่าตัด การหลั่งของกรดน้ำดีลงมาในลำไส้ยังทำได้ไม่เต็มที่ ดังนั้นจึงมีการให้วิตามิน E ทดแทนโดยการฉีด^(4,9,10,11) หรือการให้รับประทานชนิดที่ละลายน้ำได้^(12,13) เพราะกลไกการขนส่งวิตามิน E ในเลือดและการนำวิตามิน E ไปใช้ที่เนื้อเยื่อยังคงปกติอยู่⁽⁷⁾ การรักษาทดแทนด้วยวิตามิน E นั้นควรให้เร็วที่สุดตั้งแต่วินิจฉัยได้เพื่อป้องกันการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่รุนแรงมากขึ้น^(2,4,9) และสามารถแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นแล้วให้กลับมาเป็นปกติได้ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยอายุ < 3 ปี ที่ได้รับวิตามิน E อย่างเพียงพอจะยังคงไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ในขณะที่ผู้ป่วยอายุ < 3 ปี ที่มีอาการแล้วสามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากได้รับการรักษา และผู้ป่วยอายุ 5-17 ปีที่มีอาการทางระบบประสาทที่มากขึ้นกว่ากลุ่มที่อายุน้อย เมื่อได้รับ

วิตามิน E แล้วส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้น และบางรายยังคงมีความผิดปกติอยู่เช่นเดิม แต่ไม่รุนแรงขึ้น^(10,13)

นอกจากนี้วิตามิน E ยังมีความสำคัญในการรักษาความคงทนของผนังเซลล์ต่างๆ เนื่องจากเป็น antioxidant ป้องกันการเกิด lipid peroxidation ได้⁽¹⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เสียชีวิตจาก massive hepatic necrosis ซึ่งเกิดหลังจากมีเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง หรือมีภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือดนั้นน่าจะเกิดจาก ischemia-reperfusion injury ทำให้เกิด free radicals และผู้ป่วยขาดวิตามิน E จึงไม่สามารถขัดขวางขบวนการ oxidation นี้ได้⁽¹⁵⁾ มีการศึกษาหลายครั้งที่สนับสนุนว่าวิตามิน E สามารถลดการทำลายเซลล์ตับจาก copper overload⁽¹⁶⁾ และจาก bile acid toxicity⁽¹⁷⁾ โดยขัดขวางขบวนการ lipid peroxidation เช่นกัน และจากการที่ Vitamin E เป็น antioxidant นี้จึงเป็นที่เชื่อกันว่ามี cancer chemopreventive effect ด้วย⁽¹⁸⁾ ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย

การประเมินภาวะของวิตามิน E สามารถทำได้ 4 วิธีด้วยกันคือ (1) การวัดระดับวิตามิน E ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อ (2) การวัดระดับหน้าที่ของวิตามิน E เช่น hemolysis หรือ lipid peroxidation^(19,20,21) (3) การตรวจร่างกายพบความผิดปกติทางระบบประสาท (4) การตรวจทางพยาธิวิทยา

การวัดระดับวิตามิน E ในการประเมินการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง นั้นใช้ค่าปกติของระดับวิตามิน E ในซีรัม 5-20 ug/ml และมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับวิตามิน E และระดับไขมันในเลือดพบว่าระดับวิตามิน E ในซีรัมอย่างเดียวไม่สามารถใช้วินิจฉัยการขาดวิตามิน E ได้ทั้งหมด เนื่องจากผู้ป่วย cholestasis อาจมีภาวะไขมันในเลือดสูง และเนื่องจากไขมันเป็น carrier ของวิตามิน E ในซีรัม มีผลให้วิตามิน E ย้ายจากผนังของเม็ดเลือดแดงเข้ามาในซีรัม ทำให้ระดับวิตามิน E ในซีรัมสูงกว่าความเป็นจริง^(22,23,24) ดังนั้นการวัดอัตราส่วนของระดับวิตามิน E ต่อระดับไขมันในเลือด (vitamin E /total lipids ratio) จึงเป็นค่าที่เชื่อถือได้มากที่สุดในการประเมินภาวะของวิตามิน E ค่าปกติในเด็กโตและผู้ใหญ่ > 0.8 mg/gm⁽²²⁾ และค่าปกติในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี > 0.6 mg/gm⁽²³⁾ และได้มีผู้ศึกษาแล้วว่าผู้ที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทจากการขาดวิตามิน E จะมีระดับวิตามิน E ในซีรัมต่ำ^(1,3,5,7,9) และ H₂O Hemolysis test ผิดปกติด้วย^(4,24)

การวัดระดับหน้าที่ของวิตามิน E โดยใช้ H₂O₂ Hemolysis test เป็นการศึกษาถึงความคงทนของเม็ดเลือดแดงต่อ H₂O₂ ซึ่งปกติ Vitamin E สามารถป้องกันการเกิด oxidation ได้ที่ความเข้มข้นของ H₂O₂ ไม่เกินร้อยละ 2 โดยจะมีเม็ดเลือดแดงแตกน้อยกว่า 5% ในภาวะที่มีการขาดวิตามิน E เม็ดเลือดแดงจะแตกเพิ่มขึ้น^(25,26) และมีการศึกษาพบว่าปริมาณเม็ดเลือดแดงที่แตกมีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนกับระดับวิตามิน E ในซีรัม^(26,27) ส่วนความสัมพันธ์ของเปอร์เซ็นต์การแตกของเม็ดเลือดแดงกับค่า vitamin E/total lipids ratio ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานในการประเมินภาวะของวิตามิน E ในปัจจุบันนั้น เคยมีผู้ทำการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์กัน โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ 0.59 ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อย⁽²⁸⁾ และมีภาวะอื่นที่มีผลเพิ่มการแตก

ของเม็ดเลือดแดงนอกจากการขาดวิตามิน E ด้วย ส่วนในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังนั้นยังไม่เคยมีผู้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์นี้เลย

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาถึง Malondialdehyde ซึ่งหลังจากเม็ดเลือดแดงที่ได้รับ H_2O_2 บอกลถึงหน้าที่ของวิตามิน E และมีความสัมพันธ์กับระดับวิตามิน E ในเลือดเช่นกัน ส่วนการศึกษาถึง lipid peroxidation โดยการวัด exhaled pentane⁽³⁰⁾ หรือ ethane⁽³¹⁾ ที่เกิดขึ้นหลังจากให้ hydrocarbon free air พบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับวิตามิน E แต่เนื่องจากการตรวจที่ทำได้ยากและราคาแพงจึงเหมาะกับงานวิจัยเท่านั้น

ในประเทศไทย การใช้ HPLC วัดระดับวิตามิน E และคำนวณค่า vitamin E/total lipids ratio นั้นทำได้ยากและค่าใช้จ่ายสูง ทำได้เฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น การวัดระดับหน้าที่ของวิตามิน E โดยการทำให้ H_2O_2 Hemolysis Test จึงเป็นทางเลือกที่ดีอีกทางหนึ่งที่จะนำมาใช้ประเมินภาวะของวิตามิน E และใช้ติดตามการรักษาได้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง H_2O_2 Hemolysis กับ Vitamin E/total lipids ratio ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง คณะผู้วิจัยจึงจะได้ศึกษาถึง H_2O_2 Hemolysis test ว่ามีความสัมพันธ์กับ vitamin E/total lipids ratio อย่างไร รวมทั้งความชุกของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วย