

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง  $H_2O_2$  Hemolysis Test และ Vitamin E/ total lipids ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่อายุน้อยกว่า 1 ปี ( $r = -.7107$ ,  $p = 0.009$ ) แสดงว่า  $H_2O_2$  Hemolysis Test สามารถใช้ประเมินภาวะของวิตามิน E ได้เช่นเดียวกับ Vitamin E/total lipids ในผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า 1 ปีและไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการประเมินภาวะของวิตามิน E ทั้ง 2 แบบนี้ในเด็กที่อายุ 1 ปีขึ้นไป ( $r = -.2109$ ,  $p = 0.372$ ) ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาถึงการตรวจที่เหมาะสมต่อไป

ความชุกของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์เท่ากับ 84.4% โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเมื่อ Vitamin E/total lipids  $< 0.6$  mg/gm ความชุกของการขาดวิตามิน E ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามิน E ชนิดรับประทาน และกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามิน E นั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.065$ ) แต่ถ้าแบ่งกลุ่มความรุนแรงของโรคตามระดับ bilirubin พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin  $\geq 10$  mg/dl จะพบการขาดวิตามิน E 100% ทั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามิน E ทางรับประทาน และในผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin  $< 10$  mg/dl จะพบการขาดวิตามิน E น้อยกว่า แต่ความชุกของการขาดวิตามิน E ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามิน E ทางรับประทานเช่นเดียวกัน

#### 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่า  $H_2O_2$  Hemolysis Test และ Vitamin E/ total lipids มีความสัมพันธ์กันน้อย ( $r = -.3220$ ) สาเหตุอาจเป็นไปได้จากวิตามิน E เป็นวิตามินที่มีการกระจายตัวอยู่ในซีรัม และในเซลล์ต่างๆ เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง, เซลล์ไขมัน, เซลล์กล้ามเนื้อ, เซลล์ตับ เป็นต้น<sup>(6,21)</sup> การตรวจ  $H_2O_2$  Hemolysis เป็นการตรวจหน้าที่ของวิตามิน E ที่รักษาความคงทนของผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงต่อปฏิกิริยา oxidation ในขณะที่ Vitamin E/total lipids เป็นการวัดระดับของวิตามิน E ในซีรัม โดยที่การกระจายตัวของวิตามิน E ออกจากเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ไขมันเพื่อรักษาสมดุลให้ปกตินั้นเป็นไปได้ช้า ทำให้ระดับของวิตามิน E ในเซลล์เม็ดเลือดแดงและในซีรัมไม่สัมพันธ์กัน<sup>(6,20,34)</sup> แต่จากการศึกษาของ Gutcher และคณะ พบว่า

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test และ Vitamin E/total lipids มีความสัมพันธ์กันในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยนั้น ( $r = 0.59$ )<sup>(28)</sup> อาจเป็นไปได้เพราะเป็นการศึกษาในกลุ่มทารกซึ่งเป็นกลุ่มประชากรกลุ่มเล็กที่มีลักษณะคล้ายกันมากกว่า ทำให้มีความสัมพันธ์กันสูงกว่าการศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่และช่วงอายุกว้างกว่า

สาเหตุที่ 2 ที่อาจทำให้การประเมินภาวะของวิตามิน E ทั้ง 2 แบบนี้มีความสัมพันธ์กันน้อยก็คือในผู้ป่วยแต่ละรายมี pro-and antioxidant status ต่างกัน เช่น ระดับของ Polyunsaturated fatty acid, iron, selenium และ vitamin A ต่างกันทำให้ผนังเซลล์มีความคงทนต่อ oxidant stress ไม่เท่ากัน<sup>(20)</sup> เพราะฉะนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าการตรวจความคงทนของเซลล์ต่อ oxidant stress นั้นอาจมีความสำคัญในทางคลินิกมากกว่าการตรวจระดับของวิตามิน E ในซีรัมซึ่งใช้ประเมินวิตามิน E ในซีรัมอย่างเดียวแต่ไม่ได้ประเมินที่ระดับเซลล์

สาเหตุที่ 3 ที่ทำให้การตรวจทั้ง 2 ชนิดมีความสัมพันธ์กันน้อยก็คือ ผลการตรวจ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test ได้ผลเป็นค่าเปอร์เซ็นต์การแตกของเม็ดเลือดแดง แยกเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ < 30% และ > 70% มีลักษณะคล้าย all or none คือ เม็ดเลือดแดงแตกน้อยและมากต่างกันชัดเจน ทำให้การหาสัมพันธ์นั้นมีค่า coefficient of correlation น้อย เพราะไม่มีข้อมูลในช่วงกลาง ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากเป็นลักษณะเฉพาะของเม็ดเลือดแดงที่เมื่อมีการขาดวิตามิน E ในระดับหนึ่ง จะทำให้ความคงทนของผนังเซลล์เสียไป จึงมีเม็ดเลือดแดงแตกมากเท่ากับรายที่มีการขาดวิตามิน E มากกว่า

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่อายุน้อยกว่า 1 ปี พบว่าการตรวจ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test มีความสัมพันธ์กับ vitamin E/total lipids มาก ( $r = -.7107$ ) ต่างจากการศึกษาในเด็กที่อายุ 1 ปีขึ้นไปที่ไม่มีความสัมพันธ์เลย ( $r = -.2109$ ) เป็นเพราะระดับของวิตามิน E ในเด็กเล็กต่ำ<sup>(23)</sup> และการกระจายตัวของวิตามินในซีรัมและในเซลล์เท่าๆ กัน ทำให้การตรวจวิตามิน E ในซีรัมและการตรวจหน้าที่ของวิตามิน E โดยดูความคงทนของเซลล์ มีความสัมพันธ์กัน ส่วนในเด็กที่อายุมากขึ้นจะมีระดับวิตามิน E ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นและมีการกระจายของวิตามิน E เข้าเนื้อเยื่อและเข้าเซลล์ เช่น เม็ดเลือดแดง , เกร็ดเลือด แต่การกระจายเข้าเซลล์ทำได้ช้ากว่า จึงอาจทำให้ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test ผิดปกติ ในขณะที่ระดับวิตามิน E ในซีรัมปกติ<sup>(35)</sup> หรือในกรณีที่ระดับวิตามิน E ในซีรัมลดต่ำลงแต่การกระจายของวิตามิน E ออกจากเซลล์ช้า<sup>(6,20,24)</sup> ทำให้ค่า H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis ยังปกติอยู่ได้ นอกจากนั้นการกระจายตัวของวิตามิน E ออกจากเซลล์ไขมันจะช้ามากกว่าเซลล์อื่น ทำให้เด็กโตที่มีปริมาณ ไขมันค่อนข้างหนักตัวมากกว่าเด็กเล็กสามารถเก็บวิตามิน E ไว้ในเซลล์ไขมันได้มากกว่าเด็กเล็ก<sup>(6)</sup> ทั้งหมดนี้อธิบายสาเหตุที่ทำให้การตรวจ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test และ vitamin E/total lipids ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป

ไม่มีความสัมพันธ์กัน และควรทำการศึกษาต่อไปถึงระดับ วิตามิน E บนผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดง กับ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test ซึ่งเป็นการตรวจวัดระดับวิตามิน E โดยตรงที่ระดับเซลล์เม็ดเลือดแดงว่ามีความสัมพันธ์กันหรือไม่

จากการศึกษานี้ถึงแม้จะพบว่า H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test และ Vitamin E/ total lipids มีความสัมพันธ์กันน้อย แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ถึง sensitivity แล้วพบว่า H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test มีความไวมากพอสมควรคือ 81.5% และมี specificity 60%, accuracy 78.1% จึงสามารถใช้ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test เป็น screening test ของ Vitamin E deficiency ได้

การศึกษาความชุกของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบมี 84.4% ซึ่งไม่ต่างจากการศึกษาในต่างประเทศที่พบการขาดวิตามิน E 64-77%<sup>(1,2)</sup> การใช้เกณฑ์การวินิจฉัยต่างกันคือใช้ค่า Vitamin E/total lipids < 0.6 mg/gm, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis ≥ 5% หรือ serum vitamin E < 5 µg/ml นั้น พบว่าความชุกที่หาได้ไม่มีความแตกต่างกัน โดยเป็นการตรวจระดับวิตามิน E เทียบกับระดับไขมันในผู้ป่วยโรคตับ, ตรวจหน้าที่ของวิตามิน E ในการรักษาความคงทนของเม็ดเลือดแดง และตรวจระดับวิตามิน E ในซีรัมตามลำดับ ซึ่งการนำไปใช้ทางคลินิกอาจจะต้องใช้ประกอบกันและดูอาการของผู้ป่วยด้วย เมื่อพิจารณาถึงการขาดวิตามิน E ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิตามิน E โดยการรับประทานและกลุ่มที่ไม่ได้วิตามิน E พบ 97.73% และ 69.23% ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคต่างกัน และเมื่อศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคจากระดับ bilirubin แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ bilirubin ≥ 10 mg/dl จะพบการขาดวิตามิน E ทุกราย และการให้วิตามิน E ทางรับประทานนั้นไม่มีประโยชน์เลย เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับกรดน้ำดีในลำไส้ต่ำทำให้ไม่สามารถดูดซึมวิตามิน E ไปใช้ได้<sup>(1,3,8)</sup> และในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าที่มีระดับ bilirubin < 10 mg/dl พบการขาดวิตามิน E น้อยกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมก เนื่องจากยังสามารถดูดซึมวิตามิน E ได้บ้าง แต่เมื่อเปรียบเทียบการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีทั้งได้รับและไม่ได้รับวิตามิน E ทางรับประทาน พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการให้วิตามิน E ทางรับประทานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้ประโยชน์เช่นกัน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Sokol และคณะ<sup>(7)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมกจะดูดซึม Vitamin E ได้ไม่ดี โดยได้ทำการตรวจ Oral vitamin E Tolerance Test (OVETT) ซึ่งเป็นการตรวจการดูดซึมของวิตามิน E โดยให้วิตามิน E 100 unit/kg และวัดระดับวิตามิน E ในซีรัมเป็นระยะก่อนและหลังรับประทานวิตามิน E พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังชนิดที่มี Cholestasis นั้นไม่สามารถเพิ่มระดับวิตามิน E ในซีรัมของผู้ป่วย โดยการให้วิตามิน E ทางรับประทานได้เลย ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรจะได้รับ

วิตามิน E ในรูปแบบอื่น เช่น intramuscular vitamin E <sup>(9,10,21,37)</sup> หรือ oral d-alpha-Tocopherol Polyethylene Glycol - 1000 Succinate (TPGS) ซึ่งเป็น water-soluble form ของวิตามิน E <sup>(12,13,21)</sup>

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่อายุ < 1 ปี สามารถใช้ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test แทน Vitamin E/ total lipids ในการประเมินภาวะของวิตามิน E ได้ ส่วนในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปมีปัจจัยหลายชนิดที่มีผลต่อความสัมพันธ์ของการตรวจ 2 ชนิดนี้ ควรจะได้มีการศึกษาต่อไปถึง vitamin E บนผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดงว่ามีความสัมพันธ์กับ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test หรือไม่อย่างไรเพื่อที่จะได้ใช้ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Hemolysis Test ประเมินการขาดวิตามิน E ในเซลล์ ซึ่งอาจจะมีความสำคัญในทางคลินิกมากกว่าการตรวจการขาดวิตามิน E เฉพาะในซีรัม

ความชุกของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง ซึ่งพบทั้งในรายที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามิน E ทำให้ตระหนักว่าควรตรวจและเฝ้าระวังการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเหล่านี้ทุกราย และพิจารณาถึงการใช้วิตามิน E ในรูปแบบฉีดหรือรูปแบบรับประทาน ชนิดที่ละลายน้ำได้ เพื่อลดการเกิดความพิการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นจากการขาดวิตามิน E และเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังให้มีมาตรฐานมากขึ้น