ภาวะออกซิเดชั่นจากการให้เหล็กทางเส้นเลือดแบบเร็วและแบบช้า ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด

นาย ขจร ตีรณธนากุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545
ISBN 974-17-3143-4
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

OXIDATIVE STRESS FROM RAPID AND SLOW INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Mr. Khajohn Tiranathanagul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2002

ISBN 974-17-3143-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ภาวะออกซิเดชั่นจากการให้เหล็กทางเส้นเลือดแบบเร็วและแบบช้าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด
โดย	นาย ขจร ตีรณธนากุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วิไล อโนมะศิริ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขจร ตีรณธนากุล : ภาวะออกซิเดชั่น จากการให้เหล็กทางเส้นเลือดแบบเร็ว และแบบช้าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด (OXIDATIVE STRESS FROM RAPID AND SLOW INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT IN PATIENT ON HEMODIALYSIS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง, ศ. ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ ; 80 หน้า. ISBN 974-17-3143-4.

วัตถุประสงค์ ศึกษาผลการให้ IV iron ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ในแง่ทำให้เกิด oxidative stress ว่าวิธีการในการให้ IV iron ที่มีคำแนะนำการให้ระหว่างแบบเร็ว และแบบช้า วิธีใดจะทำให้เกิด oxidative stress น้อยที่สุด

วิธีดำเนินการ เป็นการศึกษาแบบ Prospective Cross-over Clinical Trial ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดและจำเป็นต้องให้เหล็กทางเส้นเลือดทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 19 ราย แต่ละรายจะทำการศึกษาช่วงที่ผู้ป่วยฟอกเลือด 3 ครั้ง เป็นช่วงที่ให้เหล็ก2ครั้ง ด้วยวิธีที่ต่างกัน และอีกครั้งฟอกเลือดโดยไม่ให้เหล็ก แต่ละครั้งเก็บข้อมูล ภาวะเหล็กในร่างกาย (serum iron, UIBC, TIBC, ferritin) ตัวแทนภาวะออกซิเดชั่น (plasma และ Rbc MDA) และตัวแทนภาวะต้านออกซิเดชั่น (Total antioxidant) เป็นระยะ เพื่อมาเปรียบเทียบกันโดยใช้พื้นที่ใต้กราฟ

ผลการศึกษา การให้เหล็กด้วยวิธีฉีดใน5นาที และหยดใน1ชั่วโมง เกิดภาวะเหล็กเกินความสามารถของ transferin ที่จะจับ 11/19 และ 10/19 รายตามลำดับ ภาวะออกซิดั่นที่ดูจากพื้นที่ใต้กราฟของ plasma MDA (μM.min) และ Rbc MDA (nM.min/gHb) พบว่ากลุ่มที่ได้ IV iron 5 นาที เท่ากับ **726.2 ± 258.6, 8377.9 ± 11600.6** กลุ่มที่ได้ IV iron 60 นาที เท่ากับ **803.2 ± 174.3, 9305.0 ± 11839.9** ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ (p=0.27 และ 0.24) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กเท่ากับ **687.7 ± 176.0, 10135.0 ± 17362.7** ส่วน total antioxidant capacity มีค่าลดลงระหว่างการฟอกเลือดทั้งและไม่แตกต่างกันระหว่างการให้เหล็กสองวิธี การเกิดอาการแสดงไม่พึงประสงค์ระหว่างการให้เหล็กไม่แตกต่างกันในสองวิธี

สรุป การให้เหล็กทั้ง 2 วิธี ไม่ได้ก่อให้เกิดผลข้างเคียงในแง่อาการทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นที่แตกต่างไปจากการไม่ให้ในประชากรกลุ่มที่ศึกษา ดังนั้นเป็นการยืนยันถึงความปลอดภัยในการให้เหล็กในผู้ป่วย และการให้แบบเร็ว 5 นาที ไม่ก่อให้เกิดผลเสียเมื่อเทียบกับการให้ช้าใน 1ชั่วโมง ในขณะที่มีความสะดวก ประหยัด และลดการสูญเสียยาจากการฟอกเลือดได้

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา 2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475207530 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)
KEY WORDS : OXIDATIVE STRESS / IV IRON / CHRONIC RENAL FAILURE / HEMODIALYSIS

KHAJOHN TIRANATHANAGUL : OXIDATIVE STRESS FROM RAPID AND SLOW INTRAVENOUS IRON REPLACEMENT IN PATIENT ON HEMODIALYSIS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., PROF. PIYARATANA TOSUKHOWONG. 80 pp. ISBN 974-17-3143-4.

Objectives : To compare the degree of oxidative stress induced by two methods, rapid injection vs. slow infusion, of intravenous iron therapy.

Methods : A prospective cross-over clinical trial was conducted in 19 stable hemodialysis patients requiring intravenous iron sucrose therapy every 2 weeks. Each patient was studied during 3 hemodialysis sessions by cross-over between two methods of IV iron therapy intervened with a non IV iron therapy session. Iron profile, oxidative stress markers (plasma and Rbc malonyldialdehyde or MDA) and antioxidative stress marker (Total antioxidant status), was collected periodically.

Results : Both methods did not induce clinical severe adverse effects, but induced oversaturation stage of iron in 11/19 case in rapid IV iron group and 10/19 case in slow IV iron group. Oxidative stress demonstrated by $AUC_{0\text{-}240\ min}$ of plasma MDA (μM.min) and Rbc MDA (nM.min/gHb) in rapid IV iron group (726.2 ± 258.6 and 8377.9 ± 11600.6) and slow IV iron group (803.2 ± 174.3 and 9305.0 ± 11839.9) were not different (p=0.27 and 0.24). These markers in iron group are 687.7 ± 176.0 and 10135.0 ± 17362.7. Total antioxidant level was decrease during hemodialysis in all groups.

Conclusions : This study reassures that both IV iron methods can be safely used in hemodialysis patient. The rapid injection of iron sucrose in 5 min should be the method of choice because it is more convenience and still retain the safety profile.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2002	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ oxidative stress

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่าผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งหาทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นในการริเริ่มงานวิจัย

ขอขอบคุณ นายแพทย์ ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุลผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไตทุกท่านที่ให้คำปรึกษาแนะนำและช่วยสนับสนุนในการทำการวิจัย

ขอขอบคุณ พยาบาลหน่วยโรคไตทุกท่านที่ช่วยในการเก็บตัวอย่างเลือด และดูแลผู้ป่วยอย่างเอาใจใส่

ขอขอบคุณ นางสาวยุวดี นักวิทยาศาสตร์ผู้ช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ oxidative stress

ขอขอบคุณ นางสาวกรุณา และ นางโสภิต นักวิทยาศาสตร์ผู้ช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางด้านเหล็ก

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ธุรการหน่วยโรคไตทุกท่านที่ช่วยในการประสานงานด้านเอกสาร

ขอขอบคุณ มูลนิธิจงกลณี ผู้ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอมา

ขอขอบคุณ ภรรยา และครอบครัวของผู้วิจัย ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ
กิตติกรรมประกาศ..... ฉ
สารบัญ..... ช
สารบัญตาราง..... ฌ
สารบัญรูปภาพ..... ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... ฏ
บทที่
1. บทนำ..... 1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1
1.2 คำถามของการวิจัย..... 2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2
1.4 รูปแบบงานวิจัย..... 2
1.5 ปัญหาทางจริยธรรม..... 2
1.6 ข้อจำกัดในการวิจัย..... 3
1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... 3
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 4
2.1 ภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย..... 5
2.2 ผลเสียจากภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย..... 12
2.3 ภาวะออกซิเดชั่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผลเสียต่อร่างกาย.... 17
2.4 สรีรวิทยาของธาตุเหล็ก..... 21
2.5 ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง..... 30
2.6 การให้เหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย..... 32
2.7 ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ..... 36
2.8 Clinical risk of iron therapy 42
2.9 การให้เหล็กกับการเพิ่มขึ้นของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย..... 49
3. วิธีการวิจัย..... 51
3.1 ประชากร และตัวอย่าง..... 51
3.2 วิธีการศึกษา..... 52

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

4. ผลการวิจัย..... 57
4.1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย..... 57
4.2 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของการศึกษา ในแต่ละกลุ่ม..... 57
4.3 การเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายระหว่างการศึกษา..... 58
4.4 การเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายในอีกหนึ่งสัปดาห์ภายหลังการให้เหล็กทั้งสองวิธี..... 60
4.5 การเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายระหว่างการศึกษา..... 60
4.6 อาการและอาการแสดงระหว่างการฟอกเลือด..... 65
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....66
รายการอ้างอิง..... 69
ภาคผนวก..... 77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 80

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่ **หน้าที่**

1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่เหล็กเข้าไปมีผลต่อการเกิด lipid peroxidation 8
2 แสดงภาวะผลเสียของ reactive oxygen species ต่อร่างกายมนุษย์ 13
3 ตารางแสดงปริมาณเหล็กในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย 24
4 ความต้องการธาตุเหล็กขั้นต่ำ 24
5 กลไกปกติของร่างกายเพื่อลดอันตรายจากเหล็ก 43
6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 57
7 ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของการศึกษาในแต่ละกลุ่ม 58
8 ตารางแสดงอุบัติการการเกิดภาวะที่มีUIBC=0ภายหลักการให้เหล็กในสองกลุ่มที่ศึกษา59
9 ตารางแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของค่าเหล็กในร่างกาย1สัปดาห์หลังจากการให้เหล็ก.. 60
10 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายระหว่างการฟอกเลือด.... 61
11 ตารางแสดงอาการและอาการแสดงระหว่างการฟอกเลือด..... 65

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ **หน้าที่**

1 รูปแสดงการเกิดของ Schiff base 7
2 รูปแสดงการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการ lipid peroxidation ในการก่อกำเนิด malonyldaldehyde 9
3 รูปแสดงภาพรวมของการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในการเกิดภาวะ oxidative stress.. 10
4 รูปแสดงกลไกการเกิด atherosclerosis 16
5 Quaternary structure ของ Apoferritin 22
6 Mucosal uptake in intestinal absorptive cell 25
7 การรับธาตุเหล็กจาก Transferrin โดยใช้ receptor-mediated endocytosis 27
8 รูปแสดง iron metabolism (a) ในคนปกติ (b) ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายก่อนให้ epoitin (c) ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายหลังให้ epoitin 29
9 รูปแสดง transferrin saturation ภายหลักการให้ iron gluconate 4 วิธีที่แตกต่างกัน จากการศึกษาของ Zanen และคณะ 39
10 การหา AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู..... 56
11 กราฟบนแสดงระดับของserum iron (mg/dl) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (นาที), กราฟล่างแสดงระดับของtransferrin saturation (%) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (นาที) 59
12 กราฟแสดงระดับของ plasma MDA (μM) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min) 61
13 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ plasma MDA (%) เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นระหว่าง ระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)..... 62
14 กราฟแสดงระดับของ Rbc MDA (nM/gHb) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min) 63
15 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Rbc MDA (%) เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นระหว่าง ระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)..... 63
16 กราฟแสดงระดับของ Thiol (μM) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min) 64
17 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Total antioxidative capacity level (%) เมื่อเทียบ กับค่าตั้งต้นระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)..... 64

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CRF	=	Chronic renal failure
Rbc	=	Red blood cell
LDL	=	Low density lipoprotein
HDL	=	High density lipoprotein
RES	=	Reticuloendothelial system
AOPP	=	Advanced oxidation protein product
MDA	=	Malonyldialdehyde
ROS	=	Reactive oxygen species
SOD	=	Superoxide dismutase
GPx	=	Glutathione peroxidase
GSH	=	Reduced glutathione
CRP	=	C-reactive protein
IV iron	=	Intravenous iron therapy
SI	=	Serum iron
TIBC	=	Total iron binding capacity
UIBC	=	Unbound iron binding capacity
TSAT	=	Transferrin saturation
EPO	=	Erythropoietin
AUC	=	Area under the curve
mg/dl	=	miligram per decilitre
ng/ml	=	nanogram per mililitre
μM	=	micromolar or micromole per litre
nM/gHb	=	nanomolar per gram of hemoglobin
mM	=	milimolar or milimole per litre

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

การเพิ่มขึ้นของภาวะออกซิเดชั่น (Oxidative Stress) เป็นภาวะที่มีการเสียสมดุลไปของสารชีวเคมีในร่างกาย ระหว่างภาวะที่ทำให้เกิดออกซิเดชั่น (prooxidant) และภาวะที่มีการต่อต้านออกซิเดชั่น (antioxidant) โดยอาจมี prooxidant เพิ่มขึ้น หรือมี antioxidant ลดลง เป็นภาวะที่ไม่ปกติของร่างกาย[1,2]

ผลเสียที่เกิดตามมาจากภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของออกซิเดชั่น (oxidative stress) ในร่างกายได้มีการศึกษากันมาก่อนหน้านี้แล้ว โดย

- ในทางทฤษฎี oxidative stress มีความเกี่ยวข้อง เป็นส่วนหนึ่งในขบวนการการเกิด atherosclerosis กล่าวโดยย่อถึงกระบวนการเกิด atherosclerosis เริ่มจาก LDL ถูก oxidized เป็น oxidized LDL ซึ่งขั้นตอนนี้จะเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยมีภาวะ oxidative stress เพิ่ม ขั้นต่อมา oxidized LDL ซึ่งอยู่ในผนังหลอดเลือดจะกระตุ้น macrophage จนกลายเป็น foam cell และในที่สุด เกิดเป็น atherosclerotic plaque

- ในระดับ clinical แล้ว มีการศึกษา ในผู้ป่วยหลายการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ oxidative stress กับ cardiovascular disease มีการพบว่าผู้ป่วยที่มี cardiovascular disease มีระดับของ malonyldialdehyde (MDA) สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรค[3] MDA เป็นสาร marker ตัวหนึ่งของ oxidative stress และมีการศึกษาว่าการให้สารเพื่อลด oxidative stress ในไตวายด้วย vitamin E พบว่า ลดการเกิด cardiovascular disease ได้[4]

ในคนไข้ที่เป็น CRF พบว่ามี oxidative stress มากกว่าคนปกติ[5,6] ซึ่งสาเหตุหนึ่งก็คือการได้รับ IV iron เพื่อรักษาภาวะโลหิตจาง โดยทั้งทางทฤษฎี[7,8] และจากการศึกษาพบว่าเป็นดังกล่าวจริง[9,10,11] นอกจากนั้นการให้ IV iron ระยะยาวยังมีการ ศึกษาว่าอาจจะมีผลเสียในการเพิ่ม cardiac death ได้[12,13] จึงเป็นที่มาของการศึกษาถึงวิธีการในการให้ IV iron เพื่อให้เกิด oxidative stress น้อยที่สุด โดยยาเหล็กที่ใช้อย่างกว้างขวางในปัจจุบันคือ Iron Sucrose เนื่องจากผลข้างเคียงน้อยกว่ายาเหล็กรูปแบบอื่น ซึ่งจากการศึกษาถึงอาการข้างเคียงทางคลินิก และจากคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตยาIron Sucrose(Venofer)เอง แนะนำวิธีการให้ยาไว้ 2 วิธี คือการให้โดย Intravenous Injection ใน 5 นาทีต่อยา 100 mg และการให้ โดย Intravenous Drip Infusion ในเวลา > ½ ชั่วโมงซึ่งโดยทั่วไปจะให้ใน 1 ชั่วโมง เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับ oxidative stress จากการให้ IV Iron Sucrose ในต่างประเทศโดยให้ IV drip ในครึ่งชั่วโมง ซึ่งพบว่าจะมีปริมาณ iron มากเกินกว่า transferin ที่จะจับได้ (oversaturation) ทำให้เกิด free iron[11,14] เกิดขึ้นซึ่งเป็นตัวทำให้เกิด stress และมีอีกการศึกษาพบว่าการให้ Iron Gluconate ซึ่งเป็น Iron อีกรูปแบบหนึ่ง โดยวิธีที่

นานกว่านั้นคือ continuous drip ใน 4 ชั่วโมง ไม่ทำให้เกิด oversaturation[15] แต่ไม่มีข้อมูลของ Oxidative stress

เป็นที่มาของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบภาวะออกซิเดชันจากการให้ IV Iron Sucrose ด้วยวิธี intravenous drip ใน 1 ชั่วโมง จะทำให้เกิด oxidative stress ต่างจากการให้เร็วใน 5 นาทีในผู้ป่วยคนไทย

คำถามของการวิจัย

การให้ IV Iron ด้วยวิธี Intravenous drip infusion นาน 1 ชั่วโมงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด ทำให้เกิด oxidative stress ต่างจากการให้ด้วยวิธีให้เร็ว Intravenous Injection ใน 5 นาทีหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

<u>วัตถุประสงค์ทั่วไป</u> ศึกษาผลการให้ IV iron ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ในแง่ทำให้เกิด oxidative stress

<u>วัตถุประสงค์เฉพาะ</u>

- ศึกษาว่าวิธีการในการให้ IV iron ที่มีคำแนะนำระหว่าง วิธี Intravenous drip infusion นาน 1 ชั่วโมง และวิธีให้เร็ว Intravenous Injection ใน 5 นาที วิธีใดจะทำให้เกิด oxidative stress น้อยที่สุด
- เพื่อนำผลที่ได้จากการศึกษาไปปรับใช้กับการให้ IV iron ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis เพื่อให้เกิดผลเสียในแง่ oxidative stress น้อยที่สุด
- เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา IV iron ระหว่างวิธีการในการให้เพื่อที่จะลด oxidative stress

รูปแบบการวิจัย

Prospective Cross-over Trial

ปัญหาทางจริยธรรม

ไม่มี เนื่องจากยาที่จะให้ผู้ป่วยเป็นตามข้อบ่งชี้ที่ผู้ป่วยต้องได้รับอยู่แล้วถึงแม้ไม่อยู่ในการศึกษา และวิธีการในการให้ทั้งสองวิธีก็เป็นที่ยอมรับในทางคลินิกว่าใช้ได้โดยไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ส่วนผลเสียจากภาวะ Oxidative stress ที่ทำการศึกษาจะเกิดเมื่อมีการ

สัมผัสเป็นระยะเวลานานดังนั้นถ้าเกิดภาวะ Oxidative stress จากการให้เหล็กจริง ในช่วงการศึกษา ซึ่งเป็นระยะเวลาอันสั้นจะไม่เกิดผลเสียนี้

ข้อจำกัดในการวิจัย ไม่มี

ผล หรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. นำผลที่ได้จากการวิจัยไปประยุกต์ใช้กับการรักษาจริงในผู้ป่วยซีดจากไตวายเรื้อรังที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเหล็กทางเส้นเลือด เพื่อเลือกใช้วิธีการให้ที่ทำให้เกิดอันตรายจากยานี้ให้ได้มากที่สุดโดยวิธีการที่ไม่ต้องใช้ค่าใช้จ่าย หรืออุปกรณ์เพิ่มเติม และไม่ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง
2. ผลการวิจัยที่ได้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานของการตอบสนองของการให้เหล็กทางเส้นเลือด ในคนไทยในแง่การกระตุ้นให้เกิดความเครียดจากภาวะออกซิเดชั่น เทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ เพื่อโอกาสข้างหน้านำผลการศึกษาในต่างประเทศในเรื่องที่เกี่ยวข้องกันมาประยุกต์ใช้ในคนไทย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

1. ภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย
2. ผลเสียจากภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย
3. ภาวะออกซิเดชั่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผลเสียต่อร่างกาย
4. สรีรวิทยาของธาตุเหล็ก
5. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
6. การให้เหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
7. ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ
8. Clinical risk of iron therapy
9. การให้เหล็กกับการเพิ่มขึ้นของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย (Oxidative Stress)

การเพิ่มขึ้นของภาวะออกซิเดชั่น (Oxidative Stress) เป็นภาวะไม่ปกติของร่างกายที่มีการเสียสมดุลไปของสารชีวเคมีในร่างกาย ระหว่างภาวะที่ทำให้เกิดออกซิเดชั่น (prooxidant) และภาวะที่มีการต่อต้านออกซิเดชั่น (antioxidant factors) โดยอาจมี prooxidant เพิ่มขึ้น หรือมี antioxidant ลดลง[1,2]

1.1 ภาวะที่ทำให้เกิดออกซิเดชั่น (prooxidant)[7,8]

ภาวะที่ทำให้เกิดออกซิเดชั่น (prooxidant) เกิดขึ้นได้ในร่างกายมนุษย์แม้ในภาวะปกติ โดยมีกลุ่มของโมเลกุลที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดภาวะนี้ได้ เรียกว่า อนุมูลอิสระ หรือ free radical เป็นโมเลกุลที่ประกอบด้วยอิเล็กตรอนไม่ครบคู่ (unpaired electron) อย่างน้อยหนึ่งตัว โดยการเกิด free radicals ในร่างกายนี้มาจากแหล่งสำคัญๆ 3 แห่งคือ

1. จากปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับออกซิเจน ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของเซลล์เมตาบอริซึมทั่วๆไป โดยเริ่มต้นจากกระบวนการในการผลิตพลังงานของร่างกายที่ต้องใช้ออกซิเจน(O_2)ร่วมด้วย ในปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่เกิดในระดับการหายใจระดับเซลล์โดยไมโตคอนเดรีย (mitochondria respiration) ซึ่งการใช้ออกซิเจนดังกล่าวนั้น 90-95% จะถูกเปลี่ยนเป็นน้ำที่ไม่มีอันตรายอะไร แต่มีอีก 5-10% เปลี่ยนเป็นโมเลกุลที่มีอันตรายต่อเนื้อเยื่อได้ได้แก่ superoxide radical (O_2^-) ซึ่งเป็น free radicals ตัวหนึ่ง และเป็นตัวตั้งต้นในการเกิด free radical ชนิดอื่นๆตามมาอีกหลายตัวเช่น hydroxyl radical (OH^-), peroxyl radicals

2. จาก phagocytes ในการควบคุมปฏิกิริยาของการอักเสบ

3. ส่วนน้อยเกิดจากการ exposure ต่อ ionizing radiation, แสง UV, มลพิษจากสิ่งแวดล้อม , การสูบบุหรี่, hypoxia, ออกกำลังกายที่โหมหนักเกินควร และ ischemia

อนุมูลอิสระที่เกิดจากอะตอมของออกซิเจนและมีส่วนประกอบของออกซิเจนในโมเลกุลนี้มีคุณสมบัติที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยาซึ่งเรียกโมเลกุลที่มีลักษณะแบบนี้ว่า Reactive oxygen species (ROS) พวกอนุมูลอิสระ (free radicals) นี้มีอันตรายต่อร่างกายเนื่องจากเป็นโมเลกุลที่มีความตื่นตัวสูง (highly reactive) ซึ่งพร้อมที่จะทำปฏิกิริยาoxidationกับโมเลกุลปกติอื่นๆในร่างกายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลปกติเหล่านั้น และนำไปสู่การเสียหน้าที่ของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องได้ ตัวอย่างการทำลายที่เด่นๆ โดย free radicals เช่น

- Polyunsaturated fatty acids ที่เยื่อหุ้มเซลล์
- โปรตีน ได้แก่ เอนไซม์ต่างๆ และ membrane ion transporters
- DNA

แต่อย่างไรก็ตามร่างกายก็ใช้ประโยชน์จาก free radical นี้เช่นกันในแง่เป็นกระบวนการต่อต้านเชื้อโรคแบคทีเรียที่เข้ามาในร่างกาย โดยมีเม็ดเลือดขาวกลุ่ม Polymorphonuclear (circulating PMN) เป็นตัวสร้าง free radical เพื่อฆ่าเชื้อเหล่านั้น

กระบวนการในการเกิด Reactive oxygen species นั้นเริ่มจากการเกิดขึ้นของ superoxide radical (O_2^-) ซึ่งเกิดในขั้นตอนหนึ่งของการเปลี่ยน (reduce) O_2 ไปเป็นน้ำ (H_2O)
ในขั้นตอนทั้งหมดนั้นต้องมีการให้อิเล็กตรอนแก่ ออกซิเจนอะตอม 4 ขั้นดังในสมการทางเคมี

$$O_2 \xrightarrow{e^-} {}^{\bullet}O_2^- \xrightarrow[+2H^+]{e^-} H_2O_2 \xrightarrow[-OH^-]{e^-} {}^{\bullet}OH \xrightarrow[+H^+]{e^-} H_2O \qquad (1)$$

Superoxide radical นั้นเกิดขึ้นในขั้นตอนแรกสุดที่มีการให้อิเล็กตรอนแก่ออกซิเจนทำให้ออกซิเจนนั้นมีอิเล็กตรอนที่ไม่มีคู่อยู่หนึ่งตัว (unpaired electron) ดังในสมการที่ (2) และเมื่อมีการให้อิเล็กตรอนอีกหนึ่งตัวทำให้เกิดเป็น peroxide ion (O_2^{2-}) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับhydrogenอย่างรวดเร็วเกิดเป็น hydrogen peroxide

$$O_2 + e^- \rightarrow {}^{\bullet}O_2^- \qquad (2)$$

$${}^{\bullet}O_2^- + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 \qquad (3)$$

Hydrogen peroxide ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็นน้ำ แต่มีบางภาวะบางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็น hydroxyl radical ซึ่งเป็น free radical ชนิดที่มีความตื่นตัวสูงมากที่สุด(most reactive free radical species) ซึ่งจะก่อให้เกิดอันตรายได้มากที่สุดเช่นกันถ้ามีปริมาณมากๆ โดยการเกิด hydroxyl radical นี้เกิดได้ 2 วิธีได้แก่

1. Homolytic fission เกิดการแตกตัวโดยอาศัย แสงรังสีเป็นตัวทำให้เกิดปฏิกิริยา (radiation) ซึ่งเหตุการณ์นี้ไม่น่าเกิดในร่างกายในภาวะปกติ

$$H_2O_2 \rightarrow 2{}^{\bullet}OH \qquad (4)$$

2. Haber-Weiss reaction เกิดปฏิกิริยากันระหว่าง super oxide radical และ hydrogen peroxide โดยอาศัยเหล็กเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา

$${}^{\bullet}O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + {}^{\bullet}OH + OH^- \qquad (5)$$

ปฏิกิริยานี้เกิดจากปฏิกิริยา 2 ปฏิกิริยาประกอบกันโดยมีเหล็กมาเกี่ยวข้อง ปฏิกิริยาแรก เรียก Fenton reaction มี Fe^{2+} มาทำปฏิกิริยากับ hydrogen peroxide เกิดเป็น hydroxyl radicalขึ้น

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + {}^{\bullet}OH + OH^- \qquad (6)$$

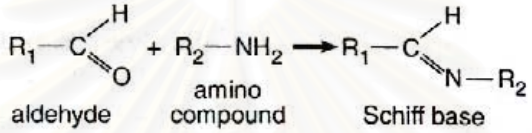
ปฏิกิริยาที่สองอาศัย superoxide radical ทำปฏิกิริยากับ Fe^{3+} ทำให้เปลี่ยนกับเป็น Fe^{2+} ดังเดิมดังสมการ

$$Fe^{3+} + {}^{\bullet}O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2 \qquad (7)$$

ในภาวะที่มีเหล็กในรูปอิสระเพียงเล็กน้อยก็สามารถทำให้เกิด hydroxyl radical ได้มาก และในภาวะที่ไม่มีเหล็กเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา Haber-Weiss reaction นั้นจะเกิดได้ช้ามากๆ ใน

ร่างกายมีกลไกในการป้องกันการเกิด hydroxyl radical ไม่ให้มีมากโดย ควบคุมให้มีเหล็กในรูปอิสระให้น้อยที่สุด โดย ในการขนส่งมีโปรตีน trasferrin and haemopexin จับ ,การนำเข้าเซลล์ต้องจับกับ transferrin receptor เมื่ออยู่ในเซลล์ก็อยู่ในendosome และการเก็บก็ไม่ได้อยู่ในรูปอิสระ แต่อยู่ในรูป ferritin and hemosiderin

Hydroxyl radical มีคุณสมบัติที่มีความไวต่อปฏิกิริยามากที่สุดของสารพวก free radical นี้ โดยสามารถทำปฏิกิริยาออกซิเดชั่นกับสารหรือส่วนประกอบต่างๆในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้หลายอย่าง ตัวอย่างเช่น ทำปฏิกิริยาออกซิเดชั่นกับกรดอะมิโน(oxidize amino acid residues)ทำให้เปลี่ยนรูปและคุณสมบัติไปเป็น Schiff bases สามารถเปลี่ยนคุณสมบัติทางเคมีของ purine and pyrimidine bases ที่เป็นส่วนประกอบของ DNA ได้ และ สามารถเปลี่ยนทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ตรงส่วนประกอบที่เป็นไขมันที่เรียกการเปลี่ยนไขมันนี้ว่า lipid peroxidation



รูปที่ 1 รูปแสดงการเกิดของ Schiff base

ในส่วนของ lipid peroxidation กล่าวในรายละเอียดของการเกิดและผลเสียที่เกิดตามมาได้ดังนี้ คือ เมื่อมี free radical เกิดขึ้นบริเวณใกล้กับเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งเป็นphospholipids และมีไขมันเป็นส่วนประกอบอยู่ ไขมันในส่วนที่เป็น polyunsaturated fatty acids (PUFA) เช่น arachidonic acid และ linolenic acid จะถูก reactive radical นั้นดึง hydrogen atom ออกมาจากกลุ่ม =CH- หนึ่งในกรดไขมันนั้น และทำให้กรดไขมันดังกล่าวเกิดเป็น carbon-centered radical จากนั้น carbon-centered radical นั้นจะรวมกับออกซิเจนแล้วเปลี่ยนเป็น peroxyl radicals อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ในที่สุด เรียกว่า lipid hydroperoxides ซึ่ง lipid hydroperoxides นี้จะเคลื่อนย้ายตำแหน่งจากเดิมที่เป็น กรดไขมันอยู่ในส่วนกลางของเยื่อหุ้มเซลล์ ไปที่ผิวด้านนอกแทน ผลที่เกิดตามจากคุณสมบัติที่เปลี่ยนจากกรดไขมันเป็น reactive radicals และการย้ายตำแหน่ง คือ ทำให้โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เสียไป มีการรั่วของ ion ต่างเข้ามาในเซลล์ ทำลายโปรตีนที่ผนังเซลล์เช่น receptor และ enzyme ต่างๆ นอกจากนี้ lipid hydroperoxides ยังถูกเปลี่ยนเป็นสารพวก aldehyde โดยมี iron หรือ copper ion เป็นตัวช่วย aldehyde ที่เกิดขึ้นนี้ เช่น malonyldialdehyde และ hydroxynonnenal ซึ่งมีอันตรายต่อเซลล์เช่นกัน โดยสามารถทำให้โปรตีน และ DNA ในเซลล์เปลี่ยนแปลงได้

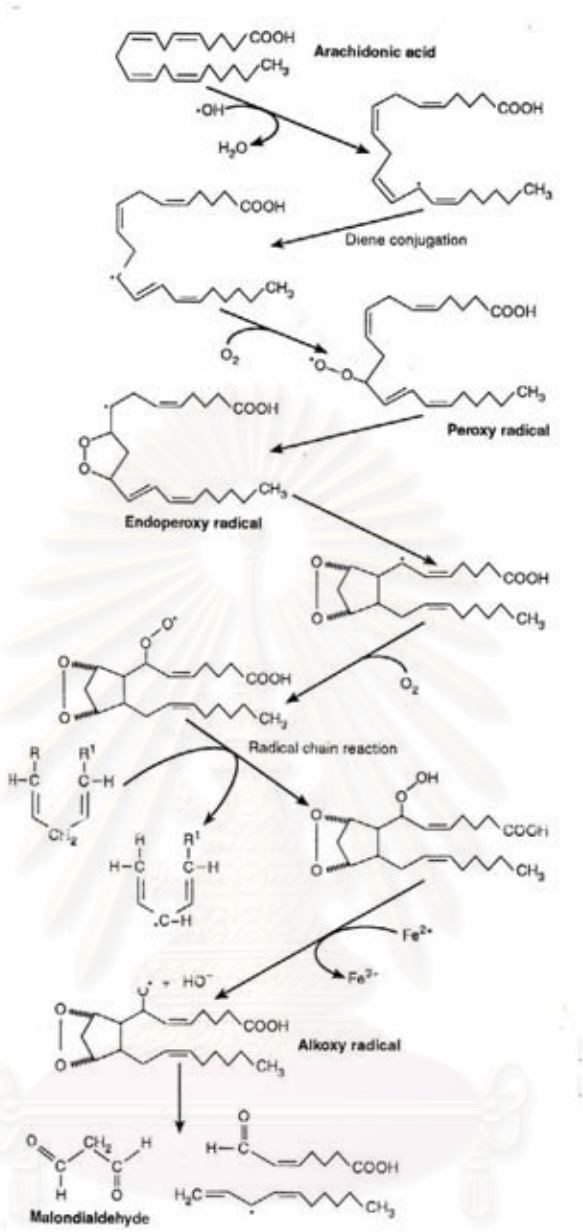
บทบาทของ metal ion (iron, copper ion) เกี่ยวกับการเกิด lipid peroxidation โดยสรุปมีอยู่ 2 ขั้นตอน ดังได้กล่าวมาแล้ว ในขั้นตอนแรกคือ บทบาทในการ catalyse ให้มีการสร้าง reactive hydroxyl radical ขึ้น ซึ่งไปมีผลให้เกิด lipid peroxidation นอกจากนี้ สารประกอบของเหล็กกับออกซิเจนบางชนิดยังทำให้เกิด peroxidation เอง เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น reactive

oxygen radical ตัวอย่างเช่น perferryl($FeO_2^{2+\cdot}$) ส่วนในขั้นตอนที่สองที่เหล็กเข้าไปมีบทบาทคือการสลาย peroxides ไปเป็น peroxyl และ alkoxyl radical ดังใน
ตารางที่1

ตารางที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่เหล็กเข้าไปมีผลต่อการเกิด lipid peroxidation

(a)	Lipid-OOH + Fe^{2+}	$\rightarrow$	Lipid-$O^{\bullet}$ + Fe^{3+} + OH^{-}
	Lipid hydroperoxide		Alkoxylradical
(b)	Lipid-OOH+ Fe^{3+}	$\rightarrow$	Lipid-$OO^{\bullet}$ + Fe^{2+} + H^{+}
	Lipid hydroperoxide		Peroxyl radical
(c)	Lipid-$O^{\bullet}$ + Lipid-H	$\rightarrow$	Lipid-OH + Lipid
(d)	Lipid-$OO^{\bullet}$ + Lipid-H	$\rightarrow$	Lipid-OOH + Lipid
(e)	Lipid$^{\bullet}$ + O_2	$\rightarrow$	Lipid-$OO^{\bullet}$
Both alkoxyl and peroxyl radicals stimulate the chain reaction of lipid peroxidation by abstracting further hydrogen atoms.			
	Lipid-$OO^{\bullet}$ + Lipid-H	$\rightarrow$	Lipid-OOH + Lipid

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



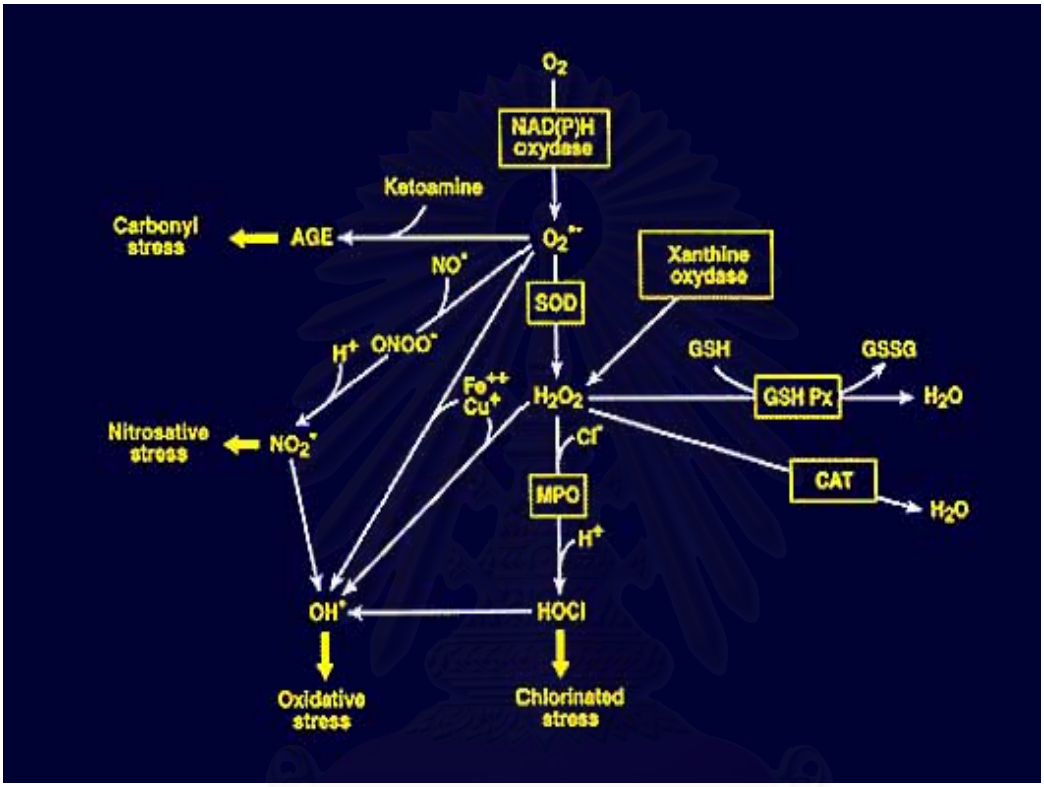
รูปที่ 2 รูปแสดงการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการ lipid peroxidation ในการก่อกำเนิด malonyldialdehyde

Reactive oxygen species ที่ก่อให้เกิดภาวะ oxidative stress นั้น นอกจากที่ได้กล่าวข้างต้นที่ก่อให้เกิด hydroxyl radical แล้ว ยังมีสารอื่นที่ไม่ได้เป็น free radical ด้วย เช่น HOCl hypochlorous acid สร้างขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่าง hydrogen peroxide และ chloride ion ซึ่งกรดดังกล่าวมีบทบาทมากในเม็ดเลือดขาว เพราะใช้ในการฆ่าเชื้อต่างๆได้ โดยสรุป Oxidative stress ที่เกิดขึ้นในร่างกายได้แก่

1. Traditional oxidative stress
2. Chlorinative stress H_2O_2 ถูกเอมไซม์ Myeloperoxidase (MPO) ร่วมกับ chloride (Cl^-) เกิดเป็น hypochlorous acid (HOCl) ซึ่งมีพิษมากเช่นกัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ

โปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง Thiol group และมีผลต่อเอนไซม์ของ nucleotide ทำให้เซลล์ตายได้

3. Nitrosative stress Superoxide anion ทำปฏิกิริยากับ nitric oxide (NO) เกิด highly toxid nitrogen derivatives (peroxynitrite)
4. Carbonyl stress



รูปที่ 3 รูปแสดงภาพรวมของการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในการเกิดภาวะ oxidative stress

1.2 Scavenging System (Antioxidant)[7,8]

ร่างกายมีขบวนการที่มาต้านหรือคานภาวะ prooxidant ต่างๆที่เกิดขึ้น ได้แก่ antioxidant ประกอบด้วย

- Enzymatic antioxidant system ได้แก่ superoxide dismutase(SOD), Catalase, Glutathione peroxidase
- Antioxidant molecule เรียกว่า Scavenger ได้แก่
  - Glutathione disulfide- containing tripeptide
  - α-Tocopherol (Vitamin E) อยู่ที่ผิวเซลล์ ป้องกันอันตรายจาก lipid peroxidation
  - Ascorbic acid (Vitamin C)

Superoxide dismutase

สามารถเปลี่ยน superoxide radical ไปเป็น hydrogen peroxide และ oxygen โดยกระตุ้นการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง superoxide radical และ proton ดังสมการ

$$O_2^{-\cdot} + O_2^{-\cdot} + 2H^+ \xrightarrow[SOD]{} H_2O + O_2$$

Catalase อยู่ใน peroxisome และ cytosol ทำหน้าที่เปลี่ยน hydrogen peroxide ไปเป็นน้ำ และออกซิเจน

$$2H_2O_2 \xrightarrow{catalase} H_2O + O_2$$

Glutathione peroxidase เป็นเอนไซม์ที่มี selenium เป็นส่วนประกอบ พบอยู่ใน cell membrane ทำหน้าที่ช่วยกระตุ้นปฏิกิริยาเพื่อขจัด Hydrogen peroxide ออก โดยใช้ reduced glutathione เป็นสารที่ทำปฏิกิริยากับ hydrogen peroxide ดังสมการ

$$2H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} GSSG + 2H_2O$$

นอกจากนั้น GPx นั้นยังมีผลในการขจัด lipid hydroperoxide จาก cell membrane ด้วย

Tocopherols (Vitamin E)

ในร่างกายมีอยู่ 4 รูปแบบ ได้แก่ α, β, γ, δ tocopherol แต่ละรูปแบบที่มีความสำคัญเนื่องจากมีคุณสมบัติต่อต้านภาวะออกซิเดชั่น ได้ดีที่สุดคือ รูปแบบ α-tocopherol โดยจะพบ α-tocopherol นี้ในเยื่อหุ้มเซลล์ และใน plasma lipoprotein มีความสามารถที่จะจับกับ free radical ได้ดีกว่า fatty acid โดยเฉพาะอย่างยิ่ง peroxyl และ alkoxyl radicals ที่เกิดระหว่างขบวนการ lipid peroxidation และเมื่อจับกันแล้ว จะเปลี่ยนรูปเป็น radical ใหม่คือ α-tocopheroxyl (α-tocopherol-$O^{\bullet}$) ซึ่งไม่มีความไวต่อปฏิกิริยาเหมือน radical อื่นๆ และไม่ทำปฏิกิริยากับไขมันข้างเคียง α-tocopheroxyl ที่เกิดขึ้นในเยื่อหุ้มเซลล์จะถูก reoxidized กลับมาเป็น α-tocopherol ได้โดยมี dehydroascorbic acid เป็นตัวช่วย

Carotenes

Carotenes มีความสามารถในการเป็น antioxidant ได้เท่าเทียมกับ α-tocopherol นั้นคือ สามารถแย่งทำปฏิกิริยากับ alkoxyl และ peroxyl radical แทนไขมันได้เช่นกัน ถึงแม้ว่าปริมาณของ carotene ในร่างกายจะน้อยกว่า α-tocopherol ถึง 50 เท่าก็ตาม

Oxidized (dehydro) and reduced ascorbic acid (Vitamin C)

Ascorbic acid จะอยู่ในเซลล์ สามารถจะเปลี่ยนรูปแบบเป็น oxidized (dehydro) ascorbic acid ได้ด้วยตัวเอง ซึ่งรูปแบบนี้มีความสำคัญในการทำปฏิกิริยากับ α-tocopheroxyl เพื่อเปลี่ยนกลับมาเป็น α-tocopherol

Reduced glutathione

Glutathione อยู่ในเซลล์ ส่วนใหญ่อยู่ในรูป reduced glutathione (GSH) ป้องกันเซลล์จาก oxidative damage ได้ โดยทำปฏิกิริยากับ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ โดยมีเอนไซม์ glutathione peroxidase เป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา ผลที่ได้จะเป็น oxidized glutathione ซึ่งสามารถเปลี่ยนกลับไปเป็น GSH ได้อีก

2. ผลเสียจากภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย [7,8]

ภาวะที่เกิดออกซิเดชั่นในร่างกายมากๆ หรือมี reactive oxygen species มากๆ มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติต่างๆ ในร่างกายหลายอย่าง แต่ยังไม่ถึงกับยืนยันว่าเป็นสาเหตุเพียงอย่างเดียวที่ทำให้เกิดความผิดปกตินั้นๆ ในตารางแสดงภาวะผิดปกติในร่างกายที่พบว่าภาวะออกซิเดชั่นมีส่วนเกี่ยวข้องด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงภาวะผลเสียของ reactive oxygen species ต่อร่างกายมนุษย์

Multiorgan involvement
Inflammatory immune injury
  Glomerulonephritis (idiopathic, membranous)
  Vasculitis (hepatitis B virus, drugs)
  Autoimmune diseases
Ischemia reflow states
Drug and toxin-induced reactions
Iron overload
  Genetic haemochromatosis
  Dietary iron overload
    (read wine, beer brewed in iron pots)
  Multiple blood transfusions e.g. thalassaemia
Nutritional deficiencies
  Kwashiorkor
  Vitamin E deficiency
Alcohol
Radiation injury
Ageing
  Disorders of 'premature ageing'
  Immune deficiency of age
Cancer
Amyloid disease

Primary single-organ involvement
Erythrocytes
  Phenylhydrazine
  Primaquine
  Lead poisoning
  Protoporphyrin photo-oxidation
  Malaria
  Sickle cell anemia
  Favism
  Fanconi anemia
Lung
  Cigarette smoke effects
  Emphysema
  Hyperoxia
  Bronchopulmonary dysplasia
  Oxidant pollutants
  Acute respiratory distress syndrome
  Mineral dust pneumoconiosis
  Bleomycin toxicity
  Paraquat toxicity
Heart and cardiovascular system
  Alcohol cardiomyopathy
  Keshan disease (selenium deficiency)
  Atherosclerosis
  Doxorubicin toxicity
Kidney
  Nephrotic antiglomerular basement membrane disease
  Aminoglycoside nephrotoxicity
  Heavy metal nephrotoxicity
  Renal graft rejection
Gastrointestinal tract
  Endotoxin liver injury
  Carbon tetrachloride liver injury
  Diabetogenic action of alloxan
  Free fatty acid-induced pancreatitis
  Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced lesions
Joint abnormalities
  Rheumatoid arthritis
Brain
  Hyperbaric oxygen
  Neurotoxins
  Senile dementia
  Parkinson's disease-methylphenyltetrahydropyridine
    toxicity
  Hypertensive cerebrovascular injury; cerebral trauma
  Neoronal ceroid lipofuscinoses
  Allergic encephalomyelitis and other demyelinating
    diseases
  Ataxia-telangiectasia syndrome
  Potentiation of traumatic injury
  Aluminium overload
  Abetalipoproteinaemia
Eye
  Cataractogenesis
  Ocular haemorrhage
  Degenerative retinal damage
  Retinopathy of prematurity
  Photic retinopathy
Skin
  Solar radiation
  Thermal injury
  Porphyria
  Contact dermatitis
  Photosensitive dyes
  Bloom syndrome

Hemochromatosis

ในภาวะ hemochromatosis ทั้งที่เกิดจากกรรมพันธุ์ที่มีความผิดปกติของลำไส้ในการดูดซึมเหล็กมากกว่าปกติ และที่ไม่ได้เกิดจากกรรมพันธุ์ภายหลังการให้เลือดบ่อยๆทำให้ร่างกายได้รับเหล็กจากเม็ดเลือดแดงที่ให้ไป เหล็กในรูปอิสระกระตุ้นปฏิกิริยาทำให้เกิด reactive oxygen species ได้ในปฏิกิริยา Fenton reaction ร่างกายจึงต้องพยายามไม่ให้เหล็กอยู่ในรูปอิสระ โดยจับกับโปรตีนต่างๆ เช่น transferrin และ ferritin ซึ่งในภาวะที่มีเหล็กเกินในร่างกายนั้น ในเซลล์ตับก็จะมีเหล็กเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งจะจับกับ ferritin ใน cytosol และ hemosiderin ใน lysosomes แต่ถ้ามีเหล็กที่มากเกินที่จะรับได้ ทำให้เกิดการกระตุ้นปฏิกิริยา lipid peroxidation ของ subcellular organelle membrane โดยเฉพาะอย่างยิ่ง lysosomal, mitochondrial membranes เอนไซม์ใน lysosome รั่วออกมาทำอันตรายต่อเซลล์นั้น จนเซลล์ตาย นอกจากนั้นภาวะ lipid oxidation เองยังกระตุ้นการสร้าง collagen จาก collagen gene ดังนั้น ภาวะออกซิเดชั่นที่เพิ่มนี้มีส่วนในการทำอันตรายต่อตับและเกิดเป็นตับแข็งตามมาได้

Carcinogenesis

ภาวะที่ก่อกำเนิดมะเร็งได้ เกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของยีนในเซลล์นั้น ซึ่งภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงยีนนี้มีสาเหตุหลายอย่าง ที่ชัดเจนเช่น การได้รับionizing radiation ส่วนภาวะออกซิเดชั่นนั้นอาจจะมีส่วนในการเปลี่ยนแปลงยีน ซึ่งนำไปสู่มะเร็งได้

Ischemic perfusion damage

ภาวะที่เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะของร่างกายขาดเลือดที่นำออกซิเจนไปเลี้ยง และต่อมาแก้ไขจนมีเลือดและออกซิเจนกลับไปเลี้ยงใหม่ได้ ในช่วงที่มีออกซิเจนใหม่กลับเข้าไปนี้จะก่อให้เกิด superoxide radical เกิดขึ้นในปริมาณมาก ซึ่งจะทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อนั้นๆ ได้ หรือที่เรียกว่า reperfusion injury ภาวะดังกล่าวในทางคลินิกพบได้ในโรคเส้นเลือดสมองตีบ (cerebrovascular accidents) และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) นอกจากนั้นยังมีความสำคัญในการเปลี่ยนอวัยวะ เนื่องจากยิ่งช่วงเวลาที่นำอวัยวะจากผู้บริจาคจนมาผ่าตัดใส่ในผู้รับ และต่อเส้นเลือดจนมีเลือดกลับเข้าไปใหม่ได้ ยิ่งนานเท่าไรอันตรายจาก reperfusion injury ก็มากขึ้น

Inflammation and immune injury

เมื่อมีการทำลาย หรือมีอันตรายต่อเนื้อเยื่อ ไม่ว่าจะจากปัจจัยทางกายภาพ หรือทางเคมีก็ตามจะตามมาด้วยการตอบสนองแบบการอักเสบเสมอ นอกจากนี้ภาวะที่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ก็ทำให้เกิดการตอบสนองแบบการอักเสบเช่นกัน การตอบสนองที่เกิดขึ้นนี้ทำให้ lymphocyte, granulocyte และ macrophage จะสร้างสารต่างๆ เช่น prostaglandin, reactive oxygen species และ free radical ซึ่งจะทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อตามมา

Neurologic disorders

โรคทางระบบประสาทบางชนิดพบว่า ทำให้เกิดเหล็กสะสมตรงตำแหน่งพยาธิสภาพมากกว่าคนปกติ เช่น Parkinson's disease , Huntington's chorea และ multiple sclerosis ซึ่งไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเหล็กที่สะสมเพิ่มขึ้นนี้เกิดจากอะไร และทำให้เกิดผลตามมาอย่างไร แต่อาจเป็นผลทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อนั้นเพิ่มมากขึ้นจาก reactive oxygen species

Atherosclerosis and CVD

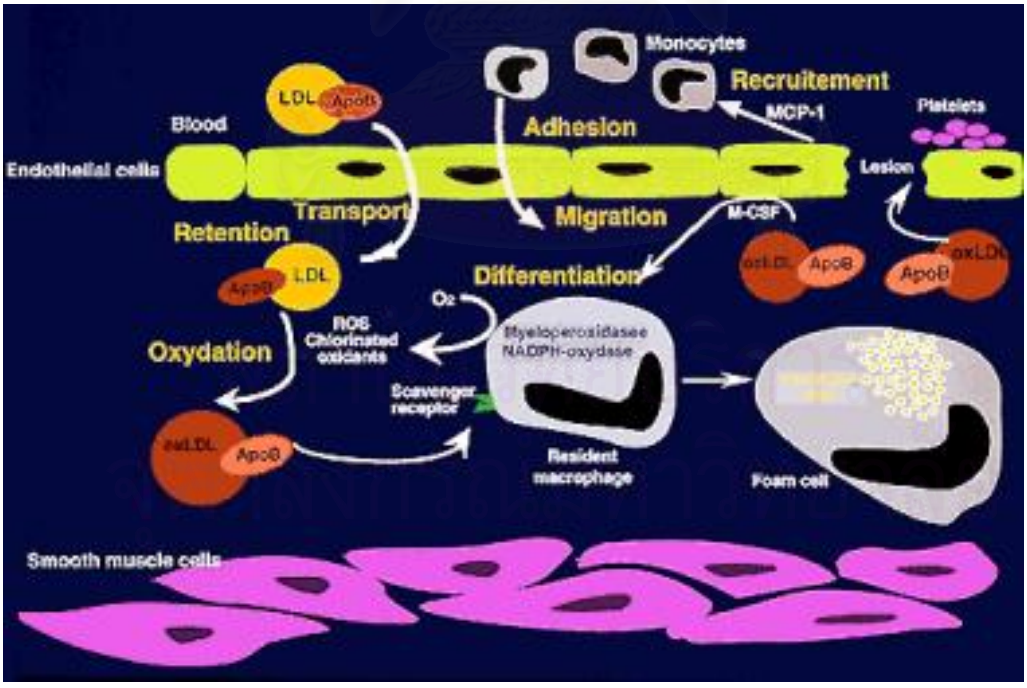
ผลเสียที่เกิดตามมาจากภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของออกซิเดชัน (Oxidative stress) ในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ามีความสำคัญเกี่ยวข้องกับการก่อกำเนิดของภาวะโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) และ $\beta_2$microglobulin amyloid arthropathy ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ atherosclerosis นั้น oxidative stress จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ low-density lipoprotein cholesterol (LDL) เป็น oxidized LDL ซึ่งการเกิด oxidized LDL มากๆนั้นต้องประกอบด้วย 2 ปัจจัยเสี่ยง คือ มีภาวะไขมันสูงผิดปกติ และการมีภาวะ oxidative stress เพิ่มขึ้นในร่างกาย จากนั้น oxidized LDL จะมีบทบาทในการก่อกำเนิดภาวะ atherosclerosis กล่าวคือ oxidized LDL ในผนังหลอดเลือดจะถูก macrophage uptake เข้าไป สุดท้ายกลายเป็น foam cell ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการเกิด atherosclerosis ต่อไป

ในแง่ของหลักฐานในการศึกษาถึงทฤษฎีการเกิด atherosclerosis ดังกล่าวข้างต้น มีการศึกษาไว้เป็นลำดับดังนี้

- Oxidatively modified low-density lipoprotein cholesterol (LDL) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณ atherosclerosis โดยการศึกษาของ Witzum และ Steinberg [16]
- การพบ oxidized LDL ใน atherosclerotic plaque ทั้งในมนุษย์ และสัตว์ จากการศึกษาของ Haberland และคณะ[17], Yla-Herttuala และคณะ[18]
- การพบว่าระดับของ autoantibodies ต่อ oxidized LDL เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่สำคัญต่อการเกิด carotid atherosclerosis เทียบกับปัจจัยเรื่องการสูบบุหรี่ และระดับ LDL โดย

Salonen และคณะ[19] ซึ่งตีความได้ว่า ระดับ autoantibodies ต่อ oxidized LDL ที่สูงบ่งถึงระดับ oxidized LDL ในร่างกายที่สูงด้วย น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด carotid atherosclerosis ด้วย

ในรายละเอียดของการเกิด atherosclerosis ที่เกี่ยวข้องกับ oxidative stress นั้น กล่าวเพิ่มเติมได้ดังนี้ คือ การมีภาวะ oxidative stress โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในส่วนที่เป็น lipid peroxidation จะเปลี่ยน กรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid) ใน LDL ให้เป็น aldehydes ซึ่ง aldehyde ที่เกิดขึ้นนี้จะไปจับกับ apolipoprotein B ตรงบริเวณ epsilon amino group of lysine residues รวมถึง amino acid กลุ่มอื่นๆ (side-chain) มีผลทำให้ apoprotein B มีรูปร่างลักษณะโมเลกุลที่เปลี่ยนไป นำไปสู่การจับกับผิวเซลล์ของ macrophage บริเวณของ apo-B receptor และเกิดการนำ oxidized LDL นี้เข้าเซลล์ เกิดมีภาวะที่มี cholesterol ester สะสมมากขึ้นในเซลล์ ในที่สุดเกิดเป็น foam cell นอกจากนี้พบว่า oxidized LDL ยังมีผลดึง macrophage เข้ามารวมตัวมากขึ้น และยับยั้งการเคลื่อนที่ของ macrophage ออกจากบริเวณดังกล่าว ผ่านขบวนการที่ oxidized LDL จับกับ monocyte ทำให้หลั่ง cytokine ที่มีผลดังกล่าว และยังมีผลให้มี adhesion molecule ที่ผิวของ monocyte เพิ่มขึ้น ทำให้จับกับ endothelium ได้มากขึ้น จนอาจมีผลให้เกิดการทำลายเซลล์ endothelium ได้ เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นต่อมาสะสมนานๆเข้าทำให้ผนังเส้นเลือดมีการเปลี่ยนแปลงเกิดการพอกตัวหนาขึ้นจนเกิดเป็น atherosclerotic plaque ในที่สุด[20]



รูปที่ 4 รูปแสดงกลไกการเกิด atherosclerosis

3. ภาวะออกซิเดชั่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผลเสียต่อร่างกาย

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั้งที่ฟอกเลือดและยังไม่ได้ฟอกเลือดพบว่ามีภาวะออกซิเดชั่นมากกว่าประชากรทั่วไปซึ่งมีหลักฐานจากการศึกษายืนยันมากมาย[5,6] ซึ่งมีปัจจัยหรือเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวขึ้นดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

3.1 Oxidative stress marker [8]

ในส่วนแรกนี้จะกล่าวถึง marker ที่มีการใช้ในการศึกษาที่เป็นตัวแทนบ่งถึงภาวะ oxidative stress รวมถึงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการหา marker เหล่านี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

- **Lipid oxidation marker**
  - Malonyldialdehyde or MDA

    เป็นสารตัวแรกๆที่มีการวัดเพื่อบ่งถึงภาวะ oxidative stress ในร่างกายเนื่องจาก MDA เกิดจากขบวนการ lipid hydroperoxide โดย hydroxyl radical ทำปฏิกิริยากับกรดไขมัน
  - Oxidized LDL และ autoantibodies to oxidized LDL

    มีการศึกษาที่พบว่า ระดับของ oxidized LDL และ autoantibody ต่อ oxidized LDL ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือด และในประชากรทั่วไป ก็พบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดมีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังสูงกว่าในประชากรทั่วไป
  - F_2 isoprostanes

    F_2 isoprostanes (F_2-IsoPs) เป็นสารในกลุ่มของ prostaglandin F_2-like compounds เกิดขึ้นในร่างกายที่ตำแหน่งของเยื่อหุ้มเซลล์ เนื่องจากเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid ที่เยื่อหุ้มเซลล์โดยขบวนการ non-enzymatic, free radical-induced, peroxidation reactions เมื่อมีภาวะที่มี peroxidation ของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิด F_2 isoprostanes ขึ้นในเยื่อหุ้มเซลล์ก่อนแล้วจึงออกมาในกระแสเลือด ดังนั้นจะสามารถ ตรวจหาได้ทั้งในรูปอิสระในกระแสเลือดหรือ ในรูปที่จับกับ phospholipid (phospholipid-bound F_2 isoprostanes) การใช้ F_2 isoprostanes เป็นmarker ของ lipid peroxidation ในร่างกายจะใช้เทียบกับ cyclooxygenase-derived prostanoids มีการศึกษาที่พบว่า ในผู้ป่วยไตวายที่ทำการฟอกเลือดมีระดับ F_2 isoprostanes สูงกว่าประชากรทั่วไปเมื่อมีการเทียบในกลุ่มอายุและเพศเดียวกัน และระดับที่สูงนี้ยังสัมพันธ์กับระดับของ C-reactive proteins [21,22]
  - Isolevuglandins เกิดขึ้นในร่างกายได้จาก free radical-induced lipid oxidation of arachidonic acid แต่ต่างจาก F_2 isoprostanes ที่ไม่อยู่ในรูปอิสระให้ตรวจได้ในกระแสเลือด แต่จะรวมไปกับ โปรตีนที่อยู่ในกระแสเลือด และมีรายงานการศึกษาโดย Salomon et

al พบว่าระดับของ isolevuglandin-plasma protein adducts ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไปอยู่ถึงประมาณสองเท่า [23]

- TBARS

- **Chlorinative markers**

ภาวะ chlorinative stress มีผลต่อโมเลกุลของโปรตีนเป็นหลัก สามารถวัดภาวะนี้ทางอ้อมได้จาก protein oxidation marker

- AOPP (Advanced oxidation protein product) เป็นการวัดระดับของสารโปรตีนที่ถูกเปลี่ยนแปลงจากการสัมผัสกับภาวะออกซิเดชั่น
- Carbonyl product เป็นกลุ่มโมเลกุลที่เกิดขึ้นจากการที่กรดอะมิโนถูกเปลี่ยนแปลงจากการสัมผัสภาวะออกซิเดชั่นโดยมี Fe++ หรือ Cu++ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยกรดอะมิโนที่มีโอกาสถูกเปลี่ยนเป็น carbonyl product มากที่สุดได้แก่ lysine, arginine, proline, histidine

- **Antioxidative markers**

- Total antioxidant capacity level
- ระดับของ Enzymatic antioxidant system ในเซลล์ เช่น superoxide dismutase(SOD), Catalase, Glutathione peroxidase
- ระดับของ Antioxidant molecule เช่น วิตามินอี วิตามินซี
- Reduced Thiol : Thiols เป็นกลุ่มของสาร organic sulfur derivatives ซึ่งมีลักษณะที่มี sulfhydryl residues ในโมเลกุลตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ โดยมีบทบาทเป็น redox buffers ทั้งในเซลล์ และนอกเซลล์ กล่าวคือ โมเลกุลในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ antioxidant โดยการคงอยู่ในรูปของ reduced form จะทำให้ในสภาพแวดล้อมนั้นอยู่ในภาวะ reduce ไปด้วย โดยทำหน้าที่ผ่านโมลกุลในกลุ่มนี้ที่มีบทบาททั้งในเซลล์และนอกเซลล์นั้นคือ protein thiol (S-H) ซึ่งจะเปลี่ยนรูปไปเป็น disulfide (S-S) เมื่อมีภาวะออกซิเดชั่น

3.2 ภาวะออกซิเดชั่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ภาวะออกซิเดชั่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดมีการเปลี่ยนแปลงไปจากประชากรปกติ โดยพบว่า

- การสร้าง free radical เพิ่มมากขึ้น มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดมี สารที่มีคุณสมบัติเป็น low molecular weight (<3 kD) dialysable oxidizing species อยู่ในปริมาณสูง[5] และการศึกษาที่พบว่า ระดับของ hydrogen peroxide production และ

Myeloperoxidase activity ในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นประชากรปกติ[6] ซึ่งทั้งสองเป็นตัวอย่างการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีการสร้าง free radical มากขึ้นจริง

- การลดลงของการกำจัด free radical แสดงจากการศึกษาเกี่ยวกับภาวะของ Antioxidant system ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีระดับต่ำกว่าประชากรปกติ ทั้งที่เป็น Antioxidant molecule เช่น วิตามินซี อี และ antioxidant enzyme เช่น superoxide dismutase (SOD) ,glutathione peroxidase[24]

สาเหตุที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีภาวะoxidative stress สูงขึ้นนั้นมีปัจจัยหลายอย่างได้แก่

1. ภาวะการอักเสบที่ซ่อนเร้นโดยไม่มีอาการ และการอักเสบจากการเจ็บป่วยที่แสดงอาการให้เห็น มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างภาวะ inflammation ที่แสดงโดยระดับของ CRP กับภาวะออกซิเดชั่นที่สูงขึ้นที่แสดงโดย ระดับของ Thiobarbituric acid ที่เพิ่มขึ้น และระดับวิตามินอีที่ลดลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง[24] อีกการศึกษาพบความสัมพันธ์ของ neopterin ซึ่งเป็นmarker of monocyte activation แสดงถึงภาวะการอักเสบของร่างกาย กับระดับของ AOPP ที่เป็นตัวแทนของภาวะ protein oxidation

2. ภาวะที่มีการคั่งของของเสีย รวมถึงสารอื่นๆที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Uremic-related factor) เช่น Homocysteine มีการศึกษาที่พบว่าระดับของ homocysteine ที่คั่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนั้นสัมพันธ์กับการลดของ antioxidant system ที่แสดงโดยการลดลงของ glutathione peroxidase [25] นอกจากนี้ยังมี ของเสียอื่น รวมถึง Angiotensin II ที่มีผลเพิ่มภาวะ oxidative stress

3. ภาวะที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือด เช่น การที่เลือดต้องสัมผัสกับ dialyzer membrane โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าไม่ใช่ biocompatible ,การใช้เฮปปาริน , ระบบน้ำทีใช้ในการฟอกเลือดถ้าไม่มีความบริสุทธิ์พอ

4. Hyperleptinemia leptin เป็นโปรตีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมความหิว และน้ำหนักตัว พบว่าระดับของ leptin ในร่างกายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะสูงกว่าคนทั่วไป มีการศึกษาที่พบว่า leptin เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของreactive oxygen species

5. คุณสมบัติในการต้านภาวะออกซิเดชั่นต่อ LDL ของ HDL ลดลงไป ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

6. การรักษาด้วยการให้เหล็กทางเส้นเลือด[26] ดังจะกล่าวถึงโดยละเอียดต่อไป

3.3 ผลกระทบของภาวะออกซิเดชั่นต่อร่างกายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ภาวะออกซิเดชั่นที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีผลกระทบอย่างมากต่อการเจ็บป่วย และการเสียชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์ในการก่อให้เกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์หลายประการ ได้แก่

1. ภาวะโรคหลอดเลือดแข็ง atherosclerosis ซึ่งนำไปสู่ภาวะเส้นเลือดหัวใจตีบตันได้ เป็นภาวะที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ได้กล่าวถึงกลไกการเกิดภาวะ atherosclerosis ไปบ้างแล้ว แต่ต่อไปจะกล่าวถึงการค้นคว้าศึกษาที่ทำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

- การศึกษาแบบ cross-sectional พบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีโรคร่วมทางด้านหัวใจและหลอดเลือดมีระดับของ malonyldialdehyde (MDA) สูงกว่าที่ไม่เป็น และ ระดับของ MDA ยังเป็น strong predictive factor ที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย[3]
- มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง oxidized LDL กับ pre-atherosclerotic lesion[27]
- มีการศึกษาพบว่าการให้ วิตามินอีซึ่งเป็น antioxidant ขนาด 800 mg/day สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้[4]

2. β2 Amyloidosis ทำให้มีสาร โปรตีน amyloid สะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ ทำให้เกิดอาการได้ เช่น carpal tunnel syndrome พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังได้มากกว่าประชากรทั่วไป[28] โดย β2 Amyloid เกิดจากการ oxidize สาร β2 microglobulin[29,30]

3. ภาวะซีด โดย oxidative stress เป็นภาวะที่เป็นสาเหตุส่วนหนึ่ง เนื่องจากผลของภาวะ oxidative stress ในเซลล์ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์มีการเปลี่ยนรูปร่าง ทำให้ถูกทำลายได้ ดังนั้นจึงทำให้อายุของเม็ดเลือดแดงลดลง

4. ภาวะทุพโภชนาการ โดย oxidative stress มีผลเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของโปรตีนบางชนิด เช่น albumin ทำให้โปรตีนดังกล่าวสูญเสียคุณสมบัติของตัวเองไป นอกจากนั้นการที่มีการ oxidize ต่อโปรตีนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยสรุปได้ดังนี้

- increase proteolytic susceptibility
- premature turnover
- protein aggregation
- incorrect function
- decrease antioxidant

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. สรีรวิทยาของธาตุเหล็ก

4.1 สรีรวิทยาของธาตุเหล็กในคนปกติ[31]

ธาตุเหล็กเป็นธาตุที่มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ และปริมาณความต้องการธาตุเหล็กที่ร่างกายต้องการจะแตกต่างกันตามชนิดและช่วงระยะเวลาของเซลล์ แต่อย่างไรก็ตามธาตุเหล็กในรูปของธาตุเหล็กอิสระ(free iron) เป็นธาตุที่เป็นพิษต่อเซลล์ด้วยโดยเกิดผ่านปฏิกิริยาเคมีที่ก่อให้เกิด oxygen free radicals ที่ได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้ ดังนั้นร่างกายจึงมีกระบวนการป้องกันภาวะอันไม่พึงประสงค์จากธาตุเหล็กอิสระ โดยการสร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อน(complex) และปลดปล่อยธาตุเหล็กเมื่อเซลล์มีความต้องการ

ธาตุเหล็กทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนในรูปของ heme protein และเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่างๆ (iron containing enzymes) เช่น cytochrome system ในไมโตครอนเดรีย (mitochrondria)เป็นต้น ดังนั้นหากร่างกายขาดธาตุเหล็กจะทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง การขนส่งออกซิเจนของเม็ดเลือดแดง และelectron transfer ในไมโตครอนเดรียเสียไป ส่งผลให้เซลล์ต่างๆ ขาดพลังงานได้ในที่สุด

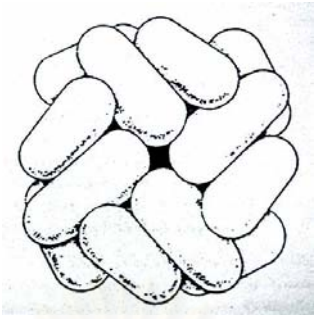
4.1.1 ปริมาณเหล็กในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย[32] (ดูตารางที่ 3)

ปริมาณเหล็กในร่างกายสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ส่วน โดยใช้พื้นฐานทางกายวิภาค ทางเคมี และหน้าที่ ดังนี้

1. Hemoglobin เป็นส่วนที่มีปริมาณธาตุเหล็กอยู่มากที่สุด ประมาณ 2,000 มิลลิกรัมในคนปกติ โดย hemoglobin จะมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบอยู่ร้อยละ 0.34 โดยน้ำหนัก หรือ ประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อเม็ดเลือดแดง(packed erythrocyte) ปริมาตร 1 มิลลิลิตร

2. Storage compartment เป็นส่วนที่สะสมเหล็ก มีประมาณ 800-1000 มิลลิกรัม ประกอบด้วยสาร 2 ชนิด ได้แก่ Ferritin และ Hemosiderin

2.1 Ferritin เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถละลายน้ำได้ ประกอบด้วย ferric hydroxide และ protein ที่เรียกว่าapoferritin apoferritinจะก่อตัวขึ้นเป็นเปลือกสำหรับ ferric ion, hydroxyl ion, oxygen ซึ่งจะรวมตัวกันในลักษณะของ lattice[33,34,35] ผลึกแกนกลางของ ferritin นี้ประกอบด้วย ferric oxyhydroxide (FeOOH) เป็นส่วนใหญ่ มีฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบเพียงเล็กน้อย โดยแทรกอยู่บริเวณรอยแตกของ FeOOH ภายในเปลือกของ apoferritin ซึ่งสามารถประกอบไปด้วย FeOOH ได้มากถึง 4,300 โมเลกุล แต่ส่วนใหญ่แล้ว apoferritin จะมี FeOOH เป็นส่วนประกอบเพียงประมาณ 2,000 โมเลกุลเท่านั้น[36,37,38] เมื่อ ferritin อยู่ในสภาพอิ่มตัวไปด้วยธาตุเหล็กแล้ว จะมีน้ำหนักโมเลกุลถึง 800,000 และมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบเพียงร้อยละ18 เท่านั้น ส่วนตัว apoferritin เองนั้นเป็นเปลือกที่มีขนาด 13 ไมครอน ภายในเป็นโพรงเส้นผ่าศูนย์กลางยาว 70 ไมครอน มีน้ำหนักโมเลกุล 441,000[39,40]



รูปที่ 5 Quaternary structure ของ Apoferritin

Apoferritin shell ประกอบไปด้วยโปรตีนส่วนย่อยที่เหมือนหรือคล้ายกันจำนวน 24 หน่วย เรียงตัวกันเป็นทรงกลม หรือลูกบาศก์มุมมน (snubbed cube, a cube with rounded corners) ดังรูปที่ 5 ส่วนย่อยของ apoferritin จะประกอบรวมเป็นกลุ่ม แต่ละกลุ่มจะประกอบไปด้วย 4 monomers และประกอบเป็นด้านด้านหนึ่งของลูกบาศก์ ตรงกลางของแต่ละด้านจะมีรูขนาด 1 ไมครอน รวมกันแล้วจะประกอบไปด้วย 24 monomers, ประกอบเป็นลูกบาศก์ 6 ด้าน มีรูอยู่กลางแต่ละด้านรวม 6 รู ซึ่งรูทั้งหกรูนี้จะเป็นทางเข้าออกของสารต่างๆภายในโมเลกุล apoferritin monomer มี 2 ชนิด คือ ชนิด H (heavy chain) และ L (light chain) ชนิด H มีน้ำหนักโมเลกุล 18,500 ดาลตันประกอบขึ้นจากกรดอะมิโน 182 โมเลกุล ส่วนชนิด L มีน้ำหนักโมเลกุล 21,000 ดาลตันและประกอบขึ้นจากกรดอะมิโน 174 โมเลกุล เปลือก apoferritin แต่ละเปลือกจะเป็นส่วนผสมของ apoferritin monomer ทั้ง 2 ชนิด[41,42]

ภายในสายของโปรตีนของแต่ละ apoferritin monomer จะเรียงตัวกันเป็นแถว 4 แถว เรียงขนานกัน เรียกเป็นสาย A, B, C, D กับส่วนที่เป็นสายสั้นๆ เรียงกันเป็นเกลียว เรียกว่าสาย E, P และส่วนสุดท้ายเป็นสายสั้น ๆ ไม่ได้เรียงตัวเป็นเกลียว แต่เป็นส่วนที่เชื่อมต่อกับส่วนอื่น ๆ ในส่วนของ E และ P นี้จะเป็นส่วนประกอบของรูเข้าออกของ Apoferritin

Ferritin เป็นสารที่พบอยู่ในเซลล์ทุกๆ เซลล์ของร่างกาย หรือแม้แต่ในสารน้ำต่างๆ[43] พบว่ามี ferritin receptor อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ตับ รวมทั้งเซลล์อื่นๆ ด้วย โดยทำหน้าที่ในการจับกับ ferritin และนำเข้าสู่เซลล์ (binding and internalization) ในกระแสโลหิตจะมีความเข้มข้นของ ferritin ต่ำมาก แต่อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นนี้จะมีความสัมพันธ์เป็นแนวทางเดียวกันกับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ในร่างกายทั้งหมด ซึ่งสามารถนำไปใช้วินิจฉัยความผิดปกติของ iron metabolism ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ inflammation ได้

2.2 Hemosiderin เป็นสารประกอบอีกชนิดหนึ่งร่างกายใช้ในการเก็บสะสมธาตุเหล็ก พบมากในระบบของ monocyte-macrophage ของไขกระดูก ใน Kupffer cell ของตับและม้าม เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ hemosiderin มีส่วนประกอบจากส่วนของ apoferritin shell โดยพบว่ามีผลึก $(FeOOH)_x$ เป็นส่วนประกอบ[44,45]

ขนาดของธาตุเหล็กในส่วนสะสมนี้มีความแตกต่างกันอยู่เป็นอันมาก โดยปกติผู้ชายจะมีอยู่ประมาณ 800-1,000 มิลลิกรัม ในขณะที่ผู้หญิงมีเพียงประมาณ 200-300 มิลลิกรัม เท่านั้น เมื่อร่างกายมีการสูญเสียธาตุเหล็กมากกว่าร่างกายจะดูดซึมได้แล้ว ธาตุเหล็กในส่วนสะสมจะมีปริมาณลดน้อยลง การเคลื่อนย้ายธาตุเหล็กจากส่วนสะสม เกิดขึ้นโดยการปลดปล่อยธาตุเหล็กออกจาก ferritin แล้ว ceruloplasmin จะ oxidize ธาตุเหล็กเป็น Ferric form ก่อนที่จะเข้าไปจับกับ transferrin

3. Myoglobin มีโครงสร้างคล้าย hemoglobin แตกต่างกันที่ myoglobin เป็นสารที่เป็นโมเลกุลเดียว ประกอบด้วยheme 1 โมเลกุลที่ล้อมรอบด้วยโปรตีนซึ่งมีกรดอะมิโน 150 โมเลกุล น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 17,000 มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบร้อยละ 0.34 โดยน้ำหนัก myoglobin พบมีปริมาณเพียงเล็กน้อย ส่วนใหญ่อยู่ในกล้ามเนื้อเป็นแหล่งเก็บออกซิเจนในกรณีที่เซลล์ขาดออกซิเจน

4. Labile iron pool เป็นธาตุเหล็กที่จับอยู่กับเยื่อหุ้มเซลล์ หรือโปรตีนในไซโตพลาสซึม เป็นระยะเวลาเพียงสั้นๆ ก่อนที่จะถูกนำไปเป็นส่วนประกอบของ heme หรือใน storage compartment บางส่วนอาจถูกนำกลับไปยังplasma ปริมาณธาตุเหล็กในส่วนนี้คิดเป็นประมาณ 80-90 มิลลิกรัม

5. Tissue iron compartment เป็นธาตุเหล็กที่เป็นส่วนประกอบของโปรตีนในเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น cytochrome, enzymes ชนิดต่างๆ มีธาตุเหล็กอยู่ประมาณ 6-8 มิลลิกรัม แม้จะมีปริมาณน้อยมาก แต่มีความสำคัญต่อการมีชีวิตอยู่อย่างยิ่ง นอกจากนี้ยังเป็นส่วนที่สามารถใช้แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กทั้งหมดในร่างกายได้ด้วย[32]

6. Transport compartment เป็นธาตุเหล็กที่มีปริมาณอยู่น้อยที่สุด คือประมาณ 3 มิลลิกรัม แต่เป็นส่วนที่ active ที่สุด เนื่องจากมีการหมุนเวียนของธาตุเหล็กมากกว่า 10 รอบต่อวัน เป็นส่วนที่ใช้เป็นทางผ่านสำหรับธาตุเหล็กในส่วนต่างๆ ของร่างกาย

ธาตุเหล็กในส่วนนี้จะรวมกับ apotransferrin เป็น transferrin ซึ่งเป็น glycoprotein ในกลุ่ม β-Globulin มีกรดอะมิโนจำนวน 678 โมเลกุล น้ำหนักโมเลกุล 7,9570 ดาลตัน Apotransferrin สร้างจาก hepatocyte และ Monocyte/macrophage cell system[46,47]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ตารางแสดงปริมาณเหล็กในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย[32]

Compartment	Iron content, mg	Total body iron, %
Hemoglobin iron	2,000	67
Storage iron (Ferritin, Hemosiderin)	1,000	27
Myoglobin iron	130	3.5
Labile pool	80	2.2
Other tissue iron	8	0.2
Transport iron	3	0.08

4.1.2 ความต้องการธาตุเหล็ก

ในแต่ละวันนั้นร่างกายต้องดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารเพิ่มเติมเข้ามาเล็กน้อยเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ hemoglobin และโปรตีนอื่นๆที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ โดยได้สมดุลกับปริมาณที่สูญเสียไปทางอุจจาระ คือเพียงละ 1 มิลลิกรัมเท่านั้น

ร่างกายจะมีความต้องการธาตุเหล็กมาก เมื่อมีการสูญเสียโลหิตหรือในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต และในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่กำลังตั้งครรภ์ หรือสูญเสียธาตุเหล็กไปกับประจำเดือน (menstruation) (ตารางที่ 4)

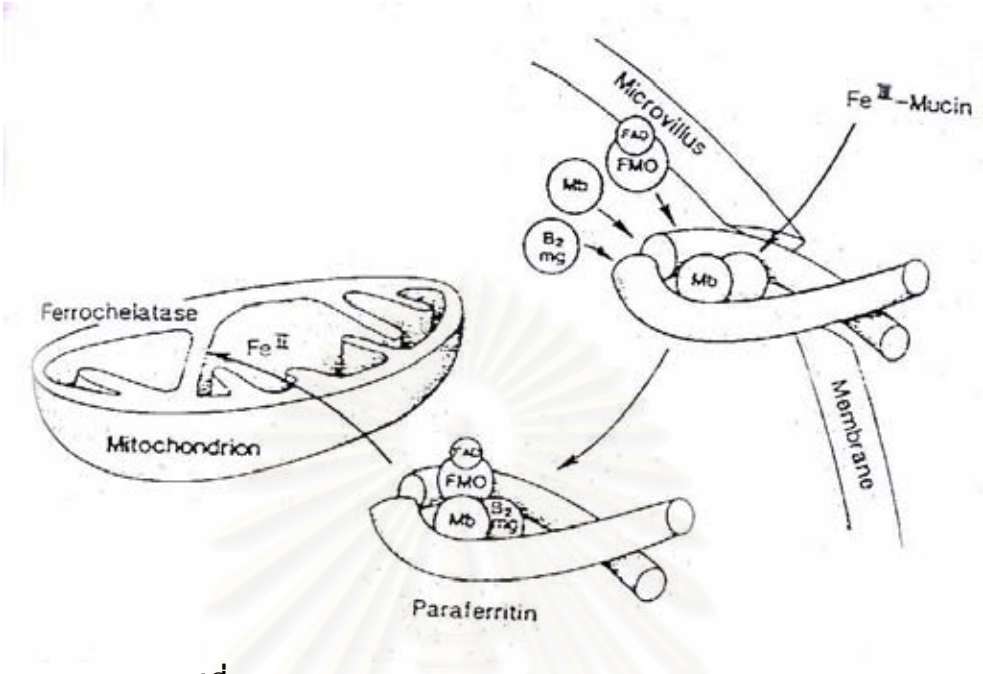
ตารางที่ 4 ความต้องการธาตุเหล็กขั้นต่ำ

	ปริมาณที่ร่างกายต้องการ (มิลลิกรัม)	
	ในการดูดซึม	จากอาหาร
ทารก	1	10
เด็ก	0.5	5
ผู้หญิง (ไม่ตั้งครรภ์)	2	20
ผู้หญิง (ตั้งครรภ์)	3	30
ผู้ชาย	1	10
ผู้หญิง (หมดประจำเดือน)	1	10

4.1.3 การดูดซึมธาตุเหล็ก[31,48]

ธาตุเหล็กสามารถดูดซึมได้ตลอดลำไส้เล็ก แต่จะดูดซึมได้ดีที่สุดที่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินั่ม พบว่าในกระเพาะอาหารที่มีความเป็นกรดจากHCl ธาตุเหล็กในรูปของ ferric จะสามารถละลาย

น้ำได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถละลายได้โดยการจับสารบางอย่างในสารคัดหลั่งของกระเพาะอาหาร เช่น amino acid, ketosugar และ gastroferrin ซึ่งเป็น mucin ในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 6 Mucosal uptake in intestinal absorptive cell

เมื่อผ่านเข้าสู่ลำไส้เล็กที่ไม่มีสภาพความเป็นกรด ธาตุเหล็กก็ยังสามารถละลายอยู่ได้โดยยังจับอยู่กับ mucin ธาตุเหล็กจะถูกส่งไปยัง intestinal epithelial โดยมี $\alpha 3 / \alpha 5, \beta 3$ integrins เป็น membrane receptor ร่วมกับ mobilferrin ซึ่งเป็นโปรตีนที่นำเอาธาตุเหล็กเข้าไปในเซลล์ไปยัง paraferritin complex ในไซโตพลาสซึ่มซึ่งประกอบด้วย $\beta 2$ microglobulin, integrin (ชนิดเดียวกับที่เยื่อหุ้มเซลล์), apomobilferrin โดยจับอยู่กับ carboxyl terminal ของ α-integrin, flavin mono-oxygenase และ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate น้ำหนักโมเลกุลรวมประมาณ 520,000 ดาลตัน

mobilferrin เป็นโปรตีนที่มีโครงสร้างคล้ายกับ calreticulin ทำหน้าที่เป็น chaperone และจับกับ cation เช่น ferric iron, เมื่อ ferric iron จับกับ paraferritin complex แล้วจะถูก reduce เป็น ferrous iron และส่งต่อเข้าไปในไมโตครอนเดรียเพื่อสร้างเป็น hemoglobin และ cytochrome หรือ non-heme metalloprotein โดยใช้ ferrochelatase ต่อไป (รูปที่ 6)

ใน intestinal epithelium ธาตุเหล็กจะต้องถูกส่งออกไปสู่กระแสโลหิตในรูปของ ferric iron ด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบ ซึ่งจะจับกับ transferrin เพื่อหมุนเวียนไปยังส่วนต่างๆของร่างกายต่อไป

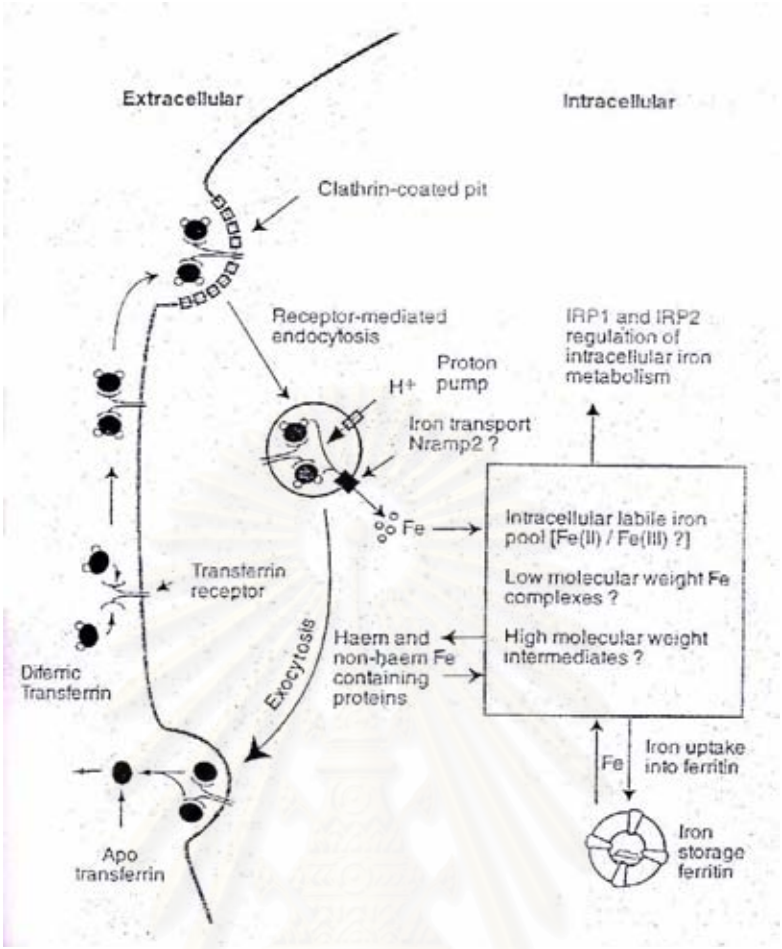
Plasma transportation

โปรตีนที่จับกับธาตุเหล็กใน plasma คือ transferrin ซึ่งเป็น glycoprotein น้ำหนักโมเลกุล 78,000 ดาลตัน มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบร้อยละ 6 ส่วนใหญ่สังเคราะห์มาจากตับ ส่วนน้อยสังเคราะห์มาจากระบบประสาทส่วนกลาง, macrophage, รังไข่และอัณฑะ ปริมาณ 2.5 กรัม/ลิตร ในทางคลินิกจะดูปริมาณธาตุเหล็กที่ transferrin จะจับได้ทั้งหมด โดยเรียกปริมาณเหล็กนี้ว่า total iron binding capacity (TIBC)

Transferrin แต่ละโมเลกุลจะสามารถจับกับ ferric iron ได้ 2 ions โดยแต่ละโมเลกุลอาจจะจับกับ ferric iron 0, 1, 2 ions ก็ได้ในลักษณะสุ่ม ในภาวะปกติของร่างกาย transferrin จะมี affinity ต่อธาตุเหล็กดีมาก และเมื่ออยู่ในสภาพที่เป็นกรด affinityก็จะลดลง นอกจากนี้ยังสามารถจับกับทองแดง, โครเมียม, แมงกานีส, โคบอลท์ แต่ด้วย affinity ที่ต่ำกว่า

การขนส่งธาตุเหล็กไปยังเนื้อเยื่อปลายทางนี้เป็นการขนส่งอย่างมีทิศทาง โดยธาตุเหล็กอิสระจะไม่สามารถไปสู่เนื้อเยื่อเป้าหมายได้ และจะถูกจับไว้ที่ตับหรืออวัยวะอื่นๆที่ไม่ต้องการธาตุเหล็ก เช่น ในผู้ป่วย congenital atransferrinemia จะมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กทั้งๆที่มีธาตุเหล็กตามอวัยวะอื่นๆทั่วไป การขนส่งธาตุเหล็กอย่างมีทิศทางไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยเฉพาะเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน(intermediate normoblast)เกิดขึ้นจากการที่ธาตุเหล็กจับกับ apotransferrin นั้นไปจับกับตัวรับเฉพาะที่เรียกว่า transferrin receptors แล้วเกิดกระบวนการ endocytosis นำเอา transferrin-receptor complexes เข้าไปในเซลล์ในลักษณะของ clathrin coated vesicle เรียกว่า siderosome ซึ่งจะถูก acidify ให้ธาตุเหล็กมีaffinityต่อ transferrin ต่ำลง ธาตุเหล็กจะถูกปลดปล่อยจาก transferrin เข้าสู่ไซโตพลาสซึม ส่วน transferrin ที่เหลือจะถูก receptor นำส่งไปยังเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อนำกลับเข้าสู่กระแสโลหิตเพื่อไปทำหน้าที่ขนส่งเหล็กอีก (รูปที่ 7)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 7 การรับธาตุเหล็กจาก Transferrin โดยใช้ receptor-mediated endocytosis

อัตราการจับธาตุเหล็กของ Transferrin ใน Normoblast นี้มีความสัมพันธ์กับการสังเคราะห์ heme อย่างใกล้ชิด พบว่าหากมีการยับยั้งการสร้างheme (เช่นจาก isoniazid) จะทำให้มีการสร้าง transferrin receptor มากขึ้น และถ้ามีการสร้าง heme มากขึ้นโดยการยับยั้งการสร้าง globin (เช่นจาก cycloheximide) ก็จะมีผลในทางตรงกันข้ามเป็นกระบวนการ negative feedback ดังนั้นเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะต้องมีปริมาณ heme ที่พอเหมาะสำหรับการกระตุ้นการสังเคราะห์ transferrin receptor ให้มีการจับธาตุเหล็กมาสร้างเป็น heme จนกระทั่งในระยะ reticulocyte ก็จะลดการสร้าง transferrin receptor ลง

4.2 ธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยผู้ป่วยไตวานเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้นมีสาเหตุพื้นฐานเช่นเดียวกันกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแต่มีกลไกเพิ่มเติมขึ้นจากการทำการฟอกเลือด(dialysis)

สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง คือการที่ไตไม่สามารถสร้างฮอร์โมน erythropoietin ได้อย่างเพียงพอ[49] ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง อย่างไรก็ตามยังมี

สาเหตุอื่นๆอีก ได้แก่ Aluminum intoxication[50] , Severe Hyperparathyroidism[51] , Folate deficiency[52] , Hemolysis[53] และ การเสียเลือดจากการทำ Hemodialysis[54]

4.2.1 Iron status ในสมัยก่อน Erythropoietin

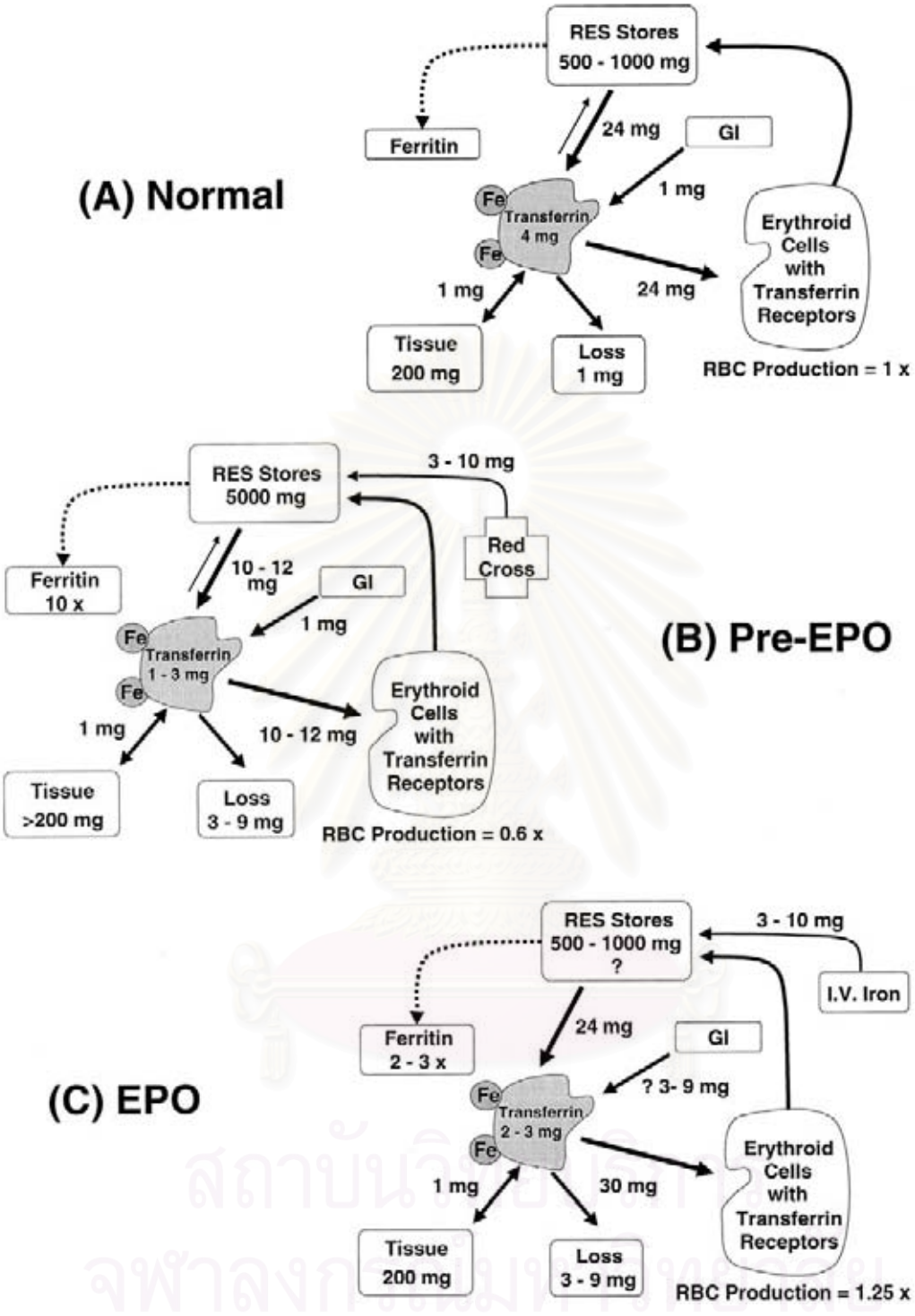
จากการวัด Ferrokinetics พบว่า การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อยลง โดยเหลือประมาณ 1/3-2/3 เนื่องจากการขาด erythropoietin[55,56] ต่อมาเมื่อภาวะไตวายรุนแรงขึ้น การสร้าง erythropoietin จะยิ่งลดลง ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงยิ่งลดลงไป และธาตุเหล็กจะเปลี่ยนตำแหน่งไปสะสมอยู่ในระบบ Reticuloendothelial cell (RE cell) หากผู้ป่วยได้รับเพิ่มขึ้นด้วยแล้ว จะทำให้มีปริมาณเหล็กสะสมอยู่ใน RE cell เพิ่มขึ้นเป็นส่วนเกินต่อไปอีกดังรูป (ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีการเสียเลือด) ในคนปกตินั้นธาตุเหล็กในร่างกายประมาณร้อยละ 75 จะอยู่ในส่วนของเม็ดเลือดแดง[57] เมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ระยะ ESRD นั้นระดับ Hct อาจลดลงต่ำกว่า 22% ซึ่งโดยทั่วไปจะอยู่ที่ระดับประมาณ 15-20% พร้อมกันนี้ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายเลือดเพื่อเพิ่มระดับ Hct ให้เพิ่มขึ้นมากกว่า 25% ซึ่งจะนำผู้ป่วยไปสู่ภาวะเหล็กเกิน(iron overload)ได้ในที่สุด

โดยปกติแล้ว erythropoietin จะเพิ่มการสังเคราะห์ transferrin receptor แล้วแสดงออกบน erythroid cell ถ้าขาด erythropoietin แล้ว erythroid cell จะ uptake ธาตุเหล็กน้อยลง จะมีการนำธาตุเหล็กที่จับกับ transferrin ไปใช้สร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยกว่าร้อยละ 80 แต่กลับมีการ uptake ธาตุเหล็กในส่วนของ non-erythroid tissue มากขึ้น[58]

ต่อมากลางคริสตทศวรรษ 1960 มีการพบว่าในผู้ป่วยที่หยุดให้เลือดกลับมีการกระตุ้นให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น โดยเกิดหลังจากมีการลดลงของ Hct ชั่วคราว แล้วจึงมีระดับ Hct ที่คงที่หรือเพิ่มขึ้นได้บ้าง[59] แสดงว่าการให้เลือดทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงคาดว่าเกิดขึ้นโดยผ่านกลไกของการสร้าง erythropoietin ทำให้แพทย์เริ่มให้เลือดแก่ผู้ป่วยน้อยลง

กลางคริสตทศวรรษ 1970 พบว่ามีการขาดธาตุเหล็กมากขึ้น เนื่องจากมีการให้เลือดน้อยมาก ยกเว้นในกรณีที่ระดับ Hct ต่ำกว่า 20% หรือผู้ป่วยมีอาการ ในขณะเดียวกันผู้ป่วยมีการสูญเสียธาตุเหล็กไปกับการทำ hemodialysis และการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการรวมการสูญเสียธาตุเหล็กทั้งสิ้นปีละประมาณ 1-3 กรัม เนื่องจากร่างกายมีธาตุเหล็กสะสมอยู่เพียงประมาณ 800-1,200 มิลลิกรัม ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็กได้โดยง่าย อย่างไรก็ตามการดูดซึมธาตุเหล็กยังคงปกติ ทำให้การให้ธาตุเหล็กโดยการรับประทานเพียงพอต่อการสูญเสียที่เกิดขึ้นและสามารถรักษาสมดุลของธาตุเหล็กได้เท่ากับ 350-754 ng/ml และ TSAT เท่ากับ 23-36%(45-50) สรุปได้ว่าการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำกับผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าไม่อยู่ในภาวะขาดธาตุเหล็ก สามารถเพิ่มระดับ Hct หรือลดขนาดของ erythropoietin ได้

การขาดธาตุเหล็กไม่ว่าจะเป็นชนิด absolute (serum ferritin น้อยกว่า 100 mg/ml, TSAT น้อยกว่า 16-20%) หรือชนิด functional (serum ferritin น้อยกว่า 100 ng/ml และ TSAT ต่ำกว่า 25%) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การตอบสนองของ erythropoietin น้อยกว่าที่ควรจะเป็น



รูปที่ 8 รูปแสดง iron metabolism (a) ในคนปกติ (b)ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายก่อนให้ epoitin (c)ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายหลังให้ epoitin

5 ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

มีรายงานภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวายมาตั้งแต่ปี พ.ศ.2525 และมีอาการซีดในผู้ป่วยไตวายมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2379[60] ถ้าตรวจ blood smear ของผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากไตวายจะพบว่าส่วนใหญ่ของเม็ดเลือดแดงจะมีขนาดเหมือนที่เห็นในคนปกติ เมื่อย้อมสีก็จะติดสีของ hemoglobin เป็นปกติ (normocytic และ normochromic) ในผู้ป่วยบางรายอาจพบเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะผิดปกติได้ เช่น มีลักษณะคล้ายหนาม(spicules หรือ burr cells) ซึ่งสามารถพบได้เมื่อบ่มเพาะ(incubate) เม็ดเลือดแดงใน plasma ของผู้ป่วยไตวาย[61] ดังนั้นเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายจึงมีคุณสมบัติไม่เหมือนเม็ดเลือดแดงของคนปกติ ภายในไขกระดูกจะมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (erythroid precursor cells) ลดน้อยลงมาก แต่ไม่พบมีความผิดปกติของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ภาวะโลหิตจางมักเป็นไม่มากในระยะต้นๆ ของไตวาย เมื่อ creatinine clearance ลดลงต่ำกว่า 20 ml/min แล้ว Hct มักต่ำกว่า 35% และโลหิตจางจะรุนแรงขึ้นเรื่อยๆจนเห็นชัดเจนในระยะท้ายของไตวาย (end stage renal disease) ซึ่งในระยะนี้อาจมีระดับ Hct ต่ำได้ถึง 15-20% และมีอาการของโลหิตจางที่รุนแรง เช่น เหนื่อยง่าย หอบ อาจมีภาวะหัวใจวายชนิด high out put cardiac failure ได้ การลดลงของค่า Hct ดูคล้ายจะมีความสัมพันธ์กับระดับ blood urea nitrogen (BUN) แต่ยังไม่มีข้อมูลว่าจะมีความสัมพันธ์กับ glomerular filtration rate (GFR) โดยตรง[62] การศึกษาที่ผ่านมานั้นเห็นเพียงแนวโน้มที่อาจเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ดังกล่าวเท่านั้น

ในปี พ.ศ.2492 Finch และคณะ ได้พบว่าไขกระดูกของผู้ป่วยไตวายที่มีภาวะ uremia ไม่สามารถใช้ธาตุเหล็กในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้เป็นครั้งแรก[63] การค้นพบนี้ได้รับการตรวจสอบมาจนกระทั่งเป็นที่ยอมรับกันว่า การลดการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไขกระดูกเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ต่อมา Chaplin และ Mollison พบว่าเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายที่มีภาวะ uremia จะมีอายุสั้นกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ ต่อมาก็มีการพบเพิ่มเติมอีกว่าภาวะ hemolysis ทำให้เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายระยะท้ายมีอายุสั้นลง เมื่อนำเม็ดเลือดแดงจากคนปกติไปถ่ายให้กับผู้ป่วย uremia ก็จะพบว่าเม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นลง ในทางกลับกันเมื่อนำเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย uremia ไปถ่ายให้กับคนปกติ กลับทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุเท่ากับคนปกติได้ อย่างไรก็ตามสาเหตุหลักของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายน่าจะเกิดจากการลดการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกมากกว่า เนื่องจากการกระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น ทำให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้นอย่างมาก แม้จะมีภาวะ hemolysis จาก uremia อยู่ก็ตาม

ความเข้มข้นของ Hb และอายุของเม็ดเลือดแดงดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์เป็นสัดส่วนผกผันกับระดับ BUN ซึ่งภาวะโลหิตจางจะดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย hemodialysis อย่างไรก็ตามการทำ hemodialysis ไม่ได้ทำให้อายุของเม็ดเลือดแดงยาวขึ้น แต่ภาวะโลหิตจางที่ดีขึ้นหลังจากการรักษาด้วย hemodialysis เป็นผลจากการที่ไขกระดูกสามารถใช้ธาตุเหล็กได้ดีขึ้น ผล

ก็คือทำให้สร้างเม็ดเลือดแดงได้มากขึ้น ดังนั้น uremic toxin จึงมีบทบาทสำคัญต่อการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง และน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการใช้เหล็กของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง (ferrokinetics) มีความพยายามอย่างมากในการแยกสกัดสารuremic toxin ตัวอื่นๆ นอกเหนือจาก urea เช่น polyamine, parathyroid hormone ซึ่งนอกจากลดการสร้างเม็ดเลือดแดงได้แล้ว ยังทำให้เกิดพังผืดในไขกระดูก(marrow fibrosis) ในปัจจุบันข้อมูลเกี่ยวกับ uremic toxin ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงยังต้องการศึกษาต่ออีกมาก แม้ภาวะโลหิตจากในผู้ป่วยโรคไตจะเกี่ยวข้องกับการคั่งของของเสีย แต่ก็ยังพบอีกว่าไตมีหน้าที่ในการสร้างฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงที่เรียกว่า erythropoietin โดยการรักษาด้วยฟอกไตที่เพียงพอแล้ว การรักษาด้วย erythropoietin เป็นการรักษาที่ยอมรับกันว่าเป็นวิธีที่ได้ผลดีมาก ดังนั้นจึงเป็นสิ่งยืนยันถึงความสำคัญของ erythropoietin ต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นอย่างดี

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีปัญหาเกี่ยวกับการเสียเลือด โดยอาจเป็นอาการแสดงของภาวะ telangiectasia และ gastrointestinal angiodysplastic lesion การที่เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ จากการที่เกร็ดเลือดไม่สามารถที่จะรวมกลุ่มและเกาะติดกันได้เหมือนปกติ, การปลดปล่อย platelet factor 3 ลดลง, activation-dependent binding activity ของ glycoprotein IIb-IIIa ลดลง, โครงสร้างของ von Willebrand factor, รวมทั้งเกร็ดเลือดในส่วนสำรองมีปริมาณของ adenosine diphosphate และ serotonin ลดลง ทั้งหมดทำให้ bleeding time ยาวนานขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะโลหิตจางเองยังเป็นปัจจัยให้เลือดหยุดยาก ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเพิ่มระดับ Hct ไม่ว่าจะเป็นการให้เลือดหรือ erythropoietin ก็ตาม ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ยังมีการสูญเสียเลือดไปจากการแทง vascular access, จากเลือดที่ค้างอยู่ใน dialyzer, จากเลือดที่แข็งใน dialyzer, รวมทั้งเลือดที่ส่งตรวจในห้องปฏิบัติการ เมื่อรวมกันแล้วอาจคิดเป็นเลือดปริมาณมากถึงสัปดาห์ละ 60 มิลลิลิตร การเสียเลือดดังกล่าวนี้จะลดลงมากในผู้ป่วย peritoneal dialysis

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีปัญหาเรื่องการเบื่ออาหาร การเป็นโรคซ้ำซาก (intercurrent illness) และการจำกัดอาหาร และการรักษาด้วยdialysis ยังเป็นเหตุให้สูญเสียอาหารไปกับการรักษา ดังนั้นจึงสามารถพบผู้ป่วยกลุ่มนี้ขาดอาหารได้ โดยเฉพาะ folic acid ดังนั้นหากไม่ได้รับ folic acid เสริมแล้ว จะเป็นปัจจัยให้เกิดภาวะโลหิตจางขึ้นได้ การขาด vitamin B12 เป็นอีกภาวะหนึ่งที่เกิดขึ้นได้แม้จะพบไม่บ่อย

โดยสรุปแล้ว ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเกิดภาวะซีดอาจมีสาเหตุมาจาก

1. ไตไม่สามารถสร้าง erythropoietin ได้เพียงพอกับภาวะโลหิตจาง
2. เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่าปกติ
3. เม็ดเลือดแดงแตกได้ง่ายกว่าปกติ
4. มีสารยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกโดย cytokines ต่าง ๆ
5. ขาดสารอาหารที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือด
6. มีเลือดออกและเสียเลือด

6. การให้เหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

6.1 Monitoring of Iron status[64]

ประมาณ 20 ปีก่อนหน้านี้ ไม่พบว่ามีการตรวจหา serum iron, total iron binding capacity และ serum ferritin เพื่อการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วย hemodialysis[65] ปัจจุบันเป็นที่ชัดเจนแล้วว่าการตรวจดังกล่าวนี้มีความสำคัญในการดูแลปัญหาเรื่องซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดโดยNational Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) แนะนำให้ใช้ TSAT และ serum ferritin ในการตรวจสภาวะของธาตุเหล็กในร่างกายโดยให้ระดับ TSAT มากกว่า 20% และ serum ferritin มากกว่า 100 ng/ml เพื่อให้ระดับ Hct คงอยู่ที่ระดับ 33-36% ผู้ป่วยจะไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นหาก TSAT มากกว่า 50% หรือ serum ferritin มากกว่า 800 mg/ml แม้จะยังไม่ทราบถึงความเหมาะสมว่าควรตรวจ TSAT และ serum ferritin บ่อยเพียงใด แต่ NKF-DOQI ก็แนะนำให้ตรวจ TSAT และserum ferritin ทุกเดือนในผู้ป่วยไม่ได้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 เดือนในผู้ป่วยที่ได้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำหรือเมื่อระดับ Hct สูงถึงเป้าหมายและทุก 3-6 เดือนหากผู้ป่วยไม่ได้รับ erythropoietin และมีปริมาณธาตุเหล็กเพียงพอแล้ว

NKF-DOQI แนะนำให้ตรวจ TSAT และ serum ferritin หลังจากให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ 2 สัปดาห์ เนื่องจากหลังการให้ธาตุเหล็กครั้งละ 100 mg จำนวน 10 ครั้งติดต่อกันทุกครั้งที่ทำ hemodialysis จะทำให้ระดับ TSAT สูงขึ้นจาก $11 \pm 1.5\%$ เป็น $80 \pm 7.2\%$ ทันทีทันใด แล้วค่อยๆลดลงสู่ระดับเดิมใน 2 สัปดาห์ ในขณะที่ serum ferritin ค่อยๆ สูงขึ้นแล้วคงอยู่ในระดับนั้นหรืออาจจะลดต่ำลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

6.2 การวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย[66]

ปัจจุบันนี้ ได้มีความสนใจในการพัฒนาการรักษาภาวะโลหิตจากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วย erythropoietin มากขึ้น สาเหตุสำคัญที่ทำให้ตอบสนองต่อ erythropoietin น้อยลงที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะการขาดธาตุเหล็ก การทำการฟอกเลือดเป็นการรักษาที่ต้องมีการสูญเสียเลือด ทำให้เกิดการขาดดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย อีกทั้งการดูดซึมธาตุเหล็กทางอาหารก็บกพร่อง เนื่องการการใช้ phosphate binders ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำสามารถทำให้ระดับ Hct ขึ้นได้ถึงเป้าหมาย และสามารถลดขนาดของ erythropoietin ลงได้ การตรวจหาภาวะการขาดธาตุเหล็กที่ถูกต้องจึงสำคัญอย่างยิ่งยวดในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย การทดสอบ 2 ชนิดที่ใช้กันบ่อยที่สุดคือ serum ferritin และ transferrin saturation (TSAT) อย่างไรก็ตามพบว่าการทดสอบทั้ง 2 ชนิดนี้ก็ไม่ได้ถูกต้องนัก ความเข้าใจในปัญหาของการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กนั้น จำเป็นต้องมีความเข้าใจในการเปลี่ยนแปลงของ iron metabolism

ในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ปกติ ร่างกายจะสามารถรักษาธาตุเหล็กไว้ได้เป็นอย่างดีหากไม่มีการเสียเลือดเรื้อรังแล้วก็แทบจำไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะการขาดธาตุเหล็กได้ ส่วนใหญ่เกิดจากการตกเลือดทางเดินอาหาร หรือจากการเสียเลือดทางประจำเดือน แต่ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดยังมีการเสียเลือดที่เรื้อรังจากสาเหตุที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ เช่น เลือดที่คงค้างในท่อเลือด, ในตัวกรอง, และการเสียเลือดเพื่อนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นต้น นอกจากนี้ยังเกิดขึ้นพร้อมกับที่มีการใช้ erythropoietin ที่ทำให้ร่างกายต้องการใช้ธาตุเหล็กมากขึ้นในการสร้างเม็ดเลือดแดงเป็นจำนวนมากอย่างรวดเร็ว ทำให้เสียสมดุลระหว่างธาตุเหล็กในส่วนของกระแสโลหิตกับส่วนสะสมขึ้น ทั้งๆที่มีธาตุเหล็กสะสมอยู่ในร่างกายถึง 1,000 มิลลิกรัมแต่มีปริมาณธาตุเหล็กไหลเวียนอยู่เพียง 3 มิลลิกรัม ซึ่งปริมาณเพียงเท่านี้ไม่เพียงพอกับการสร้างเม็ดเลือดแดงในสภาวะเช่นนี้ ซึ่งก็คือ functional iron deficiency นั่นเอง การเสียสมดุลระหว่างธาตุเหล็ก2ส่วนนี้ก่อให้เกิดปัญหาขึ้นทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดที่ได้รับ erythropoietin ตัวชี้วัดที่ใช้ตรวจกันโดยทั่วไปจะบ่งบอกถึงธาตุเหล็กใน 2 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่ในกระแสโลหิต(TSAT) กับส่วนที่สะสม (Ferritin) ซึ่งตัวชี้วัดทั้งสองไม่สามารถบ่งบอกความเข้ากันไม่ได้ของธาตุเหล็กได้อย่างอิสระ ดังนั้นการวัดสภาวะของธาตุเหล็กในเม็ดเลือดแดง (หรือเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน) โดยตรงจะสามารถบ่งบอกได้ดีกว่า เช่น Reticulocyte hemoglobin content (CHr), Percentage of Hypochromic Rbc อย่างไรก็ตาม แม้ Stainable iron ในไขกระดูกจะถือเป็น Gold standard ในกรณีทั่วๆไป แต่ในกรณีของ functional iron deficiency นี้ไม่อาจจะใช้ได้ เนื่องจากในคำจำกัดความแล้ว functional iron deficiency นี้ยังสามารถพบ stainable iron ในไขกระดูกได้จึงไม่มี gold standard ที่สามารถใช้บ่งบอกความถูกต้องของการทดสอบอื่นๆได้ในกรณี functional iron deficiency

Serum Ferritin

เป็นสารโปรตีนเชิงซ้อนใน RE cell เช่น ตับ ม้าน และไขกระดูก โดย ferritin เพียงเล็กน้อยเท่านั้นจะเข้าสู่กระแสโลหิตอย่างต่อเนื่อง ซึ่งความเข้มข้นในกระแสโลหิตจะบ่งบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย ถ้า ferritin มีค่าต่ำกว่า 15-30 ng/ml จะบ่งถึงภาวะการขาดธาตุเหล็ก อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้นจะมีข้อจำกัดอยู่ 2 ประการคือ ไม่สามารถบ่งถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จะนำไปสร้างเม็ดเลือดแดงได้ทันที และเป็นสาร acute phase reactant ซึ่งจะมีระดับเพิ่มขึ้นโดยสัมพันธ์อยู่ระดับภาวะการอักเสบ เช่น การติดเชื้อ มะเร็ง connective tissue disease โรคตับ การสูบบุหรี่ เป็นต้น ดังนั้นการอักเสบที่อาจซ่อนอยู่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายทำให้ค่า ferritin มีค่าสูงขึ้นจนไม่สามารถใช้ค่าปกติที่ใช้ในคนทั่วไปได้

หากใช้การตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำเป็น gold standard แล้วใช้ระดับ ferritin ที่ต่ำกว่า 100 ng/ml เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กแล้วจะมีความไวและความจำเพาะต่ำ (48% และ 75% ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามก็มีการใช้เกณฑ์นี้ในการวินิจฉัยกันโดยทั่วไป ซึ่งจำเป็นต้องมีข้อมูลทางคลินิกประกอบการวินิจฉัยด้วย

Transferrin saturation

ระดับ TSAT เป็นค่าที่แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จับกับโปรตีน Transferrin สามารถคำนวณได้จากค่า serum iron หารด้วย total iron binding capacity แล้วคูณด้วย 100 ค่าตัวเลขที่ได้บ่งบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กที่ไขกระดูกจะสามารถนำไปใช้ได้ทันที การใช้ค่า serum iron เพียงค่าเดียวในการวินิจฉัยนั้นมีปัญหาว่ามีความแตกต่างกับระหว่างห้องปฏิบัติการพร้อมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละเวลาของวัน (diurnal variation) ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะใช้ค่า serum iron เพียงค่าเพียงเดียว

ค่า TSAT ยังถูกกำหนดด้วยปริมาณของ transferrin ซึ่งอาจถูกเปลี่ยนแปลงได้จากปัจจัยหลายอย่าง ในภาวะการขาดธาตุเหล็กร่างกายจะมีการสังเคราะห์เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า TIBC สูงขึ้น นอกจากนี้ยังเปลี่ยนแปลงจากสาเหตุที่ไม่เปลี่ยนข้องกับเหล็ก ได้แก่ ภาวะขาดอาหารก็ทำให้การสังเคราะห์ transferrin ลดลง โดย Kalantar-Zadeh และคณะได้แสดงให้เห็นว่า transferrinเป็นตัวบ่งบอกภาวะทางโภชนาการที่ดีที่สุดในผู้ป่วยฟอกเลือดและเป็นสาร negative acute-phase reactant ดังนั้นด้วยปัจจัยทั้งทาง serum iron และ TIBC อาจทำให้ค่า TSAT ไม่ถูกต้องในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้

โดยทั่วไปถือว่า TSAT ต่ำกว่า 20% ในการวินิจฉัยการขาดธาตุเหล็ก โดยพบว่ามีความไว 80% และความจำเพาะ 63% ในผู้ป่วยฟอกเลือด แต่ถ้าหากผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโปรตีนในเลือดต่ำ (hypoproteinemia)แล้วจะมีความไวและความจำเพาะเพิ่มขึ้นเป็น 100 และ 80% ตามลำดับ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจหาระดับโปรตีนร่วมกับ TSAT แม้จะยุ่งยากมากขึ้นก็ตาม

Serum Soluble Transferrin Receptor

การตรวจหาระดับ soluble transferrin receptors (sTfR) เป็นวิธีการใหม่ในการตรวจหาภาวะการขาดธาตุเหล็ก ปกติแล้ว transferrin receptor จะพบอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ของทุกเซลล์ มีหน้าที่จับกับ transferrin ในกระแสโลหิตแล้วนำเอาธาตุเหล็กเข้าไปในเซลล์ transferrin receptor บางส่วนอาจหลุดออกจากเซลล์เข้าไปในกระแสโลหิต ซึ่งจะเป็นสัดส่วนเดียวกับส่วนที่อยู่บนเซลล์ ในภาวะของการขาดธาตุเหล็กจะมีการสร้าง transferrin receptor มากขึ้น Beguin พบว่าระดับ sTfR จะมีระดับสูงขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มี functional iron deficiency sTfRสามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กได้ แม้ผู้ป่วยจะมีโรคตับหรือภาวะการติดเชื้อเฉียบพลันก็ตาม อย่างไรก็ตามพบว่าระดับ sTfR นี้จะเพิ่มขึ้นตามระดับ serum ferritin Punnonen ใช้ค่าดัชนี TfR-F ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่าง transferrin receptor กับ log ferritin เป็นตัวชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย

Junca พบว่า sTfR นี้อาจมีค่าต่ำลงได้ถึง 50% ในภาวะการขาดธาตุเหล็ก และมีค่าสูงลวงได้ 27% ในภาวะที่ไม่ธาตุธาตุเหล็ก ดังนั้นการตรวจ sTfR นี้ยังจะต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีก

Percentage Hypochromic Rbcs

MacDougall และคณะ และ Schaefer &Schaeffe ได้เสนอวิธีการตรวจโดยใช้ “จำนวนร้อยละของเม็ดเลือดแดงที่ติดสีจาง” (Percentage Hypochromic Rbcs) วิธีนี้สามารถตรวจได้ด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดแบบอัตโนมัติ โดยดูจำนวนร้อยละของเม็ดเลือดแดงที่ติดสีจาง (Hypochromic) โดยปกติแล้วจะเม็ดเลือดแดงที่มีความเข้มข้นของ hemoglobin น้อยกว่า 28 ng/ml จะมีจำนวนน้อยกว่าร้อยละ 2.5 ถ้าหากว่ามีจำนวนมากกว่าร้อยละ 10 แล้วแสดงว่ามีภาวะของการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งสามารถทำนายถึงการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำได้ และความสามารถในการลดขนาดของ erythropoietin ลงได้ นอกจากนี้ในระยะหลังยังพบการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดแม้ในผู้ป่วยที่มีค่า PHRC ลงไปเพียงร้อยละ 3 และในผู้ป่วยที่มี PHRC มากกว่าร้อยละ 22 การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำจะทำให้ PHRC มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

การตรวจ PHRC นี้มีค่าความจำเพาะ 80% แต่มีค่า false negative สูงถึง 57% ซึ่งในระยะหลังกลับพบว่าค่า PHRC นี้มีจะความถูกต้องสูงเมื่อใช้ระดับที่ร้อยละ 3 เป็นเกณฑ์ตัดสิน แสดงว่าเกณฑ์ตัดสินที่ร้อยละ 10 นั้นสูงเกินไป และควรสมที่จะต้องศึกษาต่อไปให้ถ่องแท้ก่อนจะนำไปใช้อย่างกว้างขวางทั่วไป

Reticuloctye Hemoglobin content

Reticulocyte Hemoglobin content (CHr) เป็นการตรวจดูสภาวะของเหล็กวิธีใหม่ โดยมีหลักการที่ reticulocyte เป็นเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่เพิ่งเข้าสู่กระแสโลหิต ดังนั้นจึงเป็นเซลล์ในอุดมคติที่แสดงถึงสภาวะของธาตุเหล็กในขณะนั้น การศึกษาเม็ดเลือดแดงตัวเต็มวัยอาจไม่สามารถตรวจได้ไว้เพียงพอ เนื่องจากเป็นผลที่ได้เป็นค่าที่เฉลี่ยสำหรับเม็ดเลือดแดงทั้งหมด การวัดระดับ CHr นี้ต้องการเพียงเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดแบบอัตโนมัติ เช่น เครื่อง Technicon H*3 hematology analyzer ของ Bayer Diagnostic Inc. เป็นต้น ซึ่งจะทำการวัดค่า CHr ทุกครั้งที่วิเคราะห์ reticulocyte เพียงใช้น้ำยาเพิ่มเติมสำหรับการวิเคราะห์ reticulocyte เท่านั้น ทำให้ง่ายสำหรับการตรวจหา CHr ดังนั้นจึงสามารถตรวจสภาวะของธาตุเหล็กได้ในสม่ำเสมอยิ่งขึ้น

เร็วๆนี้พบว่า ค่า CHr ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีค่าต่ำกว่า 26 pg สามารถใช้เป็นตัวชี้บ่งที่ถูกต้องว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะของการขาดธาตุเหล็กโดยมีความไวและความจำเพาะเป็น 100 และ 80%ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงระดับ CHr ที่เวลาต่างๆ พบว่ามีปฏิสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง

ระดับ Hb และ Hct ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กที่ให้ Iron dextran 500 mg ทางหลอดเลือดดำโดยจะทำให้ระดับ CHr เพิ่มขึ้น 2 pg

6.3 การรักษาด้วยธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย Hemodialysis

การรักษาด้วยธาตุเหล็กไม่ว่าจะเป็นทางปากหรือทางหลอดเลือดดำล้วนแต่มีข้อดีข้อเสียด้วยกันทั้งสองทาง เมื่อต้องเลือกทางใดทางหนึ่งแล้วจะต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพและความเป็นพิษ โดยต้องยอมรับความเสี่ยงจากพิษที่อาจเกิดขึ้นได้จากการให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามภาวะซีดเป็นภาวะที่มีอัตราการตายสูงขึ้นหรือสัมพันธ์กับการอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น การให้ธาตุเหล็กทางปากเป็นวิธีที่ราคาถูก แม้จะมีผลข้างเคียงหลายชนิด แต่ไม่มีผลรุนแรงเหมือนกับการให้ทางหลอดเลือดดำ ไม่เป็นภาระกับพยาบาลในการบริหารยา เป็นวิธีที่ NKF-DOQI แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ฟอกเลือด หรือในผู้ป่วยที่ทำ CAPD เนื่องจากมีความสะดวกและไม่จำเป็นต้องใช้ vascular access แม้ว่าการให้ทางหลอดเลือดดำจะมีประสิทธิภาพดีกว่าก็ตาม

ผลของการให้ธาตุเหล็กทางปากในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาระยะสั้นพบความล้มเหลวในการรักษาระดับ Hct ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กเพียงพออยู่แล้ว ผู้ป่วยมักไม่ค่อยรับประทานยาเพราะทนต่อผลข้างเคียงในทางเดินอาหารไม่ได้ อีกทั้งถูกรบกวนการดูดซึมจากอาหารและยาที่รับประทานเข้าไปด้วย เช่น phosphate binders, H_2 blockers หรือ proton pump inhibitors เป็นต้น ปัญหาดังกล่าวอาจแก้ด้วยการให้ผู้ป่วยรับประทานขณะทำการฟอกเลือดภายใต้การควบคุม แต่ผลที่จะเกิดขึ้นในระยะยาวยังเป็นเรื่องที่น่าสนใจให้ศึกษาต่อไป

แม้จะมีความพยาบาลให้ผู้ป่วยได้รับประทานธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอก็ตาม แต่พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางปากไม่เพียงพอที่จะคงระดับปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายได้

7. ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ[67,68]

ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำมีอยู่ 3 รูปแบบ ได้แก่ Iron dextran, Iron gluconate และ Iron sucrose แต่ละชนิดมีการศึกษาในทางคลินิคมากน้อยแตกต่างกัน

Iron dextran

Iron dextran เป็นธาตุเหล็กที่อยู่ในสารประกอบมวลโมเลกุลสูงที่เสถียร อยู่ในรูปสารแขวนตะกอน (colloidal suspension) ประกอบด้วยแกนซึ่งเป็น ferric oxyhydroxide ล้อมรอบไปด้วย dextran ที่มีโมเลกุลต่ำ iron dextran มีอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดน้ำหนักโมเลกุล $96\ kd\ \pm 7.5\ \%$ ชนิดหนึ่ง กับชนิดน้ำหนักโมเลกุล $265\ kd\ \pm 1.5\ \%$ อีกชนิดหนึ่ง ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการให้ iron dextran 2 ชนิดในผู้ป่วยฟอกเลือด สามารถให้ทั้งทางintramuscular และทาง

intravenous เนื่องจากสามารถพบ anaphylactic reaction ดังนั้นจึงต้องทดสอบด้วยขนาด 25 mg แล้วสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงก่อนที่จะให้การรักษาครั้งแรก

iron dextran มีความเป็นพิษต่ำ สามารถหยดเข้ากระแสโลหิตได้ถึง 2,550 mg ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กอย่างรุนแรง (ที่การทำหน้าที่ของไตปกติ) หลังจากเข้าสู่กระแสโลหิตแล้วจะถูกจับไว้โดย RE cell ในตับ ม้าม และไขกระดูกด้วยความเร็วประมาณ 10-20 mg/hr ใช้เวลาประมาณ 8-10 วัน ธาตุเหล็กที่ได้รับประมาณร้อยละ 50 จะเข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดแดงใน 3-4 สัปดาห์ การให้ในขนาดมากกว่า 500 mg จะเกินความสามารถของ RE cell ในการกำจัดธาตุออกจากกระแสโลหิต และทำให้ระดับ serum iron และ ferritin คงอยู่ในระดับสูงเป็นเวลานาน[69] ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ชะลอการตรวจ serum iron และ ferritin ออกไปเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากมีการให้ iron dextran มากกว่า 500 mg

ผลข้างเคียงของ iron dextran แบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะสั้น และระยะยาว ผลข้างเคียงในระยะสั้น ได้แก่ anaphylaxis, urticaria, hypotension, nausea, vomiting, bronchospasm, pruritus, fever, seizure, arthralgia, headache, flushing, chest pain, back pain, abdominal pain Fishbane และคณะ ทำการศึกษาแบบ multicenter,retrospective study พบผลข้างเคียงในผู้ป่วย 27 คนจากการให้ iron dextran ในผู้ป่วยทั้งหมด 573 คน โดย 4 คนจัดอยู่ในกลุ่มที่รุนแรง และ 10 คนจัดอยู่ในกลุ่ม anaphylactoid ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ pruritus ร้อยละ 1.5, dyspnea/wheezing ร้อยละ 1.5, chest pain ร้อยละ 1.0 ที่เหลือมี hypotension, swelling, nausea, diarrhea, dyspepsia, flushing, headache, myalgia ดังนั้นจึงไม่ควรให้ parenteral iron dextran ในผู้ป่วยที่มี systemic reaction ในขณะให้ test dose และไม่มีข้อมูลว่าการให้ iron dextran ช้าๆ จะทำให้เกิด anaphylaxis มากขึ้นหรือน้อยลง ผลข้างเคียงในระยะยาวได้แก่ ภาวะที่เกี่ยวข้องกับ iron overload พบว่าการให้ Iron dextran มีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อที่เพิ่มมากขึ้น[70] และมีโอกาสเกิดโรคหัวใจโคโรนารีมากขึ้นจากผลของเหล็กต่อการเกิด lipid peroxidation Besarab A และคณะรายงานการศึกษาแบบ multicenter study[13] ที่ศึกษาผู้ป่วยไตวายที่ทำการฟอกเลือดและเป็นโรคหัวใจอยู่ด้วยโดยเทียบระหว่างกลุ่มที่Hctต่ำ กับกลุ่มที่Hctปกติจากการได้เหล็กทางเส้นเลือด และ erythropoietin ที่สูงกว่า แต่การศึกษาต้องเลิกก่อนกำหนดเนื่องเนื่องจากกลุ่มที่Hctสูงกว่านั้นกลับมีอัตราตายสูงกว่า ผู้ทำการศึกษาตั้งสมมติฐานว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิด free radical ที่มากกว่าจากการให้เหล็ก

Iron Gluconate

Iron gluconate มีใช้ในทวีปยุโรปมากกว่า 40 ปีเช่นกัน และได้รับการรับรองจาก U.S. Food and Drug Administration ให้ใช้ในผู้ป่วย acute และ chronic hemodialysis ที่ขาดธาตุเหล็ก iron gluconate มีธาตุเหล็ก (ferric sodium gluconate complex, $[NaFe_2O_3 \quad (C_6H_{11}O_7) (C_{12}H_{22}O_{11})_{5-200}]$ เป็นส่วนประกอบ 62.5 mg ในสารละลาย sucrose 5 ml มีน้ำหนักโมเลกุล

ประมาณ 350 ± 23 kd จัดเป็นสารที่ไม่ค่อยเสถียรพร้อมที่จะปลดปล่อยเหล็กได้เร็วกว่า Iron dextran หลังจากเข้าสู่กระแสโลหิตแล้วจะถูกจับโดย RE cell ในตับ[71]

Iron gluconate มีประสิทธิภาพทั้งในการรักษาและป้องกันภาวะการขาดธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ขาดธาตุเหล็ก 88 คนที่ได้ iron gluconate 62.5 หรือ 125 mg ต่อ hemodialysis session จำนวน 8 doses (รวมทั้งสิ้น 500 หรือ 1,000 mg)[72] โดยไม่มีการปรับขนาด erythropoietin พบว่าธาตุเหล็กขนาด 1,000 mg สามารถเพิ่มระดับ Hct, Hb, TSAT และ ferritin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ขนาด 500 mg สามารถเพิ่มเพียงระดับ TSAT และ ferritin แต่ไม่สามารถเพิ่มระดับ Hct และ Hb ได้ พบมีผู้ป่วยคลื่นไส้ 4 คน, อาเจียน 3 คน, มีผื่น 2 คน แต่ไม่พบ anaphylaxis reaction

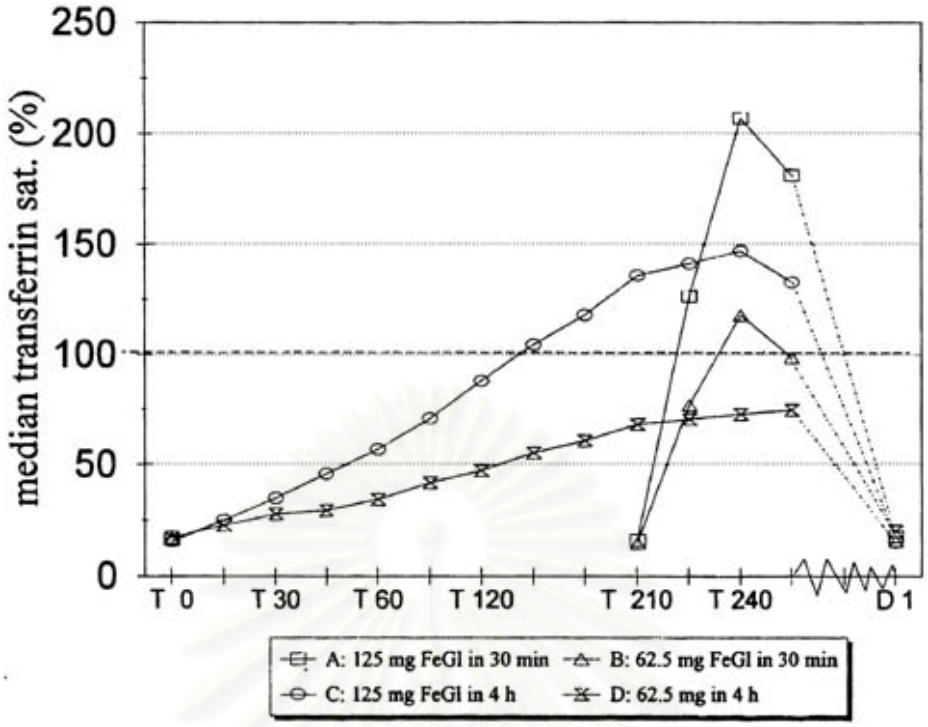
Safety and Toxicity

ผลข้างเคียง ได้แก่ hypotension, flushing, nausea, vomiting, diarrhea และ paresthesia[73,15] เกิดขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วของการให้ iron gluconate คาดว่าทำให้เกิดภาวะ transferrin oversaturation คือ TSAT มากกว่า 100% มี free iron ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตพร้อมที่จะทำให้ให้เกิดพิษได้[15]

Pascual และคณะ[74,73,75] รายงานผลข้างเคียงชนิดรุนแรงในผู้ป่วย 3 คนจากผู้ป่วย 63 คนที่ได้ iron gluconate อย่างช้าๆ ได้แก่ malaise, heat, vomiting, loin pain, sever epigastric pain และ anaphylactoid reaction(severe hypotension, paresthesias of lip, fingers, genitalia) สรุปว่า iron gluconate สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงเช่นเดียวกัน iron dextran[73] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 3 คนก็สามารถทนต่อ iron gluconate ได้ด้วยการผสมกับน้ำเกลือ 50 ml แล้วให้เวลา 30 นาทีโดยไม่มีผลข้างเคียง

Zanen และคณะ[15] ศึกษาระดับ TSAT ในการรักษาผู้ป่วยฟอกเลือดที่ขาดธาตุเหล็กด้วย Iron gluconate ใน 4 วิธี คือ 125 หรือ 62.5 mg ใน 30 นาทีสุดท้ายของการฟอกเลือด, 125 หรือ 62.5 mg ใน 4 ชั่วโมงของการฟอกเลือดพบว่า การให้ iron gluconate ด้วยอัตรา 62.5 mg ใน 4 ชั่วโมงของการฟอกเลือดเท่านั้นที่ไม่มี TSATมากกว่า 100% แต่ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นกับผู้ป่วยคนใด ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้อัตราดังกล่าวในการให้ iron gluconate

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 9 รูปแสดง transferrin saturation ภายหลักการให้ iron gluconate 4 วิธีที่แตกต่างกัน จากการศึกษาของ Zanen และคณะ[15]

Faich และ Strobos[76] ได้ศึกษารายงานจาก World health organization, the German health bureau และบริษัทผู้ผลิต พบอัตราการแพ้ iron gluconate 3.3 cases/million doses/year เทียบกับ 8.7 cases/million doses/year ใน iron dextran ที่ใช้ในอเมริกา ซึ่งแม้จะมีค่าต่างกันแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ และไม่พบการตายในการรายงานผู้ป่วยที่แพ้ Iron gluconate 74 รายงานตลอด 20 ปีของการศึกษา แต่สำหรับ iron dextran พบมีการตายถึง 31 คนในจำนวนผู้ป่วยที่แพ้ทั้งหมด 196 คน หรือคิดเป็นร้อยละ15.8 ($p<0.001$) สรุปว่า iron gluconate มีความปลอดภัยมากกว่า iron dextran

Iron gluconate สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่แพ้หรือไม่สามารถใช้ iron dextran ได้โดยมีผู้ป่วยที่เคยมีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น anaphylaxis ประสบความสำเร็จในใช้ iron gluconate ถึง 9 คน[77]

Iron Sucrose (Iron Saccharate)

Iron Saccharate มีให้ใช้กันทั่วโลกมาเป็นเวลาหลายปีแล้วในสูตรทางเคมีที่แตกต่างกัน ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะ Iron sucrose (Venofer® , Vifor International Inc, St Gallen, Switzerland) ซึ่งเป็นธาตุเหล็กที่ใช้กันในทวีปยุโรปมากกว่า 40 ปีแล้ว และเริ่มมีใช้ในอเมริกา Iron sucrose เป็นสารประกอบในรูปของ polynuclear iron hydroxide sucrose complex มีน้ำหนักโมเลกุล 43.3 kd มีความเสถียรน้อยกว่า iron dextran ในทางปฏิบัติแล้วไม่พบปฏิกิริยาภูมิแพ้ แต่

อาจเป็นพิษขึ้นได้ หลังจากเข้าไปในกระแสโลหิตแล้วจะถูกจับโดย RE cell ในตับ ม้าม และไขกระดูก โดยมีครึ่งชีวิตประมาณ 90 นาที[67]

การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 33 คน[78]ที่มีภาวะซีดและได้รับธาตุเหล็กโดยการกิน แต่ไม่ได้รับ erythropoietin มาก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose ครั้งละ 200 mg เดือนละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 เดือน พบว่าระดับ Hct และ Hb เริ่มสูงขึ้นในเดือนที่ 3 แต่ไม่มีความแตกต่างกับค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จนกว่าจะถึงเดือนที่ 6 โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มี Hct และ Hb สูงขึ้น 22 คน ส่วนที่เหลืออีก 11 คนกลับมีระดับ Hct และ Hb ต่ำลง และเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่ม nonresponder ส่วนระดับ TSAT และferritinนั้นมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่เดือนที่ 3 ไปจนกระทั่งเดือนที่ 6 ในการศึกษาไม่พบมีผลข้างเคียงที่เกี่ยวเนื่องจากการให้ธาตุเหล็ก ผู้ทำการศึกษาสรุปว่าแม้ผู้ป่วยจะได้รับธาตุเหล็กโดยการกินก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนมากก็ยังมีการขาดธาตุเหล็กในสัดส่วนที่สูง และการให้ IV Iron sucrose สามารถให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

Safety and Toxicity

การศึกษาในสัตว์พบว่า iron sucrose มีความปลอดภัยกว่าเมื่อเทียบกับ IV iron ชนิดอื่นๆ จากการศึกษาความเป็นพิษจากเหล็กในหนูmice[71]โดยให้ในขนาด 100-200 mg/kgของน้ำหนักตัว พบว่ามีเหล็กสะสมอยู่ใน RE cell ของตับตั้งแต่เวลา 10 นาทีหลังจากได้รับธาตุเหล็ก และคงที่อยู่นานถึง 2 สัปดาห์ พบliver necrosis เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบธาตุเหล็กสะสมอยู่ในอวัยวะอื่นๆอีก เช่น ไต, ต่อมหมวกไต, ปอด หลังจากให้ในขนาดสูง แต่ไม่พบว่ามีการทำลายของเนื้อเยื่อเหล่านั้น สรุปว่าการให้ IV iron sucrose ในขนาด 100-200 mg ทุก 1-2 วันไม่ก่อให้เกิด iron overload หรือ cell damage

Hoigne และคณะ[79]ได้ศึกษาในผู้ป่วยสูติศาสตร์ที่ให้ IV iron sucrose ขณะหรือหลังตั้งครรภ์จำนวน 400 คน พบ generalized skin reaction 7 คนโดยเป็น flushing 4 คน และ exanthema 3 คน และได้ศึกษาต่อในผู้ป่วยฟอกเลือด 8100 patient-year ใช้ IV iron sucrose ขนาด 100 mg ไปทั้งสิ้น 160,000 doses ไม่พบมีผลข้างเคียงที่ถึงแก่ชีวิต พบ rapidly reversible hypotension เพียง 5-7 ครั้ง, flushing 10 cases, ลมพิษและอาเจียน/ท้องเสียอีกอย่างละ 1 case

Nyvad และคณะ[80]ศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือด 34 คนที่ได้ IV iron sucrose มีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มีอาการบวมของลิ้นและริมฝีปาก คันและลมพิษ หลังจากได้รับยา 48 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยคนนี้ได้รับยาปฏิชีวนะด้วย และอาการหายเป็นปกติใน 2 วันหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะ

Silverberg และคณะ[81] ไม่พบผลข้างเคียงในผู้ป่วยฟอกเลือด 73 คนที่ได้รับ IV iron sucrose 100 mg เดือนละ 2 ครั้ง ไม่พบแม้กระทั่ง cardiovascular effect, ไข้, ผื่น, คัน, คลื่นไส้อาเจียน หรือปวดข้อ

วิธีการในการให้

ในปัจจุบันความยา Iron sucrose เป็นยาธาตุเหล็กที่นำยมใช้กันมากที่สุดในประเทศไทย เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่าอีกสองชนิดดังได้กล่าวถึงข้างต้น การให้ทางเส้นเลือดในแต่ละครั้งก็มีความสำคัญ ที่ต้องเทียบกันระหว่างความสะดวก ประหยัด ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียง โดย iron sucrose ที่มีใช้ในประเทศไทยมีชื่อการค้าว่า Venofer 1 vial มี iron sucrose อยู่ 100 mg มีรายงานการให้ตั้งแต่ เร็วสุดโดยไม่ต้องเจือจางและให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดโดยตรงขนาด 100 mg ในเวลา 1-2 นาทีโดยไม่พบผลข้างเคียงทางคลินิกเพิ่มขึ้นดังในการศึกษาของ Iain C. Macdougall และคณะ[82] และ การศึกษาของ G Sunder-Plassmann and WH Horl[83] หรือ 100 mg ในเวลา 5 นาที จากการศึกษาของ Chaim Charytan และคณะ[84] และ การให้โดยผสมกับ น้ำเกลือแล้วหยดเข้าในเส้นเลือดในเวลาที่นานกว่านั้น ตั้งแต่ 15 นาทีจนถึง 4 ชั่วโมง แต่การให้ด้วยวิธีฉีดโดยตรงมีข้อที่ควรพิจารณาอยู่ในแง่ความสะดวก ประหยัดทั้งแรงงาน และวัสดุอุปกรณ์ รวมถึงลดโอกาสการสูญเสียยาจากการฟอกเลือดเนื่องจากมักจะให้ในช่วงสุดท้ายข้องการฟอกเลือด แม้ว่าการปริมาณที่ยา iron sucrose จะเสียออกไปทางการฟอกเลือด แม้จะไม่มากก็ตาม ในทางปฏิบัติทางผู้ผลิตได้แนะนำการให้ไว้ 3 วิธีดังนี้

1. Intravenous Injection by slow IV at rate of 1 ml undiluted solution per min (100 mg/ampoul/5ml/5min) and not exceeding 2 ampoule Venofer per injection
2. Intravenous Drip Infusion (Dilute in normal saline)
3. Injection into Dialyser (venous limb)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

8. Clinical risk of iron therapy[85,86]

เหล็กในร่างกายคนเรานอกจากมีบทบาทหน้าที่หลักในการเป็นส่วนประกอบของ heme ซึ่งมีความสำคัญเป็นส่วนประกอบของสารชีวเคมีหลายอย่างในร่างกายแล้ว เหล็กในรูปอิสระยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาที่มีการให้รับออกซิเจนต่างๆ (oxidation-reduction reactions) ในร่างกาย แต่โดยปกติเหล็กในร่างกายจะไม่อยู่ในรูปอิสระ เช่น จับกับ transferrin หรือ ferritin ซึ่งมีโมเลกุลที่จะปกป้องเหล็กที่จะสัมผัสกับสารอื่นๆโดยตรงในรูปอิสระ แต่อย่างไรก็ตามกรณีที่เหล็กแยกออกมาจาก ferritin หรือ transferrin มาอยู่ในรูปอิสระถึงแม้ปริมาณไม่มาก แต่สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นตามมาได้ เมื่อในภาวะนั้นมี superoxide และ ผลผลิตที่เกิดจากการ dismutation ของ superoxide กับ hydrogenperoxide hydrogen peroxide นี้เมื่อมีเหล็กอยู่จะถูกกระตุ้น (catalyse) เปลี่ยนไปเป็น hydroxyl radical โดย Haber-Weiss reaction ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติที่ไวต่อปฏิกิริยาต่างๆมาก มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารชีวเคมีต่างๆที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์ตามปกติ ได้แก่ depolymerize polysaccharides, fracture DNA, inactivate enzymes, and initiate peroxidation of the cell membrane lipid bilayer ด้วยเหตุนี้ร่างกายจึงมีกลไกในการที่จะต้านต่อภาวะพิษดังกล่าวหลายประการดังแสดงในตารางที่ 2 ในส่วนของ secondary prevention เช่น superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase โดยเฉพาะ phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase เป็นกลไกที่ต่อต้าน membrane lipoperoxidation นอกจากนี้ร่างกายมีสารที่เป็น antioxidant เช่น vitamin C, E

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 กลไกปกติของร่างกายเพื่อลดอันตรายจากเหล็ก

Primary prevention – Iron is chaperoned and shielded
Extracellular Fe : transferrin
Extracellular heme : haptoglobin, albumin, and hemopexin
Intra cellular iron : ferritin (normal) and hemosiderin (tissue accumulation)
Transcellularly : carrier proteins (mobilferritin, transferritin, apoferritin) and chelators (pyrophosphate).
Secondary prevention – Cellular defenses against free radical formation
Enzyme systems within cells
Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase
Specific enzyme at lipid membranes
Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase
Antioxidants
Vitamin E, Vitamin C, Vitamin A
Cellular chelators of iron
Citrate, ADP, pyrophosphates

เนื่องจากเหล็กในร่างกายมีส่วนที่เป็นผลเสียต่อร่างกาย ดังนั้นในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือดที่ต้องมีการให้เหล็กเพื่อการรักษาภาวะซีด จึงควรคำนึงถึงผลเสียที่อาจจะเป็นไปได้จากการที่ต้องได้รับเหล็กเป็นเวลานานๆ ซึ่งผลเสียที่น่าจะต้องคำนึงถึงดังกล่าว แบ่งเป็น 4 ประเด็นใหญ่ (1) เหล็กสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ (2) อวัยวะต่างๆถูกทำลายถาวร เช่น ตับแข็ง pancreatic fibrosis , cancer และ myocardial infarction (3) ภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น (4) free iron mediate oxidant tissue injury

การสะสมของและการทำลายของเหล็กต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสะสมของเหล็กจากสาเหตุสำคัญ 2 ประการ คือ มีโอกาสได้รับเลือดเพื่อแก้ไขภาวะซีด และมีโอกาสได้รับเหล็กฉีดทางเส้นเลือดเพื่อรักษากรณีเดียวกัน โดยทั่วไปร่างกายของคนปกติจะมีเหล็กสะสมอยู่รวม < 1 กรัม สามารถจะรับการสะสมของเหล็กได้ไม่เกิน 5 กรัม โดยจะอยู่ใน RES ถ้าเกินจาก 5 กรัม จะมีการสะสมในเนื้อเยื่อปกติอื่นๆ[87] ในยุคที่ยังไม่มีการนำ erythropoietin มาใช้ในการรักษาภาวะซีดจากโรคไตวายเรื้อรัง พบภาวะเหล็กเกินในร่างการได้บ่อย เป็นผลมาจากการให้เลือดบ่อยในการรักษาภาวะซีด ในภาวะซีดจากไตวายซึ่งเกิดจากการขาด erythropoietin และทำให้ลดการสร้างเม็ดเลือดแดงนั้น ทำให้เหล็กที่อยู่ในร่างกาย เพิ่มขึ้นในส่วนของ RES โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ตับ และ

Kupffer cell นอกจากนี้เนื้อเยื่ออื่นๆนอกระบบเลือดก็มีการ รับเหล็กเข้าในเซลล์มากกว่าในภาวะปกติ มีการศึกษาในแง่ Ferrokinetic ในผู้ป่วยไตวายที่ทำการฟอกเลือด พบมีความสัมพันธ์ระหว่าง nonerythroid iron turnover, serum iron level และ transferrin saturation

การวินิจฉัยภาวะเหล็กเกินในร่างกายในปัจจุบัน วิธีที่เป็นวิธีมาตรฐานดีที่สุดยังคงเป็นการตรวจชิ้นเนื้อตับ แล้วนำมาวัด hepatic iron index แต่จะเห็นว่าเป็นวิธีที่ต้องมีการกระทำการเจาะชิ้นเนื้อในผู้ป่วย ส่วนวิธีที่ไม่ต้องเจาะนั้นมีการนำมาใช้บ้าง ได้แก่ การวัด iron โดย computed tomography magnetic resonance image และ magnetic susceptibility measure รวมถึงการนำระดับ ferritin มาใช้ โดยการใช้ระดับ ferritin นั้นมาจากการตั้งสมมติฐาน 3 ประการดังนี้คือ 1) เหล็กที่สะสมมากในเนื้อเยื่อนั้นเป็นผลมาจากการให้เลือด หรือการให้เหล็กทางเส้นเลือดที่มากเกินไป 2) การเก็บสะสมเหล็กใน RES ซึ่งไม่เกิดอันตรายมีขีดจำกัด ไม่เกิน 5 กรัม[88] และ 3) แต่ละ nanogramของferritin/mL ไปด้วยกันกับเหล็กที่สะสมในร่างกายประมาณ 8 mg[88] จึงคำนวณได้ว่าที่เหล็กสะสมเกิน 5 g เทียบเคียงกับ ferritin ที่ประมาณ 625 ng/mL ดังนั้นตั้งข้อสมมติฐานได้ว่าการสะสมของเหล็กในเนื้อเยื่อ จะไม่เกิดขึ้นถ้า ferritin น้อยกว่า 625 ng/mL ในคนปกติ แต่การนำ ferritin มาใช้ไม่ตรงไปตรงมาดังกล่าวข้างต้นเพราะ ระดับ ferritin เองไม่ได้ขึ้นกับระดับเหล็กในร่างกายเพียงอย่างเดียว แต่ขึ้นกับภาวการณ์อักเสบในร่างกายด้วย และในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังก็มักมีภาวะการอักเสบแบบไม่เฉพาะเจาะจงอยู่ในร่างกาย โดยจากการศึกษาที่พบว่าระดับ CRP, serum amyloid-A และ circulating cytokines เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จึงเป็นข้อจำกัดของการใช้ ferritin มาเป็น marker ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เพราะมีโอกาสที่พบว่าเหล็กในร่างกายไม่มาก แต่ ferritin อาจมากได้จากภาวะการอักเสบดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามในทางกลับกันถ้า ferritin < 625-800 ng/mL โอกาสที่จะมีเหล็กสะสมเกินในร่างกายผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงน้อยมาก แต่อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยทำการฟอกเลือดยังไม่มีการศึกษาที่บอกถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ferritin และ tissue iron

การศึกษาเกี่ยวกับภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือดส่วนใหญ่ทำกันในยุคที่ยังไม่มีการใช้ erythropoietin กันอย่างแพร่หลาย มีแต่การให้เลือด และการให้เหล็กทางเส้นเลือดในการรักษาภาวะซีด

- การศึกษาหนึ่งพบว่าระดับ serum ferritin สัมพันธ์กับ ระดับเหล็กที่สะสมในตับและม้าม แต่ไม่สัมพันธ์กับเหล็กที่สะสมในกระดูก[89]
- Gokal และคณะ[90] รายงานผู้ป่วยฟอกเลือดในยุคที่ยังไม่มีการใช้ erythropoietin 120 ราย ได้รับการรักษาภาวะซีดด้วยการให้เลือดเป็นระยะๆ และการให้ iron dextran ทางเส้นเลือด พบว่าร้อยละ 71 ของผู้ป่วยมีระดับ ferritin มากกว่า 800 ng/ml มากกว่าร้อยละ 50 มีระดับ ferritin >1000 ng/ml ซึ่งระดับดังกล่าวน่าจะบ่งถึงระดับเหล็กเกินในร่างกาย เพราะมีการวัดระดับ hepatic, splenic iron ในผู้ป่วยที่เสียชีวิต 16 ราย ระดับเหล็กเฉลี่ยอยู่ในระดับที่สูงเฉลี่ย 8.8 กรัม แต่กลับพบหลักฐานของ hepatic fibrosis แค่ 1 รายเท่านั้น เช่นเดียวกับหลักฐานจากการตรวจหัวใจพบเหล็กสะสมในหัวใจ 5 ราย แต่ไม่มีหลักฐานว่ามี fibrosis เลย

- มีการศึกษาที่แยกถึงภาวะเหล็กเกินแยกกลุ่มระหว่าง กลุ่มที่รักษาด้วยการให้เลือด และกลุ่มที่ให้เหล็ก[91] พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีระดับ ferritin ตั้งแต่ ผกติถึง >1000 ng/ml แต่ในกลุ่มที่ให้เหล็กพบ ferritin สูงกว่ากลุ่มให้เลือดประมาณ 3-5 เท่า โดยมีระดับ > 1000 ng/ml ถึงมากกว่าครึ่ง ส่วนเหล็กในตับและ kupffer cell พบได้ในบางรายจากทั้งสองกลุ่ม ส่วนภาวะ fibrosis ในตับพบว่าไม่รุนแรง และไม่มีพาวะตับแข็งเลย ถึงแม้ในรายที่ ferritin 3000 ng/ml
- การศึกษาในสัตว์ทดลอง ก็เช่นเดียวกับในมนุษย์ คือ ไม่สามารถทำให้เกิด parenchymal injury จากการทำให้เกิด iron overload ได้

จากข้อมูลข้างต้น พบว่าภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยฟอกเลือดส่วนใหญ่ยังไม่พบว่าจะก่อให้เกิดตับแข็ง การเข้าใจหรือการศึกษาในกลไกที่ก่อให้เกิด hepatic fibrosis และ ช่วยให้มีเหล็กสะสมมากขึ้นจึงสำคัญ พบว่า การเกิด hepatic fibrogenesis นั้นต้องมีการสะสมของเหล็กในปริมาณที่สูงประมาณ 20-30 mg iron/g dry wt และภาวะที่เกิดร่วมที่มีผลต่อตับ ได้แก่ ภาวะตับอักเสบที่เกิดตามมาจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ จากการรักษาที่ให้เลือดเป็นระยะๆ รวมถึงตับอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ เช่น alcohol ซึ่งภาวะตับอักเสบนี้ช่วยทำให้เหล็กสะสมในตับเพิ่มขึ้น ละทำให้เกิด fibrosis ได้ง่ายขึ้นที่ระดับเหล็กสะสมที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีตับอักเสบ

แต่ต่อมาในยุคที่มีการนำ erythropoietin มาใช้รักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ทำให้โอกาสเกิดภาวะเหล็กเกินสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆลดลง เนื่องจากกลไกต่างๆคือ erythropoietin จะกระตุ้นการสร้าง และการแสดงตัวของ transferrin receptors ที่ผิวของเซลล์ โดยกระตุ้น iron regulatory protein-1 (IRP-1) ซึ่ง IRP-1 นี้จะทำให้ messenger RNA ที่สร้าง transferrin receptor มีความคงตัวและสร้าง receptor ได้เพิ่มขึ้น[58] ทำให้เซลล์ที่สร้างเม็ดเลือดแดงสามารถนำเหล็กเข้าไปใช้ได้มากขึ้น ทำให้เหล็กไม่ไปสะสมในเนื้อเยื่ออื่น พบว่าระดับ serum ferritin levels ลดลงทันทีหลังเมื่อมีการให้ erythropoietin ดังกล่าวจะมีการเคลื่อนย้ายของเหล็กจากตำแหน่งที่มีการเก็บสะสมเพื่อไปใช้สร้าง hemoglobin ดังนั้นการสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆก็จะไม่สร้างปัญหาต่อไปด้วย ยิ่งกว่านั้นในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดยังมีการสูญเสียเหล็กจากร่างกายไปกับเลือดที่เสียจากร่างกายระหว่างขบวนการฟอกเลือดด้วย ดังนั้นในยุคที่เริ่มมีการใช้ erythropoietin นั้น การรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยทำได้ผลด้วยการถ่ายเลือดออก ร่วมกับการให้ erythropoietin ปริมาณสูง

ในปัจจุบันมีการใช้ erythropoietin กันอย่างแพร่หลายแล้ว อุบัติการณ์การเกิดภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยฟอกเลือดจึงพบน้อยลงมาก แต่ยังมีภาวะบางอย่างทำให้เกิดได้ เช่นภาวะที่ยังต้องการการให้เลือดอยู่ เนื่องจากให้ erythropoietin แล้วภาวะซีดไม่ดีขึ้น และภาวะที่มี hemochromatosis gene

Coronary artery disease and myocardial infarction

บทบาทของภาวะเหล็กสะสมในร่างกายกับโอกาสเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจ มีข้อมูลจากการศึกษาหลายการศึกษาทั้งในประชากรทั่วไปและในโรคไตวายที่ฟอกเลือด เริ่มต้นจาก Sullivan[92]

ตั้งทฤษฎีที่กล่าวถึงเหล็กเป็นเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดหัวใจโคโรนารี เรียก Iron hypothesis ได้จากข้อมูลจากทางระบาดวิทยาที่ไปในแนวทางเดียวกันระหว่างปริมาณเหล็กในร่างกาย และอุบัติการณ์ของโรคเส้นเลือดหัวใจโคโรนารี กล่าวคือ พบว่าเหล็กที่สะสมในร่างกายในผู้ชายจะเพิ่มขึ้นตามอายุ ส่วนในผู้หญิงจะเริ่มเพิ่มขึ้นเมื่ออยู่ในระยะหมดประจำเดือน ซึ่งสอดคล้องกับอุบัติการณ์ของโรคเส้นเลือดหัวใจโคโรนารี ซึ่งสาเหตุอาจเกี่ยวกับภาวะออกซิเดชั่นจากเหล็กที่มากกว่ามีผลต่อ oxidation ของ LDL cholesterol ที่มากกว่า

- มีการศึกษาที่สนับสนุนทฤษฎีดังกล่าว เป็นการศึกษาใน Finland[93] พบว่าโอกาสเสี่ยงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าถ้า ferritin level > 200 ng/ml โดยไม่ขึ้นกับระดับของ LDL cholesterol
- มีการศึกษาที่พบว่า ในผู้ป่วยที่มี ferritin > 200 ng/ml เมื่อรักษาด้วยการ phlebotomy (เอาเลือดออกบางส่วน) พบว่าระดับ TBAR ลดลง[94] TBAR เป็น marker ตัวหนึ่งของภาวะออกซิเดชั่น ซึ่งอาจคิดต่อไปได้ว่าถ้า oxidation ลดลงอาจลด oxidization LDL และอาจลดภาวะโรคหัวใจได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาตามไปขนาดนั้น

แต่การศึกษาอื่นๆที่ตามมากลับไม่สนับสนุนทฤษฎีดังกล่าว

- ใน NHANES I Study[95] พบว่า ยิ่งบริโภคเหล็กมากขึ้นกลับลดโอกาสเสี่ยงต่อโค CAD และอัตราตายจากโรคหัวใจและจากสาเหตุอื่นๆสัมพันธ์กับระดับเหล็กที่ต่ำ
- อีกการศึกษา โดย Nurko and Young[96] ศึกษาผู้ป่วย 2021 ราย ในช่วง 2 ปี ใน USRDS Mortality Morbidity study พบว่าอัตราตายไม่ขึ้นกับระดับ ferritin

ดังนั้นจากข้อมูลที่ขัดกัน จึงยังสรุปไม่ได้ชัดนักในผู้ป่วยที่ไม่ใช่จากโรคไต ระหว่างระดับเหล็กในร่างกาย กับภาวะโรคหัวใจ ต้องรอการศึกษาที่เป็น clinical trial ในอนาคต

อย่างไรก็ตามข้อมูลข้างต้น เป็นการศึกษาในผู้ป่วยไม่ใช่ไตวาย จึงยังไม่สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังได้ มีข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่สนับสนุนความสัมพันธ์นี้ โดยสองการศึกษาแรกพบว่า โอกาสเสี่ยงต่อ cardiac death เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการให้เหล็ก Iron dextran หลายๆครั้งในช่วง 5-6 เดือนที่ผ่านมา

- Collin และคณะ[12] พบว่าอัตราเสี่ยงของ cardiac death ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่ได้รับ iron dextran 1.7 g ในช่วง 3-6 เดือน เป็น 1.11 เท่าของคนที่ไม่ได้รับเหล็กในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา
- Besarab และคณะ[13] ทำ post hoc analysis ในการศึกษา Normal Hematocrit Trial แล้วพบคล้ายกันคือ ในกลุ่มที่มีระดับ Hct ปกติซึ่งมีอัตราตายมากกว่ากลุ่มที่ Hct ต่ำกว่านั้น ถ้ามาแยกกลุ่มย่อยดูพบว่า กลุ่มที่ได้รับ iron dextran ปริมาณรวม 372 mg หรือมากกว่า ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมามีอัตราตายมากกว่า
- Kalantar-Zadeh และ Don[97] พบว่า ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย การพบระดับ ferritin level ที่มากกว่า 600 ng/ml เพิ่ม morbidity โดยแสดงจาก ระยะเวลาที่ต้องนอนโรงพยาบาลนานกว่า

โดยสรุปจากหลักฐานที่มีพบว่า ถ้าระดับ ferritin อยู่ในระดับปกติตามคำแนะนำ NKF-DOQI จะไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงของ cardiovascular

Infection

ภาวะเหล็กเกินอาจมีบทบาทต่อภาวการณ์ติดเชื้อในร่างกาย เนื่องจากเชื้อโรคทั่วไปก็ต้องการเหล็กในการดำรงชีวิต โดยเชื้อโรคที่มีการใช้เหล็กก็มีกลไกในการนำเหล็กเข้าเซลล์โดยไม่ให้เกิดการทำปฏิกิริยาระหว่างเหล็กอิสระกับ free radical เช่นเดียวกับเซลล์มนุษย์ แต่ถ้าเหล็กอยู่ในร่างกายมนุษย์โดยอยู่ในรูปที่เก็บสะสมที่ไม่มากเกินไป และไม่มีเหล็กอิสระจะไม่มีผลต่อความรุนแรงของเชื้อโรค และจะไม่มีผลต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาวในการฆ่าเชื้อโรค ดังนั้นการสะสมที่มากเกินอาจมีการปล่อยเหล็กอิสระออกมาบ้าง ซึ่งอาจจะมีผลต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาวได้

หลักฐานในภาวะ hereditary hemochromatosis ที่มีภาวะเหล็กสะสมเกินร่างกายเอง ยังไม่พบหลักฐานว่าเพิ่มโอกาสติดเชื้อทั่วไปมากกว่าปกติ ยกเว้นตัวเดียวคือ Yersinia แต่พบว่าประมาณร้อยละ 12 ของผู้ป่วย idiopathic hemochromatosis เสียชีวิตจากปอดติดเชื้อ โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นมากมีอวัยวะเสียหน้าที่หลายอวัยวะ ในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะที่มีเหล็กเกินมากจะเพิ่มความรุนแรงของเชื้อโรคที่เข้าในร่างกาย แต่ภาวะดังกล่าวในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก

โอกาสติดเชื้อในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่มีการทำงานของเม็ดเลือดขาว neutrophil ผิดปกติไปนั้น มีสาเหตุปัจจัยหลายอย่าง เช่น ภาวะ uremia, การขาดสารอาหาร, การมี calciumในเซลล์เพิ่มขึ้น การฟอกเลือด แต่ความเกี่ยวข้องกับภาวะเหล็กเกินก็มีผู้รายงานไว้เช่นกัน โดยมีรายงานที่พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดกลุ่มที่มีเหล็กเกินในร่างกายสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิน มีการศึกษานอกร่างกายทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ปอกเลือด และในประชากรปกติถึงการทำงานของเม็ดเลือดในการเกินเชื้อโรค (phagocytosis) พบว่าเหล็กสามารถกดขบสนการดังกล่าวได้ซึ่งอาจเป็นคำอธิบายถึงปัจจัยของภาวะเหล็กเกินในการเพิ่มโอกาสติดเชื้อในผู้ป่วยไตวานที่ฟอกเลือดได้

Patruta และคณะ[98] รายงานพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะ functional iron deficiency หลังจากได้เหล็กในการรักษา มีการทำงานของเม็ดเลือด neutrophil แย่กว่ากลุ่มควบคุม โดยข้อมูลพบว่าในกลุ่มที่ functional iron deficiency มีค่าเฉลี่ย Tsat 16.5% ในขณะที่ค่าเฉลี่ย ferritin 911 ng/ml บ่งว่าเหล็กในร่างกายมากในขณะที่การนำออกไปในกระแสเลือดไม่ได้ ส่วนในกลุ่มควบคุมที่เป็นคนปกติมีค่า Tsat 19.5% ในการศึกษาพบว่า phagocytosis ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือดน้อยกว่า โดยพบว่า เม็ดเลือดขาว PMN จากผู้ป่วยกินเชื้อโรคเพียง 80% ของเชื้อโรค ในขณะที่กลุ่มควบคุมกิน 90% และการฆ่าเชื้อที่กินเข้าไปในเซลล์ของ PMN ในกลุ่มผู้ป่วยเพียง 50-52% ในกลุ่มที่ ferritin>650 ng/ml ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบ 70% ซึ่งข้อมูลในเรื่องการทำงานของเม็ดเลือดขาวที่ลดลงนี้เกิดในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ไตวายเรื้อรังแต่มีภาวะเหล็กเกิน ดังนั้นจากการศึกษาข้างต้นภายนอกร่างกายพบว่า ที่ระดับ ferritin level > 650 ng/ml มีผลต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาว แต่ความสำคัญของภาวะนี้ในร่างกาย และมีผลต่ออาการทางคลินิกหรือไม่ยังคงเป็นปริศนาอยู่

Collin และคณะ[12] ได้รายงานเกี่ยวกับเรื่องผลเสียจากการให้เหล็กไว้หลายรายงาน โดยในรายงานแรกเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยจาก Medicare ในช่วง 6 เดือนที่ศึกษาในปีค.ศ. 1994

จำนวน 33,120 ราย พบว่าการให้เหล็กปริมาณต่ำบ่อยๆ สัมพันธ์กับการเพิ่มของการตายจากการติดเชื้อสูงกว่าที่ไม่ให้ 35% แต่การใช้ปริมาณสูงกลับไม่มีความสัมพันธ์ แต่จากรายงานไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดของปริมาณยาเหล็กที่ใช้ และตารางการให้ ซึ่งต่อมาผู้รายงานกลุ่มเดิมคือ Collin และคณะได้รางวานในรายละเอียดในอีกรายงานที่ศึกษาแบบ cohort ช่วง 1994-1995 รวมเวลา 6 เดือน ประชากรที่ศึกษา 309,219 ราย โดยไม่รวมผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อทางสายที่ใส่ในเส้นเลือดใหญ่ โดยในการศึกษานี้แบ่งความถี่ และปริมาณ vial ของเหล็กที่ให้เป็น 12 ขั้น และมีกลุ่มอ้างอิงคือผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเหล็กในช่วง 6 เดือน พบว่าอัตราเสี่ยงของการตายจากการติดเชื้อกลุ่มที่ได้รับเหล็กปริมาณสูงและความถี่สูง (>17vial over 3-6 mo) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ให้เหล็ก 1.14-1.20 เท่า แต่เมื่อดูอัตราตายจากสาเหตุอื่นก็พบว่าเพิ่มขึ้นเช่นกัน และอัตราเสี่ยงจากการต้องนอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องการติดเชื้อในกระแสโลหิตเป็น 1.13 เท่า แต่อย่างไรก็ตามจากทั้ง 2 รายงานก็ยังบอกไม่ได้ชัดเจนนักว่าการให้เหล็กมีผล เนื่องจากไม่มีข้อมูลรายงานถึงผลเลือดเกี่ยวกับเหล็กที่สำคัญในผู้ป่วยคือ Tsat, ferritin และ Hct จึงไม่ทราบได้ว่ากลุ่มที่ต้องให้เหล็กปริมาณมากนี้เป็นเพราะมีภาวะร่างกายที่ทรุดโทรมกว่าหรือไม่ ค่าเลือดจึงไม่ขึ้นจึงต้องให้เหล็กมาก ดังนั้นอัตราตายจึงอาจเป็นจากภาวะร่างกายที่ทรุดโทรมของผู้ป่วยก็เป็นไปได้ ซึ่งยังต้องการการศึกษาในอนาคตต่อไป

ข้อมูลจากการศึกษาในยุคที่ยังไม่มีการใช้ erythropoietin นั้นก็ยังสรุปไม่ได้ชัดเจนถึงโอกาสของการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นหรือไม่ ของผู้ป่วยฟอกเลือด เมื่อเทียบกับไม่ฟอก แต่ก็ยังมีปัจจัยอื่นๆที่นอกเหนือจากการให้เหล็กทางเส้นเลือด เช่น การกดภูมิคุ้มกันจากการให้เลือด และการทำงานที่ผิดปกติของ neutrophil จากภาวะซีด

Hoen และคณะ[99] ได้ทำการศึกษาเช่นกัน พบว่าภาวการณ์ติดเชื้อในผู้ป่วยฟอกเลือด 40% เกี่ยวข้องกับชนิดของ vascular access และพบว่าปัจจัยที่คาดหวังการติดเชื้อที่สูงที่สุดคือ การมีสายที่ใส่ในเส้นเลือดใหญ่อยู่ (central venous catheter) พบว่า Odd ratio 31 เมื่อเทียบกับ native fistulas รองลงมาคือปัจจัยเรื่อง ประวัติการติดเชื้อไวรัสก้อนหน้านี้ (OR 3.9) ส่วนระดับ ferritin > 500 ng/ml นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงเช่นกันแต่ความสำคัญน้อยกว่า (OR 1.7) แต่ในรายงานนี้ก็ไม่ได้ระบุว่า ระดับferritin นั้นเป็นเวลาเดียวกับที่เกิดการติดเชื้อหรือไม่ รวมถึงไม่ได้ควบคุมปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น ความเพียงพอในการฟอกเลือด ชนิดของตัวกรอง เป็นต้น และที่สำคัญในประชากรที่ศึกษา ยังมี 14% ที่ได้รับการรักษาเรื่องซีดด้วย erythropoietin ต่อมาผู้เขียนคนเดียวกันได้รายงานอีกโดยวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่ได้รับ erythropoietin ก็พบว่าภาวะที่มีสายที่ใส่ในเส้นเลือดใหญ่ (central dialysis catheter) และประวัติการเคยเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต (previous episode of bacteremia) ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ส่วนการให้เหล็กทางเส้นเลือด และระดับ serum ferritin ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงเมื่อคำนวณทางสถิติ

9. การให้เหล็กกับการเพิ่มขึ้นของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกาย

เหล็กในรูปอิสระ Fe^{2+} (ferrous iron) สามารถกระตุ้นปฏิกิริยาทำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายได้ตามที่ได้กล่าวไปในตอนต้น ดังนั้นการให้เหล็กทางเส้นเลือดจึงอาจมีผลทำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นได้ ซึ่งภาวะออกซิเดชั่นที่เพิ่มขึ้นนี้ทางทฤษฎีแสดงให้เห็นชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติหลายอย่างในร่างกายดังได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้

- มีรายงานที่พบว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดในรูป iron dextran และ iron gluconate 40-60 mg ในเวลา 15 นาที[100] ทำให้เกิด Iron-induced lipoperoxidation และ reactive oxygen species โดยเหล็กทั้ง 2 รูปแบบข้างต้นทำให้เกิด 4-hydroxinonenal ซึ่งเป็น marker ของ lipid peroxidation เกิดขึ้น 25% ภายใน 2-4 ชั่วโมงหลังจากให้ แต่ในการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม
- Banyai และคณะ[14] ศึกษาพบว่าการให้ iron sucrose 100 mg เข้าทางเส้นเลือดแบบเร็วทำให้เกิดเหล็กในรูปอิสระที่สามารถตรวจได้โดยวิธี bleomycin detectable free iron ภายใน 3 ชั่วโมงหลังจากให้ยา แต่ผู้เขียนรายงานว่าไม่พบภาวะพิษทั้งในแง่เฉียบพลันและระยะยาวเลย
- Parkkinen J. และคณะ[11] ศึกษาผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดจำนวน 12 คน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงในเลือด หลังจากได้ให้ Iron saccharate 100 mg โดยตรวจเลือดก่อน และหลังให้เป็นระยะๆเวลา 210 นาที โดยวัดระดับของเหล็กรวมถึง bleomycin detectable free iron และนำ serum ดังกล่าวไป inoculated กับเชื้อ staphylococcus epidermidis ซึ่งเป็นเชื้อที่จะเจริญเติบโตถ้ามี free iron อยู่ พบว่าสามารถพบ เหล็กในรูปอิสระได้ในผู้ป่วย 7ใน 12 รายหลังให้เหล็ก และserum ดังกล่าวทำให้เชื้อ staphylococcus epidermidis มีการเจริญเติบโตได้
- อีกการศึกษา โดย Roob JM และคณะ[9] ทำการศึกษา randomized cross over โดยแบ่งการศึกษาแต่ละรายเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกให้เหล็กในรูป Iron sucrose ในเวลา 30 นาทีอย่างเดียว และอีกช่วงให้เหล็กแต่ให้วิตามินอี 1200 IU ก่อนให้เหล็ก แล้ววัดค่าเหล็กในกระแสเลือด รวมถึงเหล็กในรูปอิสระ และวัดค่า marker ของ oxidative stress และ antioxidant เป็นช่วงๆ ผลการศึกษาพบว่า การให้เหล็กทางเส้นเลือดก่อให้เกิดเหล็กในรูปอิสระ พร้อมๆกับเกิดภาวะออกซิเดชั่นเพิ่มขึ้นในเวลาเดียวกัน โดยแสดงให้เห็นจากค่า MDA (Malonyldialdehyde) ที่เพิ่มขึ้น และค่า MDA ในกลุ่มที่ได้วิตามินอีก่อนให้เหล็กจะต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้
- Herrera J. และคณะ[10] ศึกษาในผู้ป่วย 9 ราย ในการให้ Iron saccharate ทางเส้นเลือด และวัดค่าออกซิเดชั่น พบว่าการให้เหล็ก หรือ rhuEPO ทำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นเพิ่มขึ้นในร่างกาย โดยวัดได้จาก PlasmaMDA ที่เพิ่มขึ้น และ GSH ซึ่งเป็น antioxidant กับค่า Catalase ซึ่งเป็น antioxidative enzyme ลดลง แต่ผลนี้จะลดลงถ้าผู้ป่วยได้ oral melatonin กินก่อน
- Tilman Drueke และคณะ[101] ศึกษาแบบ cohort study ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดจำนวน 79 ราย เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างค่า common carotid artery intima-media thickness (CCA-IMT) ได้จากการทำ B-mode ultrasonography ซึ่งเป็น markerของ early

atherosclerosis กับ ระดับ AOPP ซึ่งเป็น markers of protein oxidation และ ปริมาณเหล็กที่ให้ทางเส้นเลือดในช่วงเวลา1ปี พบว่า ระดับของ AOPP มีความสำพันธ์ไปในทางเดียวกันกับระดับ ferritin และ ปริมาณเหล็กที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงเวลา1ปีก่อนหน้านี้ และพบความสัมพันธ์ระหว่าง CCA-IMT กับ ระดับ AOPP และถ้าดูเฉพาะกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปีพบว่า CCA-IMT นั้นมีความสัมพันธ์กับปริมาณเหล็กที่ให้ทางเส้นเลือดในช่วงเวลา1ปีด้วย

- David Tovbin และคณะ[102] ศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดจำนวน 19 ราย โดยผู้ป่วยดังกล่าวมีความจำเป็นต้องได้รับ IV Iron เนื่องจากมีค่า TSAT <20% หรือ Serum ferritin < 100 ng/mL โดยนำผู้ป่วยดังกล่าวมาให้เหล็กในรูป Iron sucrose drip 1 hour และวัดค่าของ plasma AOPP, dityrosine และ ค่า thiol-group ซึ่งเป็น ซึ่งเป็น markers of protein oxidation และ วัดค่า total antioxidant capacity (TEAC) ผลที่ได้จากการศึกษา พบว่า ภายหลังการให้ IV Iron ทำให้ค่าของ AOPP เพิ่มขึ้น 37% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อระดับของ thiol, TEAC, dityrosine ซึ่งสรุปได้ว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ protein oxidationโดยแสดงโดย marker ที่มีความไวอย่าง AOPP

แต่มีการศึกษาที่ค้านเช่นกัน

- Sunder-Plassmann and Horl[83] ศึกษาถึงความปลอดภัยของการให้ iron saccharate ในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกเลือด พบว่าการให้ iron saccharate ขนาด 10-100 mg push in 1 minute ไม่ก่อให้เกิดภาวะ oversaturation of transferrin ถ้าผู้ป่วยมีค่า transferrin ในร่างกายมากกว่า 180 mg/dl ซึ่งถ้าไม่มีเหล็กที่เกินในรูปอิสระ โอกาสที่จะเกิดภาวะ oxidative stress ก็น้อยลงด้วย
- การศึกษาในแง่ระยะยาวในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด[24] พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีระดับ Oxidative marker สูงกว่าปกติ (MDA, advanced oxidation protein product, carbonyl content) ในขณะที่ระดับของ intrinsic antioxidant (Vitamin C, E) ลดลง และพบว่าการให้การรักษาระยะยาวด้วย epoeitin ร่วมกับการให้เหล็กทางเส้นเลือด ไม่ทำให้ระดับของ marker เหล่านี้เปลี่ยนแปลงทั่งที่ระดับ ferritin มีความต่างกัน
- Delmas-Beauvieux และคณะ[103] พบว่าการรักษาภาวะซีดด้วยการให้ epoietin ร่วมกับการให้เหล็กไม่พบว่ามี RbcMDA เพิ่มขึ้น เพิ่มเฉพาะกรณีที่ให้เหล็กอย่างเดียว

โดยสรุปจากหลักฐานที่มีในปัจจุบันพบว่าพอจะสรุปได้ว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดมีโอกาสเสี่ยงบ้างจากภาวะออกซิเดชั่นที่เพิ่มขึ้นในระยะเฉียบพลัน เมื่อให้การรักษาภาวะซีดโดยใช้เหล็กอย่างเดียว แต่ถ้าใช้ในระยะยาวและร่วมกับ epoietin ไม่พบว่ามี oxidative stress เพิ่มขึ้น

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

1. ประชากร และตัวอย่าง

1.1 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) คือ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ ในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง (Sample Population) คือ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ตัวอย่าง (Sample) คือ ประชากรตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์คัดเลือก

1.1.1 กฎเกณฑ์ในการเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ผู้ป่วยได้รับ IV Iron ในช่วง Maintenance phase มา > 1 เดือน
3. Serum ferritin > 100 ng/ml และ TSAT > 20 %

1.1.2 กฎเกณฑ์ในการ8คัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยมีเหตุที่ต้องเลิกทำการฟอกเลือด
2. ผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยที่จะมีผลต่อภาวะ Oxidative stress ได้แก่ ภาวะติดเชื้อ และ ภาวะการอักเสบในร่างกาย ที่มีค่า CRP สูงกว่าค่าปกติ
3. Serum ferritin < 100 ng/ml หรือ TSAT < 20 %
4. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้ารับการศึกษา

1.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

การสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (Simple random sampling) จากประชากรที่ใช้ในการศึกษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในลักษณะนี้ มีที่ใกล้เคียงคือการให้ Vitamin E ในการให้ร่วมกับ IV Iron เทียบกับไม่ให้ พบว่าต่างกัน ซึ่งผลการศึกษานั้น วัดค่าพื้นที่ใต้กราฟของค่า PlasmaMDA:Cholesterol ที่นาทีที่ 0-180 ระหว่างกลุ่มที่ให้เหล็กอย่างเดียว กับกลุ่มที่ให้เหล็กร่วมกับ Vitamin E โดยใช้สถิติ Paired t-test ได้ผลค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของสองกลุ่ม(+/- S.D.) = -10.27 (+/- 14.79) umol/mmol x min

แทนค่าในสูตร $\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2\sigma^2}{d^2}$ โดย α=0.05, β=0.10

$$n = \frac{(1.96+1.28)^2(14.79)^2}{(-10.27)^2} = 21.77 = 22$$

ดังนั้น n = 22 คน

2. วิธีการศึกษา

ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละรายในระหว่างทำการฟอกเลือด 3 ครั้งในเวลา 3 สัปดาห์ โดยในครั้งแรกทำการฟอกเลือดโดยให้เหล็กด้วยวิธีให้อย่างเร็วในเวลา 5 นาที หรือวิธีให้อย่างช้าโดยผสมกับน้ำเกลือให้ในเวลา 1 ชั่วโมง การเลือกวิธีการให้เหล็กในการเริ่มการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละคนเป็นไปโดยการสุ่มอย่างง่าย (simple randomization) และการให้เหล็กทั้งสองวิธีเริ่มให้เมื่อทำการฟอกเลือดไปได้ 5 นาที ส่วนครั้งที่สองในอีกหนึ่งสัปดาห์ ทำการฟอกเลือดโดยไม่ได้ให้เหล็กเพื่อเป็นกลุ่มควบคุม และในครั้งที่สามในอีกหนึ่งสัปดาห์ทำการฟอกเลือดโดยให้เหล็กด้วยอีกวิธีหนึ่ง

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรอิสระ

- การให้ IV Iron ด้วยวิธีที่ต่างกัน 2 วิธี ได้แก่ แบบเร็วใน5นาที และแบบช้าใน1ชั่วโมง

ตัวแปรตาม

- ตัวแทนของภาวะ Oxidative Stress ที่เปลี่ยนแปลงในช่วงที่ทำการฟอกเลือด ได้แก่การวัดค่า MDA ในเม็ดเลือดแดง และ ในพลาสมา
- ตัวแทนของภาวะ Antioxidation ที่เปลี่ยนแปลงในช่วงที่ทำการฟอกเลือด ได้แก่การวัดค่า Total antioxidant capacity ในพลาสมา
- การเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายหลังการให้ IV Iron โดยวัด Serum Iron, UIBC, TSAT

ตัวแปรที่ควบคุม

- ภาวะที่จะมีผลต่อ Oxidative stress อื่น ๆ ได้แก่

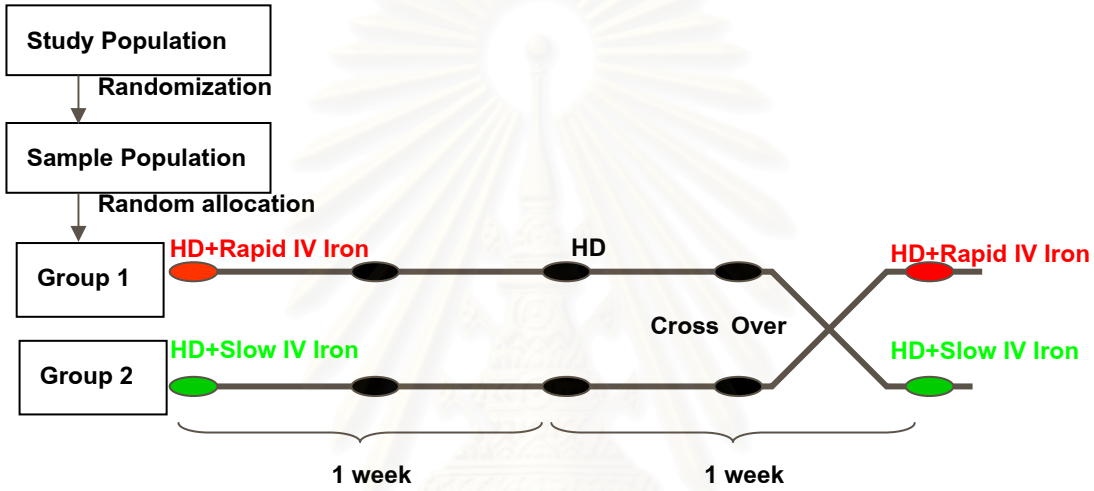
  Inflammation : วัดค่า CRP

  Membrane Type : ใช้ Membrane ชนิดเดียวกันในทุกกลุ่มที่ศึกษา

  ยาอื่น ๆ

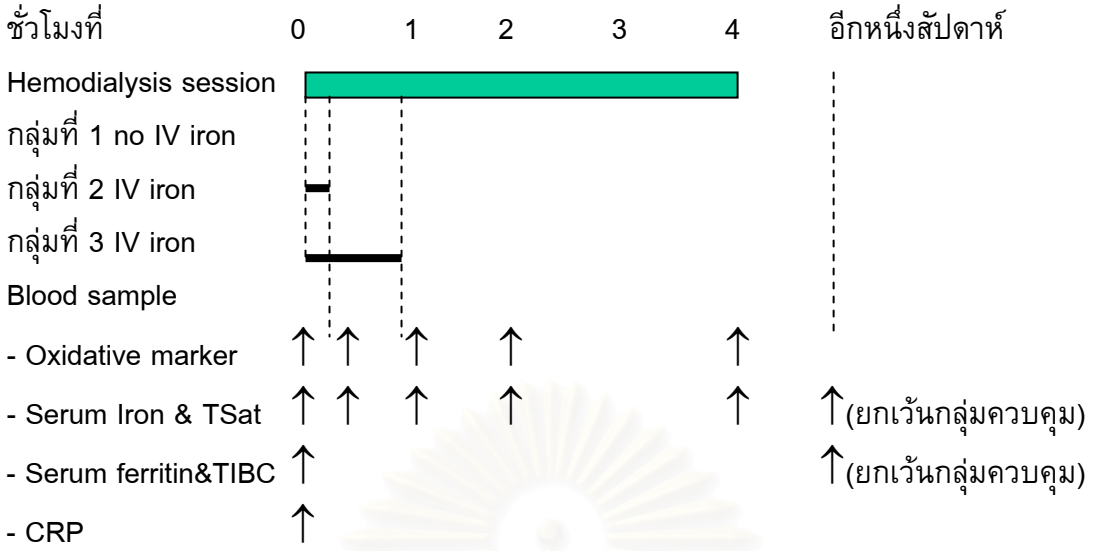
- เครื่องมือวัด

  วัดค่าต่าง ๆ โดยใช้วิธีทางชีวเคมี



การเก็บข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐานได้จากประวัติจากแฟ้มผู้ป่วย ข้อมูลผลการตรวจเลือดพื้นฐาน และขนาดยา erythropoietin ได้จากแฟ้มผู้ป่วย
- การเก็บตัวอย่างเลือดเป็นช่วง ๆ ตลอดการทำการฟอกเลือด 4 ชั่งโมง ทั้งสามกลุ่ม ที่เวลา 0,20,75 นาที 2 , 4 ชั่วโมง นับจากเริ่มฟอกเลือดเพื่อนำไปตรวจหาตัวแปลตาม ได้แก่ Iron profile (Ferritin,Serum Iron,UIBC level รวมถึงนำมาคำนวณเพื่อได้ค่า TIBC และ Transferrin saturation), Oxidative marker ของ lipid peroxidation (Malonyldialdehyde level ใน plasma และ Rbc), Antioxidative marker (Total antioxidant) เพื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์



การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจวัดค่า Oxidative stress marker โดย ห้องปฏิบัติการภาควิชาชีวเคมี

1.1 **Malonyldialdehyde (MDA)** โดยวิธี thiobarbituric acid (TBA) colorimetric assay of hydroperoxides ตามวิธีที่ได้มีการรายงานไว้[104] โดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารตัวอย่าง (plasma ที่แยกโปรตีนออกแล้ว หรือ เม็ดเลือดแดงที่ถูก lysis แล้ว) 0.5 ml กับ20% trichloroacetic acid in 0.6 N hydrochloric acid 0.5 ml, 10 mM $FeCl_3$ 50 μl, 10 mM bytylated hydroxytoluene 50 μl และ 0.53% TBA 1.0 ml จากนั้นให้ความร้อนใน stream bath เป็นเวลา 30 นาที แล้วต่อด้วยความเย็นในน้ำเย็น ก่อนไปปั่นที่ 6500 g 10 นาที นำส่วน supernatant ไปอ่านค่าโดยเครื่อง spectrophotometer ที่ 532 nm โดยเทียบกับ standard sample ที่ประกอบด้วย 1,1,3,3-tetraethoxypropane

1.2 **Total Antioxidant Capacity** โดยวิธี วัดค่า absorbance ที่ลดลงของ radical of 2,2azinobis 3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid ($ABTS^+$) เมื่อถูกเมื่อรวมกับplasmaตัวอย่างที่มี antioxidant อยู่ โดยเครื่อง spectrophotometer ที่ 734 nm สาร $ABTS^+$ สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง ABTS กับ ferrylmyoglobin เมื่อถูกกระตุ้นโดย hydrogenperoxide โดยค่าที่รายงานจะเทียบเคียงกับสาร Trolox (an analog of vitamin E) หน่วย mmol/L[105]

2. การตรวจวัด Iron Profile

2.1 **Serum Ferritin** ใช้ monoclonal mouse antibodies ทำปฏิกิริยาแล้ววัด โดใช้เครื่องวัดอัตโนมัติ Elecsys System 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170

2.2 **Serum Iron :** วิธี FerroZine โดยใช้เครื่องวัดอัตโนมัติ Roche/Hitachi analyzer(s)

หลักการตรวจ : colorimetric assay

- เติมสาร R1 (buffer/detergent) ในสารตัวอย่าง
- เติมสาร R2 (ascorbate/FerroZine) จากนั้นจะเกิดปฏิกิริยา:

Transferrin-Fe-complex ---pH<2.0-----> spotransferrin + Fe^{3+}

Fe^{3+} ---ascorbate--> Fe^{2+}

FerroZine + Fe^{2+} ----------> colored complex

หมายเหตุ R1 = Citric acid 200 mmol/l; thiourea 115 mmol/l; detergent

R2 = Sodium ascorbate 150 mmol/l; Ferrozine 6 mmol/l; preservative

2.3 **TIBC** คำนวณจาก serum iron + UIBC

UIBC :ใช้เครื่องวัดอัตโนมัติ Roche/Hitachi analyzer(s)

หลักการตรวจ :

- เติม สาร alkaline buffer/reductant solution ที่มีเหล็กปริมาณมากที่ทราบปริมาณอยู่เพื่อจับกับ iron binding protein ให้เต็ม 100 %
- ตรวจหา iron ส่วนเกินโดยวิธี FerroZine
- UIBC ได้จากการนำค่าเหล็กที่วัดได้ลบกับปริมาณเหล็กที่เติมไปทั้งหมด

Fe^{2+} + Transferrin ---alkaline buffer---> Transferrin-Fe_2^{3+} + Fe^{2+}(excess)

Fe^{2+} + 3 FerroZine ----------> Fe $(FerroZine)_3^{2+}$

2.4 **TSAT** คำนวณจาก serum iron / TIBC

การนำเสนอ และการวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย แสดงในรูป mean ±SD
- ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม แสดงในรูป mean ±SD และทดสอบสมมติฐานระหว่างกลุ่มที่ให้เหล็กแบบเร็ว และแบบช้าโดยใช้สถิติ pair t-test โดยค่าที่นำมาวิเคราะห์ระหว่างกลุ่ม ได้แก่ ระดับเหล็ก และ oxidative stress marker ก่อนเริ่มการศึกษา, พื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve ;AUC)ของระดับ oxidative stress marker และระหว่างการฟอกเลือดนาทีที่ 0-240 AUCของระดับ oxidative stress marker ที่เปลี่ยนจากค่าเริ่มต้นระหว่างการฟอกเลือด

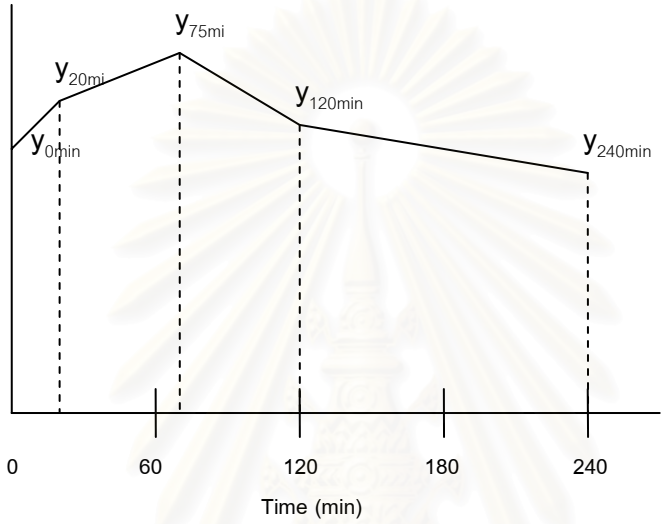
พื้นที่ใต้กราฟระหว่างการฟอกเลือดนาทีที่ 0-240 (area under the curve ;$AUC_{0\text{-}240min}$) สามารถหาได้โดยนำค่าระดับของ oxidative marker นั้นมาสร้างกราฟระหว่างเวลาที่ฟอกเลือด 0-240 นาที(แกน X)กับระดับของสารนั้น(แกน Y) จากนั้นคำนวณโดยใช้กฎสี่เหลี่ยมคางหมู ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

1. ลากเส้นตรงเชื่อมต่อระดับของ oxidative marker แต่ละจุดเพื่อสร้างเส้นต่อเนื่อง
2. แบ่งพื้นที่ใต้เส้นกราฟตรงตำแหน่งค่าแต่ละค่าให้เป็นรูปสี่เหลี่ยมคางหมูหลายๆรูป

3. คำนวณหาพื้นที่ของสี่เหลี่ยมคางหมูแต่ละรูป
4. นำพื้นที่ทั้งหมดมารวมกัน (รูปที่ 10)

$$AUC_{0\text{-}240min} = AUC_{0\text{-}20min} + AUC_{20\text{-}75min} + AUC_{75\text{-}120min} + AUC_{120\text{-}240min}$$

$$= 20x(y_{0min}+y_{20min})/2 + 55x(y_{20min}+y_{75min})/2 + 45x(y_{75min}+y_{120min})/2 + 120x(y_{120min}+y_{240min})/2$$



รูปที่ 10 การหา AUC โดยใช้วิธีกฎสี่เหลี่ยมคางหมู

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษาและได้ดำเนินการศึกษา มีจำนวน 22 รายตามที่ได้คำนวณจำนวนผู้ป่วยไว้ก่อนหน้า แต่ต้องออกจากการศึกษาโดยไม่สามารถดำเนินการได้เสร็จสิ้นจำนวน 3 ราย โดยระหว่างการศึกษาเกิดภาวะความเจ็บป่วย 1 ราย และขอออกจากโครงการการศึกษา 2 ราย เหลือผู้ป่วยที่ดำเนินการศึกษาจนเสร็จสิ้นทั้งหมด 19 ราย มีข้อมูลพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 6 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 55.9 $\pm$ 17.4 ปี โดยเป็นเพศหญิง 13 รายมากกว่าเพศชายซึ่งมี 6 ราย ทุกรายได้รับ erythropoietin โดยขนาดยาเฉลี่ย 4631.6 $\pm$ 2241.3 unit/wk ระดับความเข้มข้นเลือด (Hct) 36.4 $\pm$ 2.4 % และมีระดับ albumin ซึ่งเป็น marker ตัวหนึ่งของภาวะโภชนาการ 4.1 $\pm$ 0.6 mg/dl

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

อายุ (ปี)	55.9 $\pm$ 17.4
เพศ ชาย : หญิง	6 : 13
ขนาดยา erythropoietin (unit)	4631.6 $\pm$ 2241.3
ความเข้มข้นเลือด (Hct)%	36.4 $\pm$ 2.4
ระดับ Albumin (mg/dl)	4.1 $\pm$ 0.6

2. ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

ในตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของการศึกษาในแต่ละกลุ่มโดยประกอบด้วยสองส่วนใหญ่ๆ คือ

1. ภาวะเหล็กในร่างกาย

พบว่า serum iron, serum ferritin, TSAT ที่เริ่มต้นการศึกษาของกลุ่มศึกษาสองกลุ่มแสดงในตาราง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันโดยใช้ paired t-test ไม่พบความแตกต่างกัน ส่วนค่าในกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กแสดงค่าไว้ในตารางเป็นลักษณะข้อมูลแบบพรรณนา

2. marker ของภาวะ oxidative stress

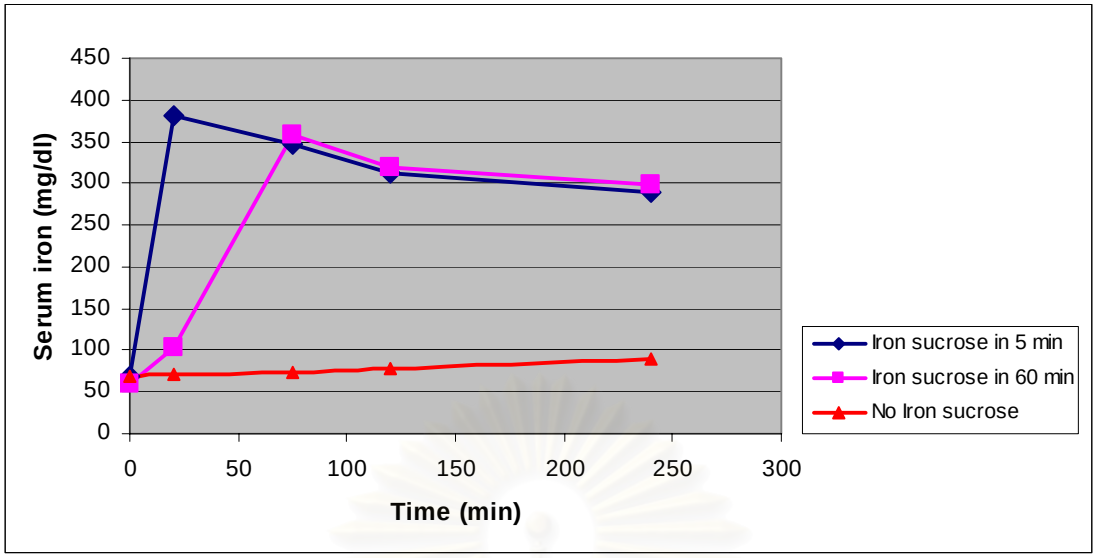
พบว่า marker ของภาวะ prooxidant (Plasma MDA,Rbc MDA) และ antioxidant (Total antioxidant status) ที่เริ่มต้นการศึกษาของกลุ่มศึกษาสองกลุ่มแสดงในตาราง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันโดยใช้ paired t-test ไม่พบความแตกต่างกัน ส่วนค่าในกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กแสดงค่าไว้ในตารางเป็นลักษณะข้อมูลแบบพรรณนาเช่นเดียวกัน

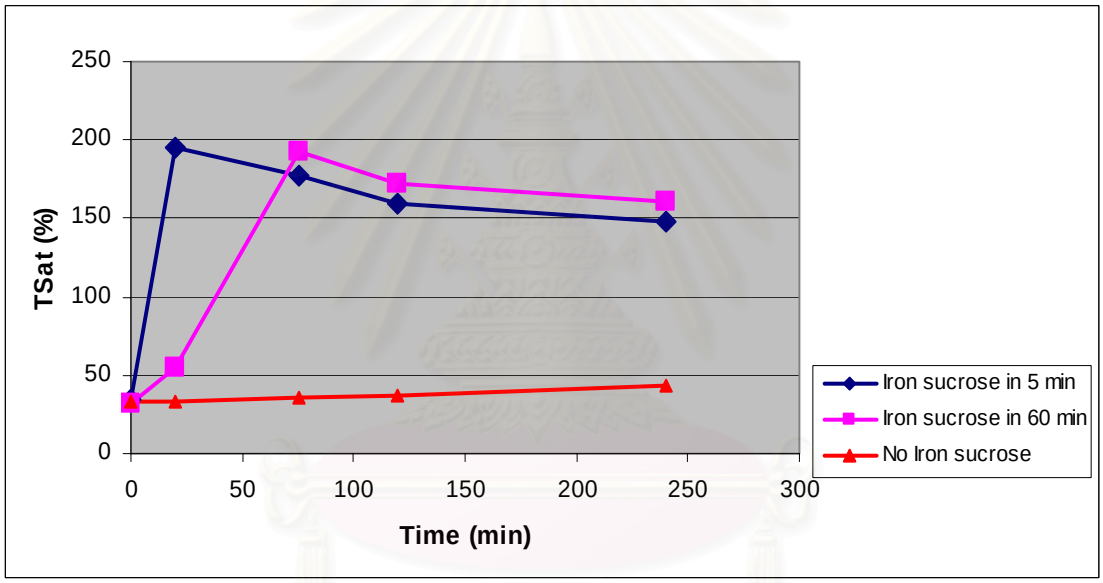
ตารางที่ 7 ตารางแสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

	IV Iron 5 min	IV Iron 60 min	Different	p	no IV Iron
Serum Iron (mg/dl)	68.3 ± 35.6	60.2 ± 24.6	8.1 ± 6.5	0.23	69.9 ± 30.4
Serum Ferritin (ng/ml)	924.7 ± 551.5	903.7 ± 551.5	21.1 ± 67.6	0.76	975.1 ± 678.9
TSat (%)	37.7 ± 21.8	33.2 ± 13.2	4.4 ± 3.3	0.20	37.7 ± 24.3
Plasma MDA (μM)	3.2 ± 1.2	3.6 ± 0.7	-0.3 ± 1.3	0.27	3.2 ± 0.8
Rbc MDA (nM/gHb)	34.2 ± 49.0	36.5 ± 48.6	-2.3 ± 12.8	0.44	39.3 ± 66.9
Total antioxidant (mM)	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.03	0.09 ± 0.25	0.12	1.8 ± 0.3

3. การเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายระหว่างการศึกษา

เมื่อทำการศึกษาและเก็บข้อมูลเป็นระยะเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายหลังจากให้เหล็กด้วยวิธีเร็วและช้า พบว่าหลังการให้เหล็กทั้งสองวิธีทำให้ค่า transferrin saturation เมื่อคำนวณจาก SI/TIBC เกิน 100% ทั้งคู่โดยการให้ในเวลา 5 นาทีจะเกิดเร็วกว่าการให้ในเวลา 1 ชั่วโมงดังแสดงในรูป แต่เมื่อดูค่า unbound iron binding capacity ซึ่งบ่งถึงการมี transferrin เหลือสำหรับการจับ free iron พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะที่ UIBC เป็น 0 ในระหว่างการฟอกเลือดจุดใดจุดหนึ่งของการเก็บตัวอย่างเลือดตรวจซึ่งบ่งทางอ้อมว่ามี free iron อยู่ในร่างกาย ในกลุ่มที่ให้เหล็กทั้งสองวิธีมีอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกัน กล่าวคือในกลุ่มที่ให้เหล็กในเวลา 5 นาที เกิด 11 ใน 19 ราย คิดเป็น 57.9 % ส่วนในกลุ่มที่ให้เหล็กในเวลา 1 ชั่วโมง เกิด 10 ใน 19 ราย คิดเป็น 52.6 % โดยเพศหญิงมีอุบัติการณ์มากกว่าเพศชาย





รูปที่ 11 กราฟบนแสดงระดับของ serum iron (mg/dl) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (นาที), กราฟล่างแสดงระดับของ transferrin saturation (%) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด(นาที)

ตารางที่ 8 ตารางแสดงอุบัติการณ์การเกิดภาวะที่มี UIBC=0 ภายหลังการให้เหล็กในสองกลุ่มที่ศึกษา

	IV Iron 5 min (n=19)		IV Iron 60 min (n=19)	
	ชาย (n=6)	หญิง (n=13)	ชาย (n=6)	หญิง (n=13)
จำนวนผู้ป่วยที่มี UIBC=0	2	9	2	8
อุบัติการณ์แยกตามเพศ	33.3%	69.2%	33.3%	61.5%
อุบัติการณ์รวม	57.9 %		52.6%	

4.การเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายในอีกหนึ่งสัปดาห์ภายหลังการให้เหล็กทั้งสองวิธี

ข้อมูลจากตารางที่ 9 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของค่าเหล็กในร่างกาย1สัปดาห์หลังจากการให้เหล็กแบบเร็ว และแบบช้าเพื่อบอกถึงประสิทธิภาพของการให้ทั้งสองวิธีว่าทำให้ค่า ferritin และ Tsat เพิ่มขึ้นแตกต่างกันหรือไม่ ผลพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการให้เหล็กทั้งสองวิธีต่อการเปลี่ยนแปลงของเหล็กในร่างกายโดยแสดงจาก ค่า p ที่มากกาว่า 0.05 แต่มีค่าการเปลี่ยนแปลงของค่า serum iron ที่พบว่าแตกต่างกันโดยการให้แบบ 5 นาทีมีการเพิ่มขึ้นน้อยกว่า แต่ค่า Absolute ของ serum iron อย่างเดียวเป็นตัวแทนของภาวะเหล็กในร่างกายที่ไม่ดี ควรดูเป็นสัดส่วนกับTIBC ซึ่งก็คือค่า Tsat ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 9 ตารางแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของค่าเหล็กในร่างกาย1สัปดาห์หลังจากการให้เหล็ก

	IV Iron 5 min	IV Iron 60 min	Different	p
Serum iron change after 1wk (%)	1 ± 22.9	19.1 ± 36.2	-20.1 ± 35.8	0.025
Serum ferritin change after 1wk (%)	1.9 ± 29.9	2.0 ± 30.5	3.9 ± 23.2	0.47
TSat change after1 wk (%)	5.9 ± 33.7	7.5 ± 38.0	1.6 ± 47.0	0.88

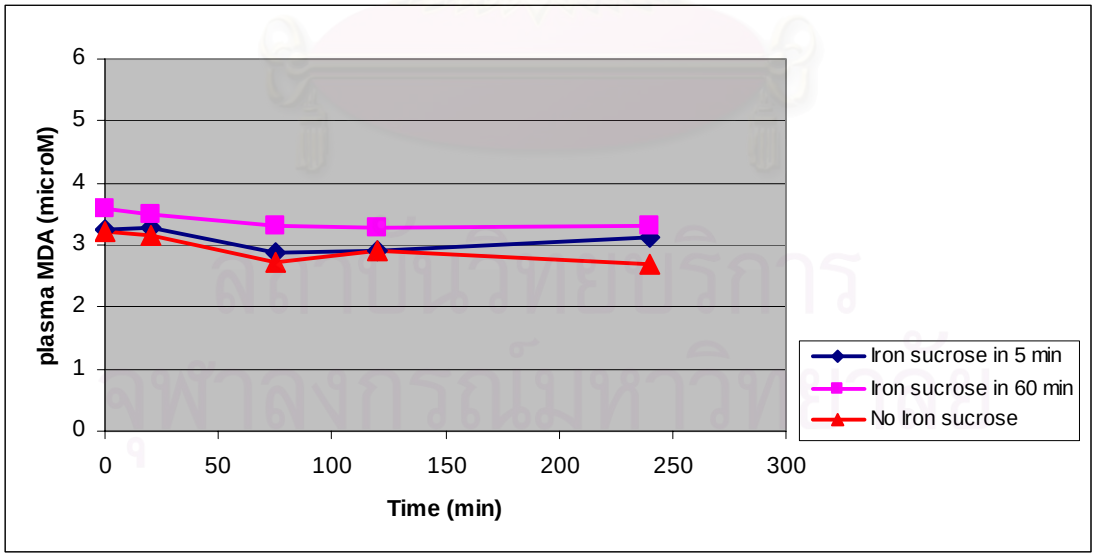
5. การเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายระหว่างการศึกษา

5.1 การเปลี่ยนแปลงของ plasma MDA ในร่างกายระหว่างการศึกษา

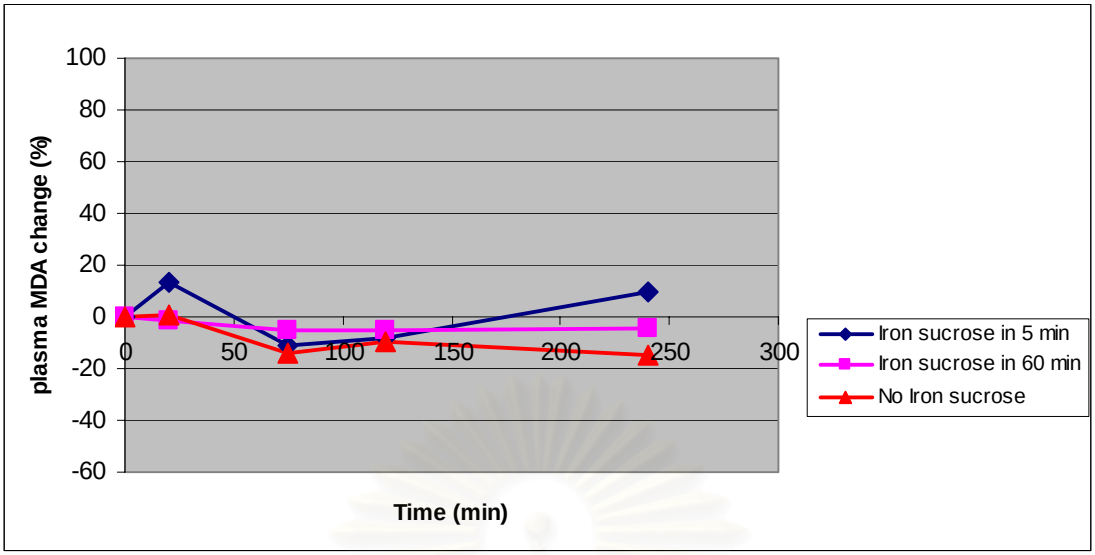
การเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายระหว่างการฟอกเลือด และผลจากการให้เหล็กแบบเร็วและช้า พบว่าภาวะ lipoperoxidation ซึ่งเป็นภาวะprooxidant ต่อไขมันแสดงโดยการเพิ่มขึ้นของ plasma MDA และ Rbc MDA ในส่วนของ plasma MDA นั้นพบว่า พื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการคำนวณระดับของ plasma MDA ที่วัดเป็นระยะ ๆระหว่างการฟอกเลือด($AUC_{0\text{-}240\ min}$) ภายหลังการให้เหล็กในกลุ่มที่ให้แบบเร็ว และช้า พบว่าไม่มีความแตกต่างกันจากการคำนวณทางสถิติ pair t-test ที่ p=0.27 เมื่อนำค่าการเปลี่ยนแปลงของ plasma MDA จากตอนเริ่มการฟอกเลือดเป็นเปอร์เซนต์มาแสดงเป็นกราฟ และคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ($AUC_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกันที่ p=0.71 เมื่อดูในแต่ละกลุ่มรวมถึงกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กด้วย พบว่าค่า plasma MDA มีการเปลี่ยนแปลงไปในแนวโน้มที่ลดลงระหว่างการฟอกเลือดเช่นเดียวกันทั้งสามกลุ่ม โดยมีค่า เฉลี่ย $AUC_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$ เป็นลบ ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายระหว่างการฟอกเลือด

	IV Iron 5 min	IV Iron 60 min	Different	p	no IV Iron
$AUC_{0\text{-}240\ min}$Plasma MDA (μM.min)	726.2 ± 258.6	803.2 ± 174.3	-77 ± 292.9	0.27	687.7 ± 176.0
$AUC_{0\text{-}240\ min}$Rbc MDA (nM.min/gHb)	8377.9 ± 11600.6	9305.0 ± 11839.9	-927.0 ± 3309.3	0.24	10135.0 ± 17362.7
$AUC_{0\text{-}240\ min}$Total antioxidant (mM.min)	352.8 ± 39.9	352.7 ± 42.9	0.02 ± 35.9	1.00	351.3 ± 54.7
$AUC_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$Plasma MDA (%.min)	-135.5 ± 7115.0	-1028.6 ± 6579.2	893.6 ± 10308.6	0.71	-2376.4 ± 3369.4
AUC $_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$Rbc MDA (%.min)	1389.1 ± 4293.9	1729.6 ± 6415.5	-340.6 ± 8408.9	0.86	1929.1 ± 5141.8
AUC $_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$Total antioxidant (%.min)	-5130.2 ± 3129.8	-4306.4 ± 1666.6	-823.8 ± 2491.8	0.17	-4596.9 ± 3418.3



รูปที่ 12 กราฟแสดงระดับของ plasma MDA (μM) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)

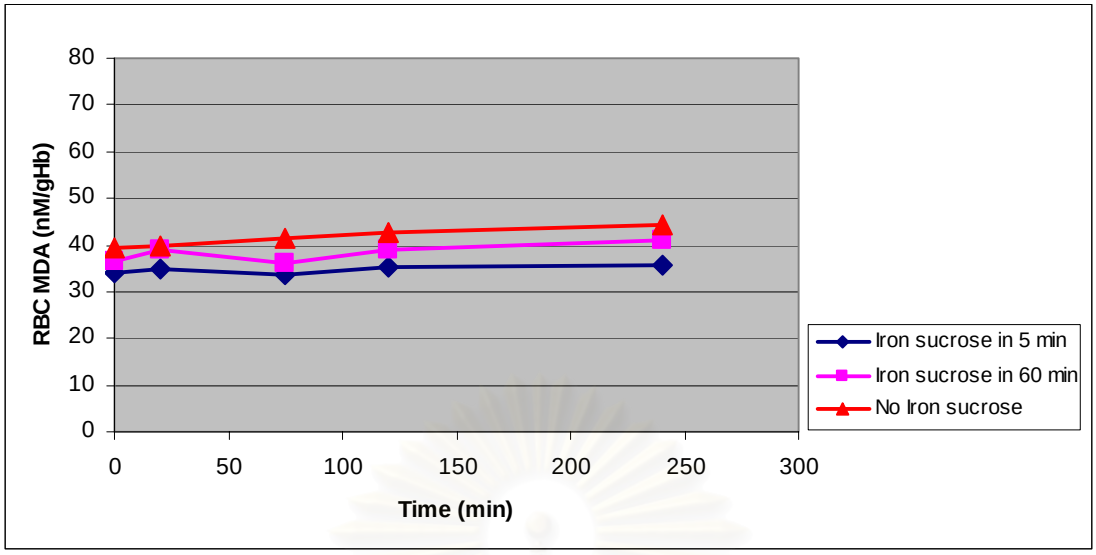


รูปที่ 13 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ plasma MDA (%) เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)

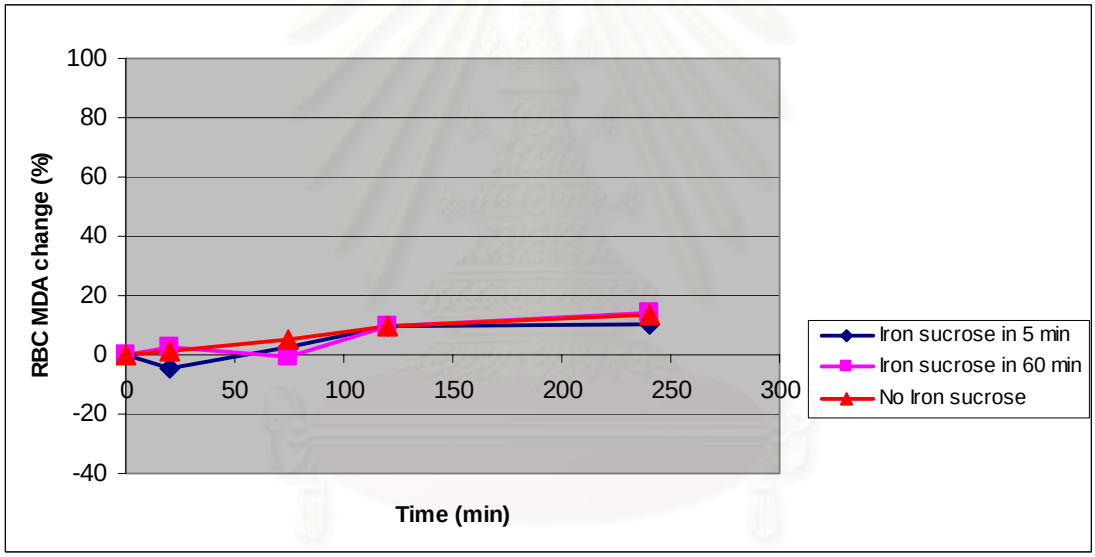
5.2 การเปลี่ยนแปลงของ Rbc MDA ในร่างกายระหว่างการศึกษา

ในส่วนของ Rbc MDA นั้นพบว่า พื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการคำนวณระดับของ plasma MDA ที่วัดเป็นระยะ ๆระหว่างการฟอกเลือด($AUC_{0\text{-}240\ min}$) ภายหลังการให้เหล็กในกลุ่มที่ให้แบบเร็วและช้า พบว่าไม่มีความแตกต่างกันจากการคำนวณทางสถิติ pair t-test ที่ p=0.24 เมื่อนำค่าการเปลี่ยนแปลงของ Rbc MDA จากตอนเริ่มการฟอกเลือดมาแสดงเป็นกราฟ และคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ($AUC_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน(p=0.86) เมื่อดูในแต่ละกลุ่มรวมถึงกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กด้วยพบว่าค่า plasma MDA มีการเปลี่ยนแปลงไปในแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นระหว่างการฟอกเลือดเช่นเดียวกันทั้งสามกลุ่ม โดยมีค่า เฉลี่ย $AUC_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$ เป็นบวก ดังตารางที่ 10

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 14 กราฟแสดงระดับของ Rbc MDA (nM/gHb) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)

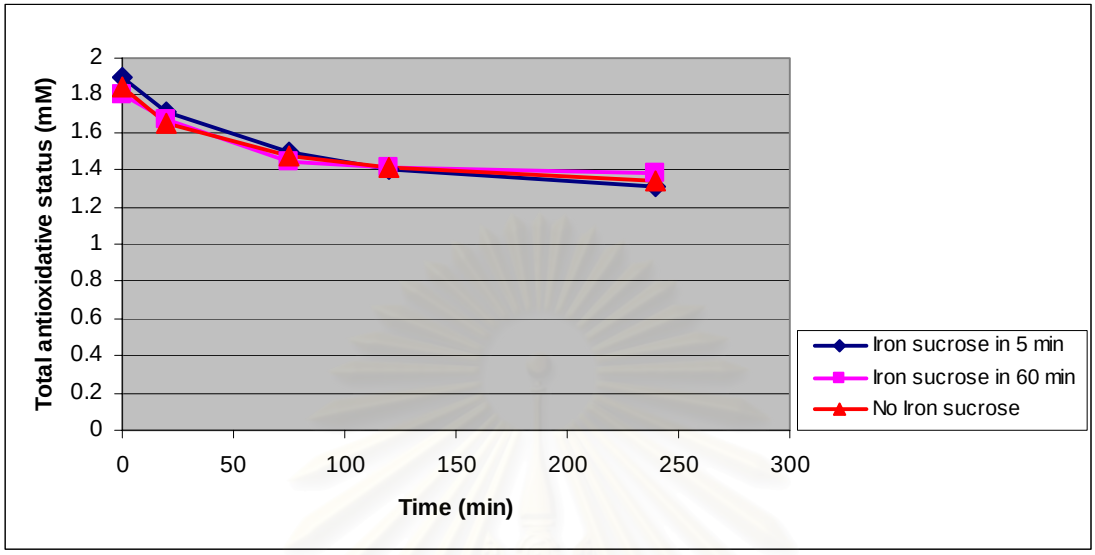


รูปที่ 15 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Rbc MDA (%) เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)

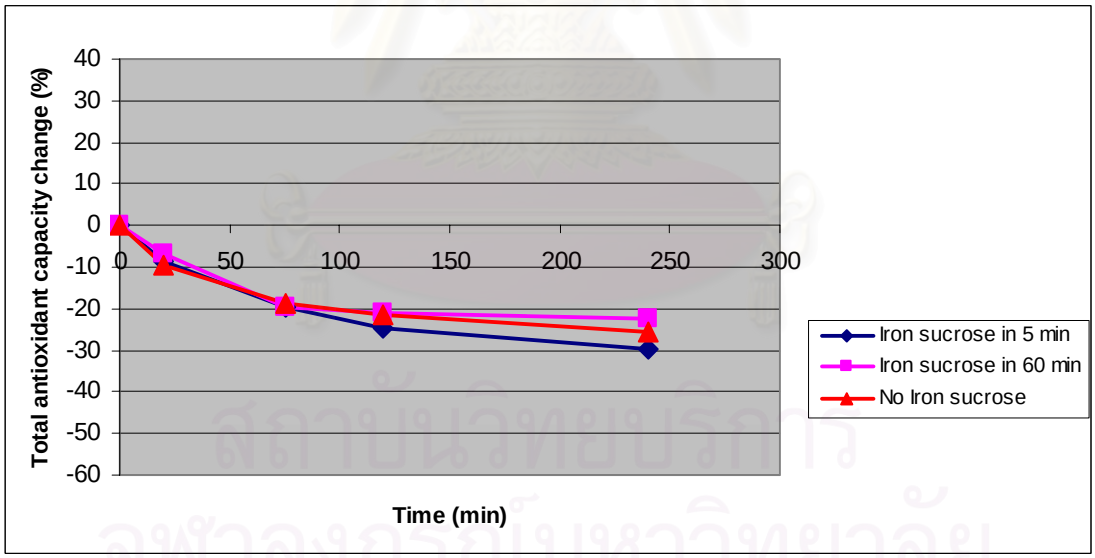
5.3 การเปลี่ยนแปลงของ Total antioxidant status ในร่างกายระหว่างการศึกษา

ในส่วนของ Total antioxidant status นั้นพบว่า พื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการคำนวณระดับของ plasma MDA ที่วัดเป็นระยะๆระหว่างการฟอกเลือด(AUC $_{0\text{-}240\ min}$) ภายหลังการให้เหล็กในกลุ่มที่ให้แบบเร็ว และช้า พบว่าไม่มีความแตกต่างกันจากการคำนวณทางสถิติ pair t-test ที่ p=1.0 เมื่อนำค่าการเปลี่ยนแปลงของ Total antioxidant status จากตอนเริ่มการฟอกเลือดมาแสดงเป็นกราฟ และคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ(AUC $_{from\ baseline\ 0\text{-}240\ min}$) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกันที่ p=0.17 เมื่อดูในแต่ละกลุ่มรวมถึงกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กด้วยพบว่าค่า plasma MDA มีการ

เปลี่ยนแปลงลดลงระหว่างการฟอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกันทั้งสามกลุ่ม โดยมีช่วงของค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ AUC $_{\text{from baseline 0-240 min}}$ เป็นลบ ดังตารางที่ 10



รูปที่ 16 กราฟแสดงระดับของ Total antioxidative capacity level (mM) ระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)



รูปที่ 17 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Total antioxidative capacity level (%) เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นระหว่างระยะเวลาที่ฟอกเลือด (min)

6. อาการและอาการแสดงระหว่างการฟอกเลือด

อาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นระหว่างการฟอกเลือดในกลุ่มที่ศึกษาแสดงในตารางที่ 11 โดยไม่พบอาการจากการบอกของผู้ป่วยเลยทั้งสามกลุ่ม แต่พบภาวะความดันต่ำในช่วงท้ายของการฟอกเลือดจากการตรวจด้วยเครื่องวัดความดัน ในกลุ่มที่ให้เหล็กทั้งสองวิธี 3 ใน 19 รายเท่ากัน ซึ่งทุกรายมีการดึง UF > 3 lit

ตารางที่ 11 ตารางแสดงอาการและอาการแสดงระหว่างการฟอกเลือด

	IV Iron 5 min	IV Iron 60 min	no IV Iron
Hypotension (ราย)	**3 (15.8%)**	**3 (15.8%)**	**1(5.3%)**
Anaphylaxis (ราย)	**0**	**0**	**0**
Nausea&Vomitting (ราย)	**0**	**0**	**0**
Other (ราย)	**0**	**0**	**0**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลจากการศึกษาพบว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดด้วยวิธีให้แบบเร็วใน5นาที (injection) และการให้แบบช้าใน1ชั่วโมง(infusion) นั้น ไม่มีความแตกต่างกันในอุบัติการณ์การเกิดภาวะเหล็กในรูปอิสระเกินในร่างกายระหว่างการให้เหล็ก ไม่มีความแตกต่างกันในการเปลี่ยนแปลงภาวะออกซิเดชั่นของร่างกาย ทั้ง prooxidant (plasma MDA, Rbc MDA) และ antioxidant (Total antioxidant status) ไม่มีความแตกต่างกันของอาการแสดงที่เกิดขึ้นระหว่างการฟอกเลือด และ ไม่แตกต่างกันในประสิทธิภาพในการเพิ่มค่า Iron profile ในร่างกาย ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อดูแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของภาวะออกซิเดชั่นเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดโดยไม่ให้เหล็กพบการเปลี่ยนแปลงไปในแนวทางเดียวกัน และเหมือนกันคือ plasma MDA และ Rbc MDA ทางสถิติคำนวณว่าไม่เปลี่ยนแปลง แต่แนวโน้ม plasma MDA จะลดลง ส่วน Rbc MDA จะเพิ่มขึ้นระหว่างการฟอกเลือด ส่วน total antioxidant status ลดลงชัดเจน ซึ่งอนุมานได้ว่าเหล็กทั้งสองวิธีไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางภาวะออกซิเดชั่น

การให้เหล็กทางเส้นเลือดมีความจำเป็นในบางกรณีในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือด[67,68] โดยต้องให้เป็น maintenance ทุก 2-4 สัปดาห์ โดยเหล็กที่นิยมใช้ในปัจจุบันรวมถึงในประเทศไทยคือ iron sucrose จากข้อมูลทางคลินิกพบว่าผลข้างเคียงในระยะสั้นจากการให้เหล็กในรูปแบบ infusion in 5 min หรือ การให้โดย drip 30-60 min ไม่พบผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน[82,83,84] แต่ในปัจจุบันการให้แบบหลังได้รับความนิยมกว่าในประเทศไทยทั้งๆที่การให้ในแบบแรกมีความสิ้นเปลืองอุปกรณ์ต่างๆน้อยกว่า รวมถึงถ้าให้ในเวลาใกล้สิ้นสุดการฟอกเลือดจะลดโอกาสที่ยาจะผ่านตัวกรองเป็นเวลานานในระหว่างการฟอกเลือดเช่นที่เกิดกับการให้ในเวลา 60 นาที เนื่องจากการคำนึงถึงผลเสียจากภาวะ oxidation จากการให้เหล็กซึ่งถึงแม้ไม่เกิดผลในระยะเวลาอันสั้น แต่เนื่องจากต้องให้เหล็กเป็นระยะๆจึงอาจเกิดผลสะสมในระยะยาวได้ ดังที่ได้กล่าวถึงในช่วงแรกว่า ภาวะออกซิเดชั่นที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับโรค atherosclerosis[3,4,27], beta 2 microglobulin amyloidosis[29,30] และ infection เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการให้เหล็ก iron sucrose ในเวลา 30 นาทีทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ได้[9,10] แต่เป็นข้อมูลในผู้ป่วยต่างประเทศ ซึ่งสภาวะแวดล้อมรวมถึงอาหารที่รับประทานซึ่งมีผลต่อภาวะการต่อต้านภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายต่างไปจากประชากรไทย ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าการให้เหล็กทั้งแบบเร็วและช้าทำให้เกิดภาวะเหล็กที่เกินความสามารถของ transferrin ที่จะจับได้ โดยดูจากการไม่พบ unbound iron binding capacity หรือค่าเป็น 0 ในจำนวนผู้ป่วยใกล้เคียงกันส่วนที่เหลือพบว่ายังมี UIBC >0 ถึงแม้ว่าถ้าคำนวณค่า Tsat จะได้มากกว่า 100% ในทุกรายที่ได้รับเหล็ก เนื่องจาก Tsat คำนวณจาก serum iron ซึ่งจะรวมทั้ง iron ที่รวมเป็นcomplexในยาที่ไม่ใช่ free form ด้วยหารกับ TIBC ดังนั้นกรณีที่เกิน100 นั้นส่วนที่เกินอาจไม่ใช่ free form แต่เป็นรูปแบบที่

เป็น complex ดังกล่าวก็ได้ ถ้าดูในแง่ประสิทธิภาพของการให้เหล็กทั้งสองวิธีโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของค่า Tsat ในเวลาอีกหนึ่งสัปดาห์ต่อมาหลังจากให้เหล็กทั้งสองวิธี ก็ไม่พบความแตกต่างกัน ดังนั้นถ้ามองในแง่ประสิทธิภาพของการให้ทั้งสองวิธีไม่มีอะไรเหนือกว่ากันสามารถเลือกใช้ได้ทั้งสอง แม้แนวโน้มว่าแบบ 60 นาทีจะเพิ่มมากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาจาก Tsat ส่วน absolute serum iron ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสาเหตุอาจจะจากการที่กลุ่มที่ให้ 5 นาที ยามีการผ่านการฟอกที่นานกว่าเนื่องจากในการศึกษานำยามาให้ในช่วงต้นของการฟอกเลือด แต่ในการใช้ในทางปฏิบัติจริงจะให้ในช่วงท้ายสุดของการฟอกซึ่งจะทำให้การให้แบบ 5 นาทีนี้กลับมีการผ่านการฟอกน้อยกว่าการให้แบบ1ชั่วโมง ซึ่งประสิทธิภาพน่าจะดีกว่าในการศึกษา และมีความเป็นไปได้ที่อาจดีกว่าการให้แบบ 1 ชั่วโมงด้วย

ในแง่ของภาวะออกซิเดชั่นจากการให้เหล็กจากการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกันทั้งสามกลุ่มคือการให้เหล็กทั้งสองวิธี และกลุ่มที่ไม่ได้ให้เหล็กที่เป็นกลุ่มควบคุมกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ Lipid peroxidation และ antioxidative marker ที่ใช้ในการศึกษานี้เลย ซึ่งต่างจากการศึกษาที่มีผู้รายงานไว้ก่อนหน้านี้ สาเหตุอาจเป็นจากความแตกต่างกันในแง่เชื้อชาติ หรือสิ่งแวดล้อมรวมถึงอาหารการกินซึ่งเมื่อเทียบจากค่า total antioxidant status จากการศึกษานี้ กับการศึกษาที่คล้ายกันที่เพิ่งรายงานระหว่างที่ดำเนินการศึกษาอยู่ โดยใช้วิธีการตรวจแบบเดียวกัน ใช้ iron sucrose ในการศึกษาเช่นเดียวกัน พบว่าค่า total antioxidant status ที่ก่อนทำการฟอกเลือดมีค่าที่แตกต่างกันโดยพบว่า

- ข้อมูลจากการศึกษาปัจจุบัน ค่า total antioxidant status

  กลุ่ม Rapid IV iron ได้ 1.9 ± 0.3 mM

  กลุ่ม Slow IV iron ได้ 1.8 ± 0.03 mM

  กลุ่ม no IV iron ได้ 1.8 ± 0.3 mM

- ข้อมูลจากการตรวจในคนไทยปกติ จาก ห้องปฏิบัติการเดียวกันกับที่ในการศึกษานี้ ที่ภาควิชาชีวเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้ 1.56 ± 0.1 mM
- ข้อมูลจากการศึกษาของ David Tovbin และคณะ[102] รายงานใน American Journal of Kidney Disease Vol 40 (Nov) 2002 ตรวจ total antioxidant status ก่อนการฟอกเลือด

  ได้ 1.19 ± 0.15 mM

จะเห็นได้ว่าในประชากรคนไทยมีค่า total antioxidant status สูงกว่าในประชากรอเมริกันและแม้แต่ในประชากรไทย กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษากลับมีระดับสูงกว่าในประชากรทั่วไปอยู่เล็กน้อย ดังนั้นอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เหล็กไม่เกิดผลกระทบต่อภาวะออกซิเดชั่นในคนไทย แต่อย่างไรก็ตามข้อสันนิษฐานนี้ไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างแน่ชัดจากการศึกษาปัจจุบัน ต้องการการศึกษาที่ออกแบบเฉพาะ

สรุป

การให้เหล็กทางเส้นเลือดทั้งแบบให้เร็วใน5นาที และการให้ช้าใน 1 ชั่วโมง มีความปลอดภัยทั้งในระดับคลินิกและในระดับชีวเคมีในด้านของภาวะออกซิเดชั่น ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นการนำการให้แบบ infusion 5 นาทีมาใช้ในทางปฏิบัติจึงน่าจะมีผลดีกว่าในขณะที่ผลเสียไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับการให้ช้าใน 1ชั่วโมง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Mary L. W. , Ciro T. , Fulvio U. , Alex S. Oxidant stress in hemodialysis :Prevention and treatment strategies. Kidney Int 2000; 58:S126-32.
2. Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. Kidney Int Suppl 2000; 76:S120-5.
3. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. Kidney Int 1999; 56:1078-83.
4. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356:1213-8.
5. Roselaar SE, Nazhat NB, Winyard PG, Jones P, Cunningham J, Blake DR. Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. Kidney Int 1995; 48:199-206.
6. Jacobs AA Jr, Ward RA, Wellhausen SR, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte function during hemodialysis: relationship to complement activation. Nephron 1989; 52:119-24.
7. Roberta J. W. , Timothy J. P. Free radicals. In W. J. Marshall (ed.), Clinical Biochemistry Metabolic and Clinical Aspects, pp. 765-77. Churchill Livingslone, 1995.
8. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. Kidney Int 2002; 62:1524-38.
9. Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, Horina JH, Holzer H, Winklhofer-Roob BM. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11:539-49.
10. Herrera J, Nava M, Romero F, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. Am J Kidney Dis 2001; 37:750-7.
11. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, Gronhagen-Riska C, Rosenlof K. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1827-

34.

12. Collins A. , Ebben J. , Ma J. , Xia H. I.V. iron dosing patterns and mortality [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1998; 9:205A.
13. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339:584-90.
14. Banyai S. , Rainer V. , Derfler K. , Druml W. , Horl W. , Sunder-Plassman G. Bleomycin detectable free iron (BDI) is present in patients on intravenous (IV) iron therapy [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1998; 9:199A.
15. Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EF, Posthuma R, Th de Jong GM. 'Oversaturation' of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit(R)) in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:820-4.
16. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991; 88:1785-92.
17. Haberland ME, Fong D, Cheng L. Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Science 1988; 241:215-8.
18. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 1989; 84:1086-95.
19. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992; 339:883-7.
20. Boaz M, Green M, Fainauru M, Smetana S. Oxidative stress and cardiovascular disease in hemodialysis. Clin Nephrol 2001; 55:93-100.
21. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. Kidney Int 2001; 59:1960-6.
22. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, Evanson JA, Becker B, Hakim RM, et al. Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 2002; 58:190-7.
23. Salomon RG, Batyreva E, Kaur K, Sprecher DL, Schreiber MJ, Crabb JW, et al. Isolevuglandin-protein adducts in humans: products of free radical- induced lipid oxidation through the isoprostane pathway. Biochim Biophys Acta 2000;

1485:225-35.

24. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:335-40.
25. Bayes B, Bonal J., Passtor C., Romerol R.. Lipid peroxidation in hemodialysis: preventive role of vitamin E and folinic acid [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1999; 10:274A.
26. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2680-7.
27. Stenvinkel P, Heimburger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. Kidney Int 1998; 53:1336-42.
28. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. Kidney Int 1992; 41:1416-29.
29. Odani H, Oyama R, Titani K, Ogawa H, Saito A. Purification and complete amino acid sequence of novel beta 2- microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 1990; 168:1223-9.
30. Miyata T, Inagi R, Wada Y, Ueda Y, Iida Y, Takahashi M, et al. Glycation of human beta 2-microglobulin in patients with hemodialysis- associated amyloidosis: identification of the glycated sites. Biochemistry 994;33:12215-21.
31. Adamson J. W. Normal Iron Physiology. Semin Dial 1999; 12:219-23. Abstract.
32. Fairbanks V. F. , Beutler E. Iron metabolism. In:Beutler E., Lichtman M. A., Clooer B. S., Kipps T. P., editors. Williams Hematology 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
33. Harrison PM, Fischbach FA, Hoy TG, Haggis GH. Ferric oxyhydroxide core of ferritin. Nature 1967; 216:1188-90.
34. Brady GW, Kurkjian CR, Lyden EF, Robin MB, Saltman P, Spiro T, et al. The structure of an iron core analog of ferritin. Biochemistry 1968; 7:2185-92.
35. Hoy TG, Harrison PM, Hoare RJ. Quaternary structure of apoferritin: the rotation function at 9 A resolution. J Mol Biol 1974; 84:515-22.
36. Harrison PM, Hoy TG, Macara IG, Hoare RJ. Ferritin iron uptake and release. Structure-function relationships. Biochem J 1974; 143:445-51.
37. Hoy TG, Harrison PM, Shabbir M. Uptake and release of ferritin iron. Surface effects and exchange within the crystalline core. Biochem J 1974; 139:603-7.
38. Macara IG, Hoy TG, Harrison PM. The formation of ferritin from apoferritin. Kinetics

and mechanism of iron uptake. Biochem J 1972; 126:151-62.

39. Banyard SH, Stammers DK, Harrison PM. Electron density map of apoferritin at 2.8-A resolution. Nature 1978; 271:282-4.
40. Harrison PM. Ferritin: an iron-storage molecule. Semin Hematol 1977; 14:55-70.
41. Crichton RR, Eason R, Barclay A, Bryce CF. The subunit structure of horse spleen apoferritin; the molecular weight of the oligomer and its stability to dissociation by dilution. Biochem J 1973; 131:855-7.
42. Crichton RR. The subunit structure of apoferritin and other eicosamers. Biochem J 1972; 126:761-4.
43. Mack U, Storey EL, Powell LW, Halliday JW. Characterization of the binding of ferritin to the rat liver ferritin receptor. Biochim Biophys Acta 1985; 843:64-70.
44. Hoy TG, Jacobs A. Ferritin polymers and the formation of haemosiderin. Br J Haematol 1981; 49:593-602.
45. Andrews SC, Treffry A, Harrison PM. Siderosomal ferritin. The missing link between ferritin and haemosiderin? Biochem J 1987; 245:439-46.
46. Haurani FI, Meyer A, O'Brien R. Production of transferrin by the macrophage. J Reticuloendothel Soc 1973; 14:309-16.
47. Thorbecke GJ, Liem HH, Knight S, Cox K, Muller-Eberhard U.Sites of formation of the serum proteins transferrin and hemopexin. J Clin Invest 1973;52:725-31.
48. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport:the mobilferrin/paraferritin paradigm. Semin Hematol 1998;35:13-26.
49. Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. Am J Kidney Dis 1988; 11:203-9.
50. Kaiser L, Schwartz KA. Aluminum-induced anemia. Am J Kidney Dis 1985; 6:348-52.
51. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. Nephron 1983; 33:229-31.
52. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, Snyder D, Merrill JP. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. N Engl J Med 1967; 276:551-4.
53. Said R, Quintanilla A, Levin N, Ivanovich P. Acute hemolysis due to profound hypo-osmolality. A complication of hemodialysis. J Dial 1977; 1:447-52.
54. Lindsay RM, Burton JA, Edward N, Dargie HJ, Prentice CR, Kennedy AC. Dialyzer blood loss. Clin Nephrol 1973; 1:29-34.

55. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial.N Engl J Med 1987;316:73-8.

56. Eschbach JW. Iron kinetics in healthy individuals and in chronic renal insufficiency. Contrib Nephrol 1984; 38:129-34.

57. Anonymous. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968; 203:407-12.

58. Weiss G, Houston T, Kastner S, Johrer K, Grunewald K, Brock JH. Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin: activation of iron-regulatory protein and upregulation of transferrin receptor expression in erythroid cells. Blood 1997; 89:680-7.

59. Adamson JW, Eschbach J, Finch CA. The kidney and erythropoiesis. Am J Med 1968; 44:725-33.

60. Remuzzi G., Rossi E. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner B.,ed. The Kidney. 5th ed., pp.2170-86. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.

61. Brecher G, Bessis M. Present status of spiculed red cells and their relationship to the discocyte-echinocyte transformation: a critical review.Blood1972;40:333-44.

62. Erslev AJ. Anemia of chronic renal disease. Arch Intern Med 1970; 126:774-80.

63. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. Clin Physiol Biochem 1986; 4:5-10.

64. Jeffery S. B. , Peter B. D. Clinical application of iron management in hemodialysis patients. Semin Dial 1999; 12:249-56.

65. Ruggenenti P, Mecca G, Remuzzi G, Coen D. Are "routine" clinical and laboratory examinations of any help in the treatment of chronic hemodialysis patients? Am J Kidney Dis 1987; 10:23-7.

66. Sanjeev M. , John K. M. , Steven F. Diagnosis of iron deficiency in end-stage renal disease. Semin Dial 1999; 12:231-4.

67. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2000; 35:1-12.

68. Jeffrey S. B. , Peter B. D. Clinical applications of Iron management in hemodialysis patients. Semin Dial 1999; 12:249-56.

69. Rosenlof K, Kivivuori SM, Gronhagen-Riska C, Teppo AM, Slimes MA. Iron availability is transiently improved by intravenous iron medication in patients on chronic hemodialysis. Clin Nephrol 1995; 43:249-55.

70. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety aspects of parenteral iron in patients with end-stage renal disease. Drug Saf 1997; 17:241-50.

71. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Arzneimittelforschung 1992; 42:1439-52.

72. Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 1999; 33:471-82.

73. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuno J. Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. Nephrol Dial Transplant 1992; 7:271-2.

74. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuno J. Sodium ferric gluconate complex given intravenously for iron deficiency in hemodialysis. Clin Nephrol 1991; 35:87

75. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Sureda A, Ortuno J. Intravenous Fe-gluconate-Na for iron-deficient patients on hemodialysis. Nephron 1992; 60:121

76. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans.Am J Kidney Dis 1999;33:464-70.

77. Nissenson A.R. , Swan S. , Lambrecht L.L. , Anderson P. , Schweitzer S. Ferric gluconate (Ferrlecit*) is safe in hemodialysis patients who react to iron dextran. J Am Soc Nephrol 1996; 7:1460A.

78. Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 1996; 27:234-8.

79. Hoigne R, Breymann C, Kunzi UP, Brunner F. [Parenteral iron therapy: problems and possible solutions]. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128:528-35.

80. Nyvad O, Danielsen H, Madsen S. Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoetin demand in dialysis patients. Lancet 1994; 344:1305-6.

81. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. Nephron 1996; 72:413-7.

82. Macdougall IC, Chandler G, Elston O, Harchowal J. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. Am J Kidney Dis 1999; 34:S40-6.

83. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Safety of intravenous injection of iron saccharate in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:1797-802.

84. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. Am J Kidney Dis 2001; 37:300-7.

85. Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of

parenteral iron therapy. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2029-43.

86. Yee J, Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new. Am J Kidney Dis 2002; 40:1111-21.
87. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. N Engl J Med 1981; 304:319-24.
88. Bottomley SS. Secondary iron overload disorders.Semin Hematol 1998; 35:77-86.
89. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. Lancet 1982; 1:652-5.
90. Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender ST, Ledingham JG, Oliver DO. Iron metabolism in haemodialysis patients. A study of the management of iron therapy and overload. Q J Med 1979; 48:369-91.
91. Van de Vyver FL, Vanheule AO, Verbueken AH, D'Haese P, Visser WJ, Bekaert AB, et al. Patterns of iron storage in patients with severe renal failure. Contrib Nephrol 1984; 38:153-66.
92. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. Lancet 1981; 1:1293-4.
93. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992; 86:803-11.
94. Salonen JT, Korpela H, Nyyssonen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher JD, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. J Intern Med 1995; 237:161-8.
95. Gartside PS, Glueck CJ. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. J Am Coll Nutr 1995; 14:71-9.
96. Nurko S. , Young E. Serum ferritin (SF), cardiovascular risk and mortality risk in hemodialysis patient [abstract]. J Am Soc Nephrol 1997; 8:206A.
97. Kalantar-Zadeh K. , Don B. Serum ferritin is a significant prognostic marker of hospitalization days and frequency in ESRD patients [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1998; 9:213A.

98. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. J Am Soc Nephrol 1998; 9:655-63.

99. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:377-81.

100. Scheurmann E. , Belwe V. , Blaser C. , Peschke B. , Lenz T. , Kaltwasser J. Parenteral iron causes increased peroxidation in hemodialysis patients [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1997; 7:251A.

101. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. Circulation 2002;106:2212-7.

102. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. Am J Kidney Dis 2002; 40:1005-12.

103. Delmas-Beauvieux MC, Combe C, Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, de Precigout V, et al. Evaluation of red blood cell lipoperoxidation in hemodialysed patients during erythropoietin therapy supplemented or not with iron. Nephron 1995; 69:404-10.

104. Marshall PJ, Warso MA, Lands WE. Selective microdetermination of lipid hydroperoxides. Anal Biochem 1985; 145:192-9.

105. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin Sci (Lond) 1993; 84:407-12.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าในการศึกษาภาวะออกซิเดชั่น จากการให้เหล็กทางเส้นเลือดแบบเร็ว และแบบช้าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับภาวะออกซิเดชั่นจากการให้เหล็กในการรักษาภาวะซีด

ผู้ป่วยโรคไตวายมีภาวะซีดได้จากสาเหตุจากไตวายเอง และจากการขาดเหล็ก ดังนั้นจึงต้องมีการรักษาด้วยการให้ยาเหล็กทางเส้นเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ โดยทั่วไปการให้ยาเหล็กนี้มีความปลอดภัยที่สูงในแง่ของอาการแสดงจากผลข้างเคียงในระยะเวลาที่ให้ แต่มีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ว่า ทำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายได้ โดยที่ไม่มีอาการ แต่ถ้ามีภาวะออกซิเดชั่นสูงในร่างกายในระยะยาวอาจมีผลทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดหัวใจตีบได้ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการในการให้เหล็กทางเส้นเลือด ว่าการให้แบบใดจะทำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นในร่างกายน้อยที่สุด

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน,วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวเมื่อทำการตรวจภาวะออกซิเดชั่น

ท่านที่เข้ารับการตรวจ เป็นผู้ที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เหล็กทางเส้นเลือดระหว่างการฟอกเลือดทุก 2 สัปดาห์ อยู่แล้วตามข้อบ่งชี้ ท่านไม่ต้องเตรียมตัวมาเป็นพิเศษ โดยมาทำการฟอกเลือดตามปกติ และมีการให้เหล็กทางเส้นเลือด ด้วยวิธีการให้หนึ่งในสองแบบต่อไปนี้คือ แบบห้านาทีหรือ แบบ 1 ชั่วโมง ในระหว่างการฟอกเลือดจะทำการดูดเลือดทางสายนำเลือดเป็นระยะๆ รวม 5 ครั้งๆละ 8 ซีซี โดยไม่มีการเจาะเลือดจากตัวผู้ป่วย และจะมีการตรวจเลือดอีก 2 ครั้ง คือ อีก 1 สัปดาห์ต่อมา ระหว่างการฟอกเลือดเช่นกัน แต่ไม่มีการให้เหล็ก และครั้งสุดท้ายคือ 2 สัปดาห์จากครั้งแรก และมีการให้เหล็กแต่จะใช้วิธีการให้อีกแบบที่ต่างจากครั้งแรก จากนั้นจะได้ข้อมูลทั้ง 3 ครั้งมาเปรียบเทียบค่าออกซิเดชั่นในคนคนเดียวกัน

ผลข้างเคียงจากการให้เหล็ก และการตรวจเลือด ไม่แตกต่างจากการให้ตามปกติ เพราะการให้เหล็กทั้ง 2 แบบ มีการใช้กันอยู่ทั่วๆไป โดยไม่มีภาวะข้างเคียงทางคลินิกที่มากกว่าปกติ ส่วนปริมาณเลือดที่นำไปตรวจก็ไม่มากพอที่จะทำให้เกิดอาการผิดปกติ

3.ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

1. ท่านจะได้ทราบผลจากการให้เหล็กในร่างกายตนเอง โดยผลดังกล่าวไม่สามารถรู้ได้จาก อาการ ถ้าไม่ได้มีการตรวจเลือดจากการศึกษานี้
2. เพื่อแพทย์จะได้นำผลจากการตรวจทั้งหมดมาประมวล เพื่อประโยชน์ในการรักษาในวงการแพทย์ต่อไป

4.คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิผู้ป่วย

เนื่องจากการตรวจเลือดครั้งนี้จะรวบรวมเพื่อนำไปใช้ในงานศึกษาวิจัยเพื่อหาวิธีที่มีผลเสียจากการให้เหล็กน้อยที่สุด ของหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้นท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างไร ซึ่งรวมทั้งยาเหล็กที่ให้ทางเส้นเลือดด้วย นอกจากนี้ท่านมีสิทธิจะปฏิเสธการตรวจศึกษาได้ โดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

5.คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า……ได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการศึกษาภาวะออกซิเดชั่นจากการให้เหล็กโดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่ ……/……/……..

ลงชื่อ …… (ผู้ยินยอม)

……(พยาน)

(……) (……)

……(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(…นพ. ขจร ตีรณธนากุล ...) 1144-022557

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นพ.ขจร ตีรณธนากุล เกิดเมื่อวันที่ 8 พฤศจิกายน พ.ศ.2514 สถานที่เกิด จังหวัดกรุงเทพฯ จบแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพ.ศ. 2538 เข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี ระหว่างปีพ.ศ.2538-2539 เข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ประจำโรงพยาบาลศุกร์ศิริศรีสวัสดิ์ และโรงพยาบาลบ่อพลอย จังหวัดกาญจนบุรี ระหว่างปีพ.ศ.2539-2541 เข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2541-2544 ได้รับวุฒิบัตรทางอายุรศาสตร์ เมื่อปีพ.ศ.2544 เข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างปี พ.ศ.2544-ปัจจุบัน

ผลงานทางวิชาการ

1.ขจร ตีรณธนากุล,เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์. การติดเชื้อตับอักเสบและเชื้อเอชไอวี ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, บรรณาธิการ. กรุงเทพ: Practical dialysis,2002 :823-40.

2.ขจร ตีรณธนากุล,สมชาย เอี่ยมอ่อง,พลภัทร โรจน์นครินทร์. ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, บรรณาธิการ. กรุงเทพ: Practical dialysis,2002 :1049-62.

รางวัล

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ดีเด่น โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ.2544

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย