

บทที่ 1

บทนำ



ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น คนจะมีกระบวนการแลกเปลี่ยนของเสียที่เกิดจากขบวนการเมตาบอลิซึมตามเนื้อเยื่อหรือตามอวัยวะต่างๆภายในร่างกาย กระบวนการขจัดของเสียมีด้วยกันหลายวิธี เช่น การขับออกทางเหงื่อ การขับออกทางปัสสาวะ หรือการขับถ่ายของเสียออกจากระบบทางเดินหายใจ เช่น การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อและขับคาร์บอนไดออกไซด์ออกภายนอกในร่างกายนั้น เซลล์ที่มีบทบาทในกระบวนการนี้คือเซลล์เม็ดเลือดแดง(red blood cell) ในคนปกติจะมีเม็ดเลือดแดงที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้วประมาณ 4.5 – 5 ล้านเซลล์ต่อลูกบาศก์เซนติเมตร หรือมีอยู่ในระบบการไหลเวียนเลือดของคนร้อยละ 98 (วรวรรณ, 2540) เซลล์เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างแบนตรงกลางเว้า (disc shape) ไม่มีนิวเคลียส การเจริญเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดแดงเจริญจากเซลล์ตัวอ่อนที่เรียกว่า normoblast ภายในไขกระดูก อัตราการผลิตเม็ดเลือดแดงขึ้นอยู่กับฮอร์โมน erythropoietin ซึ่งสร้างจากไต ในขั้นตอนการเจริญเติบโต normoblast จะสร้างฮีโมโกลบินสะสมในตัวมากขึ้นเรื่อยๆจนถึงระดับหนึ่งนิวเคลียสและไมโทคอนเดรียแยกออกไปได้เป็นเม็ดเลือดแดงเต็มวัย (mature red blood cell) ต่อไป เนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นเซลล์ชนิดเดียวที่มีฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ซึ่งจัดว่าเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงทำหน้าที่นำออกซิเจนจากปอดไปยังเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆในร่างกาย

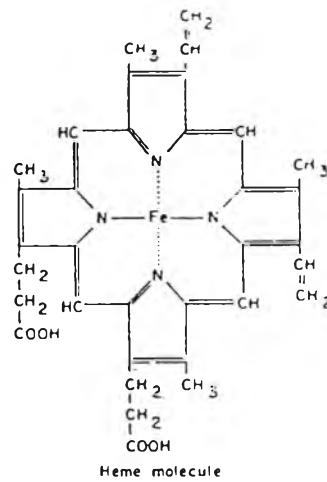
การสร้างฮีโมโกลบินในคนมีความสัมพันธ์กับขั้นตอนการเจริญเติบโตตั้งแต่ตัวอ่อน (embryo) มาเป็นทารกในครรภ์และเจริญเป็นทารกเต็มวัย (adult) เมื่อเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงจะมีฮีโมโกลบินอยู่ 3 ชนิดได้แก่ (Hill and Craig, 1959)

1. Hb A ($\beta_2\alpha_2$) มีประมาณร้อยละ 97
2. Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) มีประมาณร้อยละ 2.5
3. Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) มีประมาณน้อยกว่าร้อยละ 1

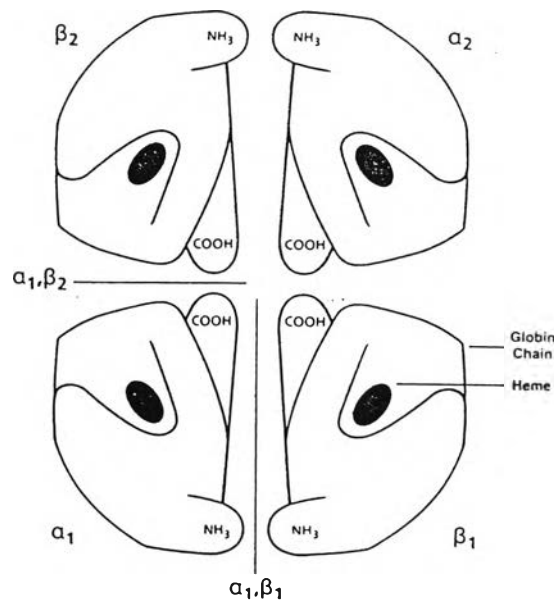
โครงสร้างฮีโมโกลบินและอนุพันธ์

ฮีโมโกลบินเป็นโปรตีนเชิงซ้อนประกอบด้วยโปรตีนที่เรียกว่า "โกลบิน" (globin) และส่วนที่ไม่ใช่โปรตีน (prosthetic group) คือ "ฮีม" (heme) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า "เฟอร์โรโปรโตพอร์ไฟริน" (Ferroporphyrin) โดยมีอะตอมของเหล็ก (Fe^{2+}) เป็นส่วนประกอบอยู่ตรงกลาง (Bunn and

Bernard, 1986) (รูปที่ 1) ฮีโมโกลบิน 1 โมเลกุลมีน้ำหนักประมาณ 65,000 ประกอบด้วยโพลีเพปไทด์ (polypeptide chain) 4 ห่วงโซ่ได้แก่โพลีเพปไทด์ชนิดแอลฟา (α) 2 ห่วงโซ่ (แต่ละห่วงโซ่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 141 หน่วย) และห่วงโซ่โพลีเพปไทด์ชนิดเบต้า (β) 2 ห่วงโซ่ (แต่ละห่วงโซ่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 146 หน่วย) โดยแต่ละห่วงโซ่จะมีฮีมาจับอยู่ 1 ตัวและฮีมาแต่ละตัวสามารถจับกับออกซิเจนได้ 1 อณู ดังนั้นฮีโมโกลบิน 1 อณูสามารถจับกับออกซิเจนได้ 4 อณู (รูปที่ 2)



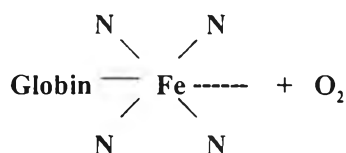
รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของฮีมา (Brown, 1993)



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของฮีโมโกลบินและตำแหน่งของฮีมาที่จับกับออกซิเจน (Brown, 1993)

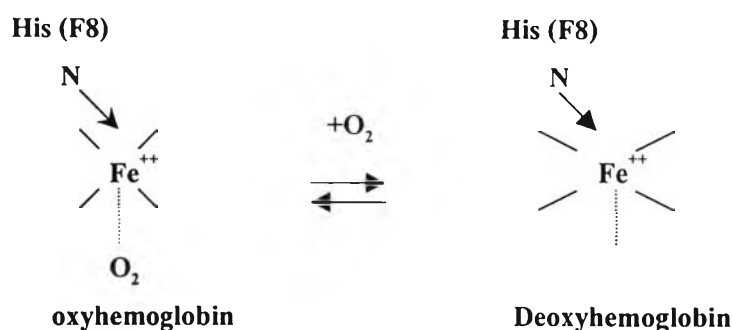
ในธรรมชาติฮีโมโกลบินประกอบด้วยโครงสร้างปฐมภูมิที่เป็นห่วงโซ่พอลิเปปไทด์ที่ไม่เหยียดเป็นเส้นตรง 4 ห่วงโซ่ และมีบางส่วนขดเป็นเกลียวสวนวน (α - helix) เรียกว่าโครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure) นอกจากนี้ห่วงโซ่พอลิเปปไทด์จะมีลักษณะพับไปมาอย่างจำเพาะในลักษณะโครงสร้างจตุรภูมิโดยแต่ละโซ่จับกับหมู่ฮีม และหมู่ฮีมเหล่านี้อยู่ห่างกันประมาณ 2.5 นาโนเมตร ตำแหน่งโคออร์ดิเนชัน (coordination position) ที่ 6 ของอะตอมเหล็ก (Fe) ในหมู่ฮีมแต่ละหมู่เป็นที่จับของโมเลกุลออกซิเจน (Ingram, 1965)

หมู่ฮีมจัดเป็นหมู่พรอสเทติกของฮีโมโกลบินประกอบด้วยส่วนของสารอินทรีย์คือ โปรโตพอร์ไฟรินและอะตอมของเหล็ก โดยอะตอมของเหล็กในฮีมจับกับไนโตรเจน (N) อะตอมทั้ง 4 ที่บริเวณศูนย์กลางของวงแหวนโปรโตพอร์ไฟริน เหล็กสามารถสร้างพันธะได้ทั้ง 6 พันธะ ส่วนไนโตรเจนอะตอมสามารถสร้างพันธะกับอะตอมอื่นอีก 4 พันธะที่อยู่ในระนาบเดียวกับหมู่ฮีม พันธะที่ 5 และ 6 ตั้งฉากกับระนาบของฮีม (รูปที่ 3) (Joseph, 1964)



รูปที่ 3 แสดงการสร้างพันธะของเหล็ก (Joseph, 1964)

ถ้าแขนตรงตำแหน่งที่ 5 จับกับไนโตรเจนอะตอมของกรดอะมิโนฮิสติดีนของโปรตีนที่เรียกว่า ฮิสติดีน F8 (His F8) ส่วนแขนตรงตำแหน่งที่ 6 จับกับโมเลกุลของออกซิเจน นอกจากนี้ยังมีสารโมเลกุลที่สามารถจับกับพันธะที่ 6 ได้แก่ คาร์บอนมอนอกไซด์(CO), ไนตรัสออกไซด์(NO) และ ไดไฮโดรเจนซัลไฟด์ (H₂S) ถ้าแขนตรงตำแหน่งที่ 6 ของเหล็กว่างไม่มีออกซิเจนเข้าไปสร้างพันธะเรียกฮีโมโกลบินชนิดนี้ว่า "ดีออกซีฮีโมโกลบิน" (deoxyhemoglobin) แต่ถ้ามีออกซิเจนมาจับเรียกว่า "ออกซีฮีโมโกลบิน" (oxyhemoglobin)(รูปที่ 4) (Weiss, 1964) การจับของออกซิเจนเป็นออกซีฮีโมโกลบินมีผลทำให้สีของเลือดเปลี่ยนไป โดยปกติเลือดในหลอดเลือดดำมีสีค่อนข้างม่วงซึ่งเมื่อได้รับออกซิเจนแล้วเลือดจะเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้มสดใสดังที่เห็นได้ในหลอดเลือดแดง ในโมเลกุลของฮีมเหล็กสามารถอยู่ในสถานะอ็อกซิไอออนในรูปเฟอร์รัส (Fe⁺⁺) หรืออ็อกซิไอออนในรูปของเฟอร์ริก(Fe⁺⁺⁺) ถ้าอ็อกซิไอออนในรูปเฟอร์ริกถูกออกซิไดส์ให้อยู่ในสถานะอ็อกซิไอออนในรูปเฟอร์ริกเรียกว่า "เฟอร์ริกฮีโมโกลบิน หรือ เมทฮีโมโกลบิน (methemoglobin) (Peisach et al. , 1967)



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างของออกซีฮีโมโกลบิน และดีออกซีฮีโมโกลบิน (Mansouri, 1985)

โดยปกติแล้วการที่ฮีโมโกลบินจะจับกับออกซิเจนได้ดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับความเป็นกรด-ด่าง (pH) , ปริมาณของคาร์บอนไดออกไซด์ , และปริมาณของ 2,3 -Diphosphoglycerate (2,3 -DPG) (Bunn and Brichl, 1970; Haber and Koshland, 1971; Shaanan, 1982; Mansouri, 1985) เลือดที่มีภาวะเป็นกรด ปริมาณก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์สูง หรือมี 2,3 -DPG มากจะทำให้ฮีโมโกลบินปล่อยออกซิเจนได้ง่ายขึ้นซึ่งเป็นประโยชน์ต่อร่างกาย เพราะขณะที่เลือดไหลเวียนผ่านปอดฮีโมโกลบินจะจับกับออกซิเจนไว้เต็มที่เมื่อเลือดไหลเวียนไปถึงเนื้อเยื่อที่กำลังทำงานบริเวณนั้นจะเป็นกรดเนื่องจากของเสียจากเซลล์ และก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์สูงฮีโมโกลบินจึงปล่อยออกซิเจนให้ออกมาเลี้ยงเนื้อเยื่อนั้นๆ ได้ง่ายขึ้น

ดังนั้นออกซีฮีโมโกลบิน, ดีออกซีฮีโมโกลบิน, และเมทฮีโมโกลบินจึงจัดเป็นอนุพันธ์ของฮีโมโกลบิน ทั้งออกซีฮีโมโกลบินและดีออกซีฮีโมโกลบินจัดเป็นฮีโมโกลบินที่อยู่ในรูปแบบรีดิวซ์ (reduce forms) ในเมื่อดเลือดแดงปกติจะพบทั้งออกซีฮีโมโกลบินและดีออกซีฮีโมโกลบินที่มีการเปลี่ยนรูปกลับไปกลับมา ส่วนเมทฮีโมโกลบินนั้นจัดว่าอยู่ในรูปแบบออกซิไดส์ (oxidized form)

เมทฮีโมโกลบิน (Methemoglobin)

เกิดจากเหล็กในฮีโมจากเฟอร์รัสไอออน (Fe^{2+}) ถูกออกซิไดส์เป็นเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) โดยแขนตรงตำแหน่งที่ 6 ในอะตอมของเหล็กไปจับกับโมเลกุลของน้ำ หรือไฮดรอกซีกรุป (hydroxy group) แทนการจับกับออกซิเจน โดยปกติการเกิดออกซิเดชันของฮีโมโกลบินจะเกิดขึ้นได้น้อยมาก โดยพบในอัตราส่วนระหว่างฮีโมโกลบิน 99% ต่อเมทฮีโมโกลบิน 1% (99 Hb : 1 MetHb) (Seibert and seibert, 1984; Hall, Kulig and Rumach, 1986)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดในภาวะปกติได้แก่

1. ภาวะที่เลือดมีความเป็นกรดสูง และ 2,3-DPG ต่ำ มีผลทำให้มีการเปลี่ยนจากโครงสร้าง R (relaxed conformation) ไปอยู่ในรูป T (tense conformation) โครงสร้าง T เป็นโครงสร้างเฉพาะที่พบในฮีโมโกลบินชนิดดีออกซีฮีโมโกลบินจะมีอัตราเกิดออกโตออกซิเดชันได้ง่าย

2. ชนิดของฮีโมโกลบิน เช่น ฮีโมโกลบิน เอฟ (fetal hemoglobin)

3. ชนิดของห่วงโซ่พอลิเปปไทด์ ห่วงโซ่พอลิเปปไทด์ชนิดแอลฟาจะเกิดออกโตออกซิเดชันได้ง่ายกว่าห่วงโซ่พอลิเปปไทด์ชนิดเบต้า

4. ความดันบรรยากาศของออกซิเจน ภายใต้ความดันต่ำจะเกิดฮีโมโกลบินจะเกิดออกโตออกซิเดชันได้เร็วกว่าความดันบรรยากาศของออกซิเจนที่สูง

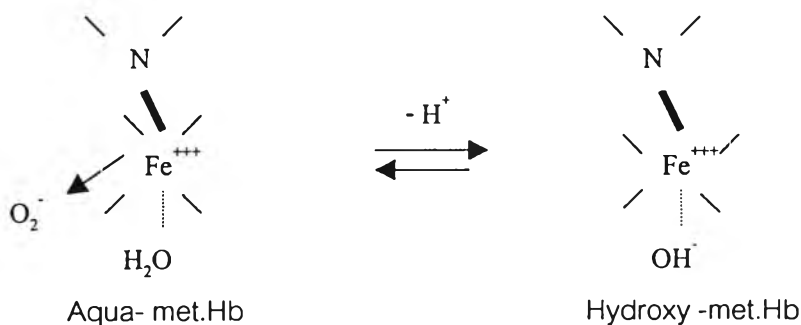
เมทฮีโมโกลบินประกอบด้วย 2 รูปแบบได้แก่ (Hirano et al. , 1981)

1. Half – oxidized form ได้แก่ $\alpha_2^{2+}\beta_2^{3+}$ พบประมาณ 20.9% และ $\alpha_2^{3+}\beta_2^{2+}$ พบประมาณ 8.7%

2. Full – oxidized form ($\alpha_2^{3+}\beta_2^{3+}$) พบได้ประมาณ 3%

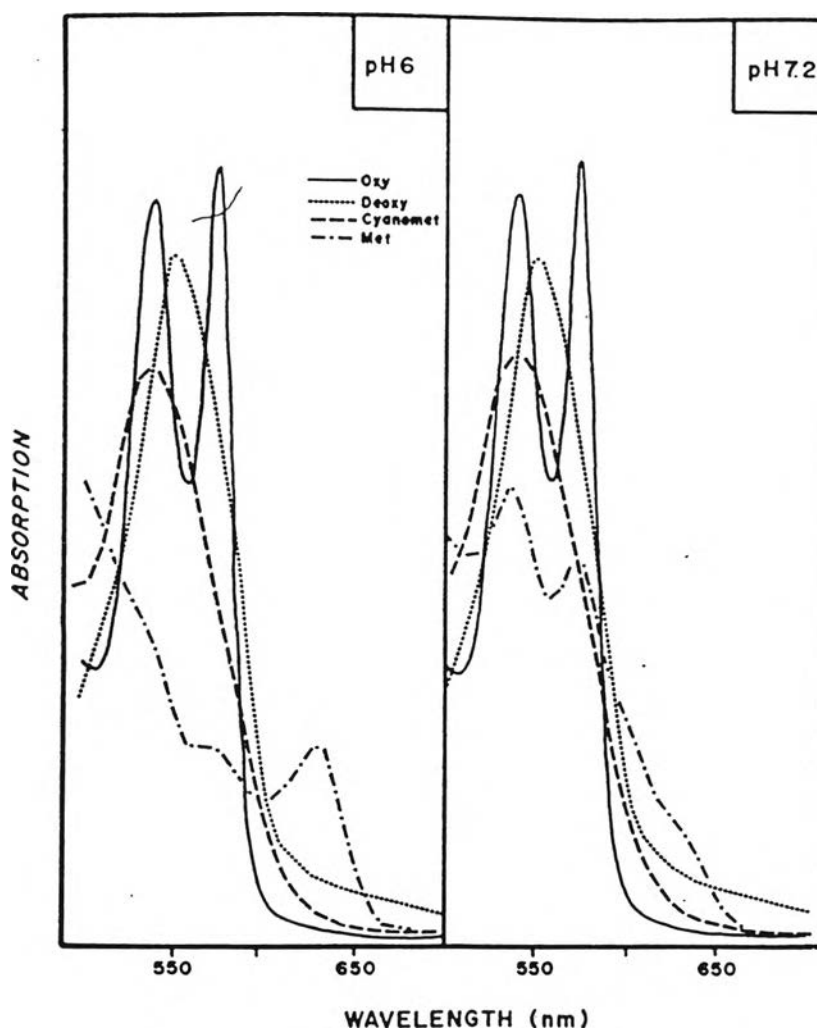
คุณสมบัติของเมทฮีโมโกลบินเกี่ยวกับค่าการดูดกลืนแสง

การดูดกลืนแสงของเมทฮีโมโกลบินขึ้นอยู่กับแขนตรงตำแหน่งที่ 6 ของ Fe^{3+} ถ้าแขนตรงตำแหน่งที่ 6 ของ Fe^{3+} จับกับโมเลกุลของน้ำเรียกรูปแบบการจับชนิดนี้ว่า "สภาพที่เป็นกรด"(acid form) หรือ aqua – methemoglobin (รูปที่ 5) มีค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 500 – 631 นาโนเมตร ถ้าแขนตรงตำแหน่งที่ 6 ของ Fe^{3+} จับกับไฮดรอกไซด์ที่เรียกว่า "สภาพที่เป็นด่าง" (alkaline form) หรือ hydroxy – methemoglobin (รูปที่ 5) มีค่าการดูดกลืนแสงในช่วง 540 – 575 นาโนเมตร



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ Aqua- methemoglobin และ Hydroxy- methemoglobin (Mansori, 1985)

ซึ่งค่าการดูดกลืนแสงของทั้ง 2 ชนิดที่แตกต่างกันนั้นมีความสำคัญหรือเป็นปัจจัยในการจำแนกลักษณะและปริมาณของเมทฮีโมโกลบินในร่างกายได้ ในสภาวะที่มีความเป็นกรด - ต่างในร่างกายปกติจะพบเมทฮีโมโกลบินอยู่ในรูปแบบของกรด(acid methemoglobin) หรือ aqua-methemoglobin ทำให้เลือดมีสีน้ำตาล (brown pigment) (Winthrobe, 1993) เนื่องจากเมทฮีโมโกลบินไม่สามารถจับและขนส่งออกซิเจนทำให้มีคุณสมบัติการดูดกลืนแสงตามที่ปรากฏอยู่ในรูปกราฟจะเห็นว่าแตกต่างจากออกซีฮีโมโกลบินและดีออกซีฮีโมโกลบิน โดยพบว่าคลื่นการดูดกลืนแสงของเมทฮีโมโกลบินจะเคลื่อนออกมาทางด้านซ้ายเมื่อ pH เป็นกรด (Olson and Mcevoy, 1981) (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 แสดงถึง การดูดกลืนแสงของอนุพันธ์ฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ (Mansori, 1985)

เมทฮีโมโกลบินนีเมีย (Methemoglobinemia)

เมทฮีโมโกลบินนีเมียหมายถึง สภาวะที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดมากกว่าปกติเนื่องจากกระบวนการออกซิเดชันและรีดักชันของฮีโมโกลบินเป็นไปไม่ได้ตามปกติ โดยแขนของเหล็กในฮีโมโกลบินตรงตำแหน่งที่ 6 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่จะจับกับออกซิเจนไปจับกับโมเลกุลของน้ำหรือไฮดรอกซีกรุปหรือสารที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์เปลี่ยนเหล็กในรูปเฟอร์รัสเป็นเหล็กในรูปเฟอร์ริกทำให้ไม่สามารถจับกับออกซิเจนรวมทั้งไม่สามารถขนส่งออกซิเจนไปให้เนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายได้ทำให้อ่างกายเกิดภาวะพร่องออกซิเจน (วรวรรณ ต้นไพจิตร, 2540) ถ้าร่างกายมีปริมาณเมทฮีโมโกลบินสูงมากกว่า 1.5 กรัม/ดล. (10 – 15 % ของฮีโมโกลบินทั้งหมด) เลือดจะมีสีน้ำตาลซีดออกโกแลตและผู้ป่วยมีอาการเขียว (slate gray cyanosis) (Finch, 1948)

สาเหตุที่ทำให้เกิดสภาวะเมทฮีโมโกลบินนีเมียแบ่งสาเหตุออกเป็น 3 สาเหตุใหญ่ๆได้แก่ (West, Gomperts and Huehns, 1967)

1. ความผิดปกติเนื่องจากพันธุกรรม (hereditary methemoglobinemia)
2. ความผิดปกติเนื่องจากยาหรือสารเคมีบางชนิด (Acquired methemoglobinemia)
3. ฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ เช่น ฮีโมโกลบินเอ็ม (Hemoglobin M)

สภาวะเมทฮีโมโกลบินนีเมียที่มีความผิดปกติเนื่องจากพันธุกรรม (Hereditary methemoglobinemia)

สภาวะเมทฮีโมโกลบินนีเมียเนื่องจากพันธุกรรมเป็นความผิดปกติที่พบบได้น้อย สภาวะเมทฮีโมโกลบินนีเมียเป็นที่รู้จักตั้งแต่ ค.ศ.1845 (พ.ศ. 2388) โดย Francois อธิบายถึงลักษณะของผู้ป่วยที่มีอาการเขียวตั้งแต่กำเนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและโรคปอด ต่อมาได้เคยมีรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเม็ดสีในฮีโมโกลบิน และ/หรืออาจเกิดจากยาบางชนิดไปหนึ่งยวนำทำให้เกิดอาการเขียว ต่อมา Van de Bergh เป็นคนแรกที่รายงานว่าอาการเขียวที่เกิดขึ้นนั้น เนื่องจากความผิดปกติของเม็ดเลือดจากภาวะที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง และเรียกอาการเขียวชนิดนี้ว่า Enterogenous cyanosis (Panich, Na-Nakorn and Kruatrachue, 1970) ใน ค.ศ. 1948 (พ.ศ. 2491) Gibson พยายามวิเคราะห์เลือดในผู้ป่วยที่เป็นเมทฮีโมโกลบินนีเมียตั้งแต่กำเนิด (Congenital methemoglobinemia) เพื่อหาเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินโดยศึกษาเปรียบเทียบกับคนปกติ (Gibson, 1947) Scott และคณะรายงานถึงภาวะที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงเนื่องจากพันธุกรรมที่พบในคนชนชาติอลาสกา, เอสกิโมและอินเดีย และ

สามารถบ่งบอกชนิดของเอนไซม์ที่คนชนชาติดังกล่าวขาดหรือพร่องไป ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงไม่สามารถรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินกลับเป็นฮีโมโกลบินได้และได้ตั้งชื่อเอนไซม์ชนิดนี้ว่า

diphosphopyridine nucleotide diaphorase (Scott and Huskin, 1959 ; Scott and Griffith, 1959) และจากการศึกษาครอบครัวผู้ป่วยที่มีสภาวะของเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังตั้งแต่นำเน็ดร่วมกับมีการพร่องของเอนไซม์ดังกล่าวพบว่า พ่อแม่ของผู้ป่วยจะมีปริมาณของเอนไซม์

diphosphopyridine nucleotide diaphorase เพียง 50 % ของปริมาณเอนไซม์ทั้งหมดที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงปกติ เอนไซม์ที่มีปริมาณต่างๆจะเป็นข้อบ่งชี้สภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังตั้งแต่นำเน็ดที่มีลักษณะเป็น heterozygous และยังสนับสนุนว่าสภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังสามารถสืบทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive (Scott, 1960) นอกจากนี้ 3 ชนชาติดังกล่าวที่พบว่ามีสภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังมีรายงานว่ามีพบในชนชาติคิวบา, เปอโตริโก, อาฟริกา, อาหรับ, ฮินดู, จีน และญี่ปุ่น นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความสัมพันธ์กับการสืบเชื้อสายในคนต่างๆ เหล่านี้ โดยพบว่าการสืบเชื้อสายที่ใกล้ชิดในเผ่าพันธุ์เดียวกัน ทำให้เกิดสภาวะเมทฮีโมโกลบินลักษณะเป็น homozygote ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังตั้งแต่นำเน็ดที่มีลักษณะเป็น heterozygote จะไม่มีอาการแสดงทางคลินิกให้เห็น เช่น อาการเขียว และพบว่าปริมาณของเมทฮีโมโกลบินที่อยู่ในเลือดของคนเหล่านี้จะมีปริมาณ 1 % กลุ่มคนเหล่านี้จะมีอาการเขียวเท่านั้นโดยไม่มีอาการแสดงอย่างอื่นร่วมด้วย ยกเว้นในรายที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์สูงซึ่งจะกล่าวต่อไป (Scott and Huskin, 1959) ส่วนผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่นำเน็ดที่มีลักษณะ homozygote นั้นพบว่าในเลือดของกลุ่มคนเหล่านี้จะมีปริมาณเมทฮีโมโกลบินสูงประมาณ 10 – 50 % และมีอาการเขียวร่วมด้วยแต่ยังไม่จำเป็นว่าเป็นอันตรายต่อคนเหล่านี้ (Jaffe, 1985)

สภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังตั้งแต่นำเน็ดเนื่องจากพันธุกรรมเกิดจากการพร่องของเอนไซม์ NADH- cytochrome b_5 reductase (diaphorase) แบ่งออกเป็น 4 ชนิด (Type) ตามลักษณะการกระจายของเอนไซม์ในเนื้อเยื่อต่างๆกัน ได้แก่ (Tanishima et al. , 1980 ; Takeshita et al. , 1982 ; Tanishima et al. , 1985 ; Nagai et al. , 1993)

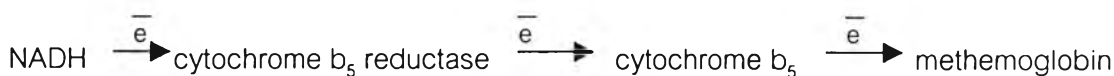
ชนิดที่หนึ่ง (Type I) ผู้ป่วยมีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่นำเน็ดเกิดจากการพร่องเอนไซม์ NADH- cytochrome b_5 reductase ที่จำเพาะอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงเท่านั้นทำให้สามารถเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า Erythrocyte type หรือ benign form ผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ที่รับการถ่ายทอดแบบ homozygote จะมีอาการเขียวเล็กน้อย (slate gray cyanosis) และไม่มีอาการอื่นร่วมด้วยถึงแม้ว่าจะมีปริมาณของเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงถึง 25 % แต่ถ้าในเลือดผู้

ป่วยมีปริมาณเมทฮีโมโกลบินสูงถึง 40% จะมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อย ซึ่งจะพบอาการเหล่านี้ได้หลังการออกกำลังกาย ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็น heterozygote ในภาวะปกติจะไม่มีอาการเขียวเมื่อได้ยาหรือสารเคมีที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์จะทำให้เกิดอาการเขียวได้

ชนิดที่สอง (Type II) ผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิดที่มีการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีหารีดักเตสไม่เฉพาะที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงเท่านั้นแต่ยังมีการพร่องของเอนไซม์ดังกล่าวในเซลล์เม็ดเลือดขาว กล้ามเนื้อ สมอง ดับ และ fibroblast ด้วย ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มนี้จะมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วยตั้งแต่อายุ 2 – 3 เดือนแรกและส่วนใหญ่จะเสียชีวิตตั้งแต่ขวบปีแรก ในรายที่รุนแรงพบว่ามีศีรษะเล็ก สติปัญญาต่ำ เจริญเติบโตช้า มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ทั้งนี้เนื่องมาจากเอนไซม์ไซโตโครมบีหารีดักเตสที่พบใน microsome ของเนื้อเยื่ออื่นๆในร่างกายที่ทำหน้าที่ในการเมตาบอลิซึมไขมัน โดยเปลี่ยนกรดไขมันไม่อิ่มตัวเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวซึ่งจำเป็นต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากการศึกษาโดยนำเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มาวิเคราะห์หากรดอะมิโนพบว่าจำนวนของ cerebroside (=spingolipids ซึ่งพบในสมอง) ในสมองส่วน white matter ลดลง (48%) นอกจากนี้ยังพบว่าในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) มีกรดไขมัน linoleic ลดลง แต่กรดไขมัน palmitic กลับเพิ่มขึ้น การลดลงของกรดไขมันไม่อิ่มตัวนี้ยังพบได้ในตับ ไต ม้าม โดยที่ความเข้มข้นของคอเลสเตอรอลและไขมันฟอสฟอรัส ที่อยู่ในตับ ไต และม้ามปกติ ทำให้ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดถึงสาเหตุการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบี-หารีดักเตส แต่เชื่อว่าการที่มีปริมาณของ cerebroside ลดลงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้การสร้างปลอก myelin ที่ทำหน้าที่หุ้มเส้นใยประสาทในสมองลดลงไปด้วย ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้มีสติปัญญาอ่อน (Charles et al. , 1995) จากการศึกษาด้านพันธุกรรมพบว่า สาเหตุที่พร่องเอนไซม์นั้นเกิดจากมีการแทนที่ตำแหน่งของ proline ด้วย serine ตรงยีนตำแหน่งที่ 127 ทำให้ nucleotide –binding ที่ทำหน้าที่รับอิเล็กตรอนจาก NADH ให้กับไซโตโครมบีห้เปลี่ยนแปลงไป เรียกชนิดที่สองนี้อีกชื่อหนึ่งว่า generalized type หรือ severe form

ชนิดที่สาม (Type III) ผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีหารีดักเตสที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว แกรนนูโลไซต์ และเกล็ดเลือดเท่านั้น ในขณะที่เนื้อเยื่ออื่นๆจะมีปริมาณของเอนไซม์ชนิดนี้อยู่ระดับปกติ และไม่มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย มีผู้ตั้งสันนิษฐานว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีลักษณะ heterozygote ของชนิดที่หนึ่งและชนิดที่สองร่วมกัน ตามที่รายงานพบผู้ป่วยชนิดนี้ในครอบครัวชาวเยอรมันและชาวญี่ปุ่น ระบุว่าพบอาการเขียวก็ต่อเมื่อมีปริมาณเมทฮีโมโกลบินในเลือดประมาณ 25%

ชนิดที่สี่ (Type IV) ชนิดนี้พบน้อยมาก ผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิดจะมีอาการเขียวเพียงอย่างเดียวและเป็นตลอดชีวิต (long-standing methemoglobinic cyanosis) โดยปกติขบวนการเมทฮีโมโกลบินรีดักชันจะมีเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสทำหน้าที่รับอิเล็กตรอนจาก NADH ส่งให้ไซโตโครมบีห้าแล้วไซโตโครมบีห้าจะส่งอิเล็กตรอนเพื่อเปลี่ยนเมทฮีโมโกลบินไปเป็นฮีโมโกลบินดังนี้ (Hegesh, Hegesh and Kaftory, 1986)



เมื่อไซโตโครมบีห้าที่อยู่ใน cytosol ของเม็ดเลือดแดงมีน้อยกว่าปกติคือประมาณ 25 % ในขณะที่ปริมาณเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสอยู่ในระดับปกติทำให้ไม่เพียงพอที่จะทำหน้าที่รีดิวส์ได้สมบูรณ์ ทำให้มีปริมาณเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงประมาณ 12 – 19 % อาจเรียกชนิดที่สี่อีกชื่อหนึ่งว่า “ภาวะที่มีการพร่องของไซโตโครมบีห้า” (cytochrome b_5 deficiency)

สำหรับในประเทศไทยได้รับรายงานเกี่ยวกับสภาวะเมทฮีโมโกลบินนี้เมื่อยังตั้งแต่กำเนิดครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2513 เป็นผู้ป่วยชายไทยเชื้อสายจีนอายุ 28 ปี ซึ่งมีอาการเขียวตั้งแต่กำเนิด เมื่อนำผู้ป่วยตรวจร่างกายอย่างละเอียดไม่พบว่ามีคามผิดปกติของหัวใจและปอดแต่เมื่อนำเลือดไปวิเคราะห์ตรวจหาโดยใช้ spectroscopic curve พบว่ามีค่าการดูดกลืนแสงที่ 635 นาโนเมตรซึ่งเป็นคลื่นการดูดกลืนแสงของเมทฮีโมโกลบินจึงทำการตรวจหาปริมาณเมทฮีโมโกลบินพบว่ามีค่า 3.97 – 4.15gm%(20- 30%) และมีปริมาณเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส 5.6 U (ค่าปกติ 117 U) (Panich, Na-Nakorn,Kruatrachue, 1970) ในปี พ.ศ.2540 วรวรรณและคณะรายงานพบผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการเขียวเนื่องจากมีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิด โดยผู้ป่วยรายแรกเป็นหญิงไทยอายุ 29 ปีมีอาการเขียวตั้งแต่แรกเกิดเพียงอย่างเดียวและไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วยเมื่ออายุได้ 4 ขวบได้มาตรวจเลือดไม่พบมีการพร่องของเอนไซม์ G-6PD แต่สีของเลือดที่เจาะได้มีสีน้ำตาลช็อกโกแลตและได้รับการรักษาด้วย methylene blue ขนาด 1.5–2 มก./กก./วัน และสามารถทำงานได้ปกติจนอายุได้ 29 ปีกลับมาตรวจเลือดอีกครั้งเพื่อหาระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดและปริมาณเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสรวมทั้งตรวจเลือดครอบครัวของเธอด้วย(ตารางที่ 1) จากผลการตรวจเลือดสรุปได้ว่าปริมาณเอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงต่ำกว่าปกติ แต่ปริมาณเอนไซม์ในเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติจึงจัดอยู่ในกลุ่มที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงเนื่องจากพันธุกรรมชนิดที่หนึ่ง ส่วนผู้ป่วยรายที่สองเป็นหญิงไทยอายุ 14 ปี 6 เดือน มารักษาที่โรงพยาบาลศิริราชด้วยเรื่องมีไข้สูง ท้องเสีย และเป็นหวัด จากการตรวจร่างกายและซักประวัติผู้ป่วยมีอาการ

เขียวตั้งแต่กำเนิดและไม่มีความผิดปกติของหัวใจและปอดร่วมกับผู้ป่วยมีพัฒนาการต่ำ ในขณะที่พี่น้องของผู้ป่วยมีสุขภาพร่างกายแข็งแรงดี เมื่อนำเลือดมาตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเลือดมีสีน้ำตาลช็อกโกแลตและมีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดประมาณ 55.5% และได้นำครอบครัวของเธอมาร่วมทำการตรวจเลือด (ตารางที่ 1) พบแต่ผู้ป่วยมีปริมาณของเฮโมไซม์ที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติจึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงเนื่องจากพันธุกรรมชนิดที่สอง

ตารางที่ 1 แสดงถึงปริมาณเฮโมไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสและระดับเมทฮีโมโกลบินที่ได้จากผู้ป่วยทั้ง 2 คนรวมทั้งครอบครัว (วรวรรณ ดันไพจิตร, 2540)

พารามิเตอร์	ครอบครัวผู้ป่วยหญิงอายุ 30 ปี			ครอบครัวผู้ป่วยหญิงอายุ 14 ปี 6 เดือน					
	พ่อ	แม่	ผู้ป่วย	พ่อ	แม่	ผู้ป่วย	พี่	น้อง	น้อง
Methemoglobin (%)	0	0	15.8	0.75	0.63	55.5	0	0	0
Methemoglobin (g/dl)	0	0	1.9	0.11	0.09	9.34	0	0	0
RBC b ₅ R activity	43.1	61.1	4.2	65.3	50.7	3.0	111.1	113.2	46.5
WBC b ₅ R activity	117.4	109.9	100	42.1	50.8	1.0	102.8	89.3	55

ฮีโมโกลบิน เอ็ม (Hemoglobin M)

เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant (Mansouri and Aubrey, 1993) เกิดจากความผิดปกติทางโครงสร้างของฮีโมโกลบินด้วยการแทนที่ของกรดอะมิโนที่อยู่บริเวณ heme pocket ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น histamine ได้ถูกแทนที่ด้วย tyrosine ซึ่งมีทั้งหมด 4 ชนิด ยกเว้นชนิด Milwaukee ซึ่งตำแหน่ง valine จะถูกแทนที่ด้วย histamine (ตารางที่ 2) ซึ่งฮีโมโกลบิน เอ็มทั้ง 5 ชนิดนี้มีผลทำให้โครงสร้างตติยภูมิของห่วงโซ่โกลบินเปลี่ยนแปลง เหล็กในฮีโมโกลบิน เอ็มทั้ง 5 ชนิดนี้มีผลทำให้โครงสร้างตติยภูมิของห่วงโซ่โกลบินเปลี่ยนแปลง เหล็กในฮีโมโกลบิน เอ็มจะถูกออกซิไดส์ไปเป็นเฟอร์ริกทำให้จับออกซิเจนไม่ได้ตามปกติเกิดเป็นเมทฮีโมโกลบินได้ง่าย (Suzuki et al., 1966) อาการทางคลินิกพบว่าถ้ามีความผิดปกติที่ห่วงโซ่โกลบินชนิดแอลฟาจะมี

อาการเขียวตั้งแต่กำเนิด ส่วนความผิดปกติที่ห่วงโซ่โกลบินชนิดเบต้าจะไม่แสดงอาการเขียวตั้งแต่แรกเกิด เมื่อทารกมีอายุได้ 3–6 เดือนจึงจะแสดงอาการเขียวออกมาให้เห็น

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของฮีโมโกลบิน เอ็ม (Mansouri and Lurie, 1993)

ชนิดของฮีโมโกลบิน เอ็ม	การแทนที่ของกรดอะมิโน
1. M Boston (M Osaka, M Gothenbert)	α 58 (E7) His \rightarrow Tyr
2. M Iwate (M Kankakee)	α 87 (F8) His \rightarrow Tyr
3. M Hyde Park (M Akita)	β 92 (F8) His \rightarrow Tyr
4. M Saskatoon (M Emory, M Chicago, M Radom)	β 63 (E7) His \rightarrow Tyr
5. M Milwaukee	β 67 (E11) val \rightarrow glu
6. FM-Osaka (Fetal Hb M)	γ 63 (E7) His \rightarrow Tyr

สภาวะเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือดเนื่องจากยาหรือสารเคมีบางชนิด (Acquired methemoglobinemia)

Acquired methemoglobinemia เกิดจากยาหรือสารเคมี(ตารางที่ 3) ที่เข้าทำปฏิกิริยากับเซลล์เม็ดเลือดแดงในปริมาณสูง ทำให้อัตราการเกิดออกซิเดชันในฮีโมโกลบินสูงกว่าอัตราการเกิดเมทฮีโมโกลบินรีดักชันมีผลทำให้ระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงกว่าปกติ กลไกการเกิดออกซิเดชันของฮีโมโกลบินอันเนื่องมาจากยายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงได้มีการศึกษาถึงคุณสมบัติของสารต่างๆเหล่านี้ที่สามารถเข้าทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับฮีโมโกลบินทั้งภายในร่างกาย (*in vivo*) และภายนอกร่างกาย (*in vitro*) พบว่ามียาหรือสารเคมีบางชนิดจำเป็นที่จะต้องอาศัยออกซิเจนหรือตัวกลางจึงจะไปออกซิไดส์กับฮีโมโกลบินได้ ได้มีการแบ่งสารเคมีหรือยาที่ทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆได้แก่

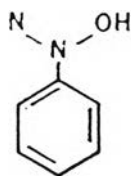
1. สารเคมีหรือยาที่ไปออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรง (Direct oxidation) ส่วนมากเป็นสารเคมีหรือยาที่มีคุณสมบัติเป็น redox potential โดยโครงสร้างของยาหรือสารเคมีประกอบด้วย aminophenol หรือ *N*-hydroxylamine และ *O*-aminophenol (รูปที่ 7) ทำให้ยาหรือสารเคมีเหล่านี้

นี้สามารถออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรงทั้งในร่างกายและภายนอกร่างกายได้ นอกจากนี้ยา chlorates, quinones, nitrate/nitrites ยังจัดอยู่ในกลุ่มนี้ด้วย

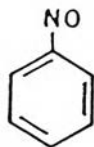
ในประเทศไทยเคยมีรายงานเกี่ยวกับการเกิดเมทฮีโมโกลบินสูงเนื่องจากสารไนเตรทที่ปนเปื้อนในน้ำดื่ม โดยที่เป็นผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1 – 3 ปี จำนวน 4 คนมาโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชด้วยเรื่องมีไข้ต่ำๆ หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็วและมีอาการเขียวทั้งตัว ร้องเอะอะอ่อนเพลีย ตรวจร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสีของเลือดเป็นน้ำตาลซีออกโกแลตเมื่อควนกับอากาศนาน 15 นาทีเลือดไม่เป็นสีแดงเมื่อเทียบกับเลือดคนปกติ แต่จากการซักประวัติดื่มน้ำซึ่งมีสารโซเดียมไนไตรทผสมอยู่จึงวินิจฉัยว่า เกิดจากภาวะเมทฮีโมโกลบิน (รัตนพร วิทยุสโมสร, 2536)

ตารางที่ 3 แสดงยาหรือสารเคมีที่เหนี่ยวนำให้เกิดปริมาณเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง (Olson and McEvoy, 1981)

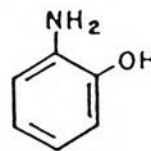
กลุ่มยาหรือสารเคมีที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรงและกลุ่มไนไตรท	
amyl nitrite	food adulterated with nitrites
sodium nitrite	corning extract
nitroglycerin	nitrous gases (arc welders)
bismuth subnitrate	well water (nitrates)
ammonium nitrate	potassium chlorate
silver nitrate	
สารประกอบกลุ่ม aromatic amino , nitro และสารเคมีหรือยาที่ไปออกซิไดส์ฮีโมโกลบินทางอ้อม	
sulfoanamides :	- diapper making ink
sulfanilamide	- sulfathiazone
prontosil	- sulfapyridine
sulfamethoxazone	- reshly dyed shoes
acetanilid	- naphthalene
phenacetin	- 2-anilinethanol
acetaminophen	- topical anesthetics
aniline dyes	- benzocaine
resorcinol	



Phenylhydroxylamine



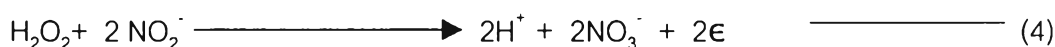
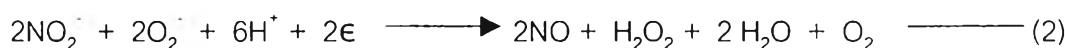
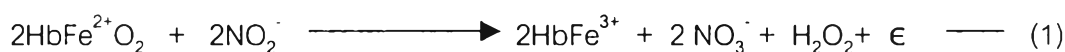
nitrosobenzene



o- aminophenol

รูปที่ 7 แสดงถึงโครงสร้างของยาหรือสารเคมีที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรง(Smith and Olson,1973)

2. สารเคมีหรือยาที่ไปออกซิไดส์ฮีโมโกลบินทางอ้อม (Indirect oxidation) ดังตารางที่ 3 สารเคมีและยากลุ่มนี้จะแตกต่างจากกลุ่มแรกคือกลไกการเกิดปฏิกิริยาของยาหรือสารเคมียังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด ยกตัวอย่างเช่น phenacetin, acetanilid, sulfonamides และ aniline dyes ซึ่งสารเคมีหรือยาเหล่านี้ไม่สามารถก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินภายนอกร่างกายได้ (Smith and Olson, 1973 ; Bodansky, 1951) นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับออกซิเจนในปฏิกิริยารีดักชันทำให้เกิด superoxide (O_2^-) และ hydrogen peroxide (H_2O_2) อนุมูลอิสระทั้งสองจัดเป็น oxidizing agent ที่เข้าทำปฏิกิริยากับฮีโมโกลบิน เช่น ไปรวมกับสารกลุ่มไนตริก โดยที่ไนตริกมีคุณสมบัติเป็น autocatalytic จึงทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินได้ดังปฏิกิริยาดังต่อไปนี้

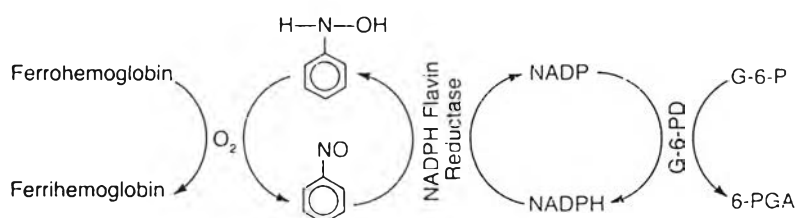


รวมปฏิกิริยาจาก (1) – (4) ดังนี้

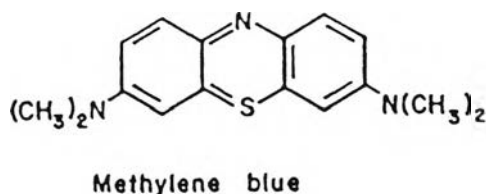


3. จำเป็นต้องมีสารสื่อกลาง (intermediate compound) ในการเปลี่ยนยาหรือสารเคมีให้อยู่ในรูปแบบของการออกฤทธิ์ (active form)กลุ่มยาหรือสารเคมีที่จำเป็นจะต้องมีการเปลี่ยนโครงสร้างทางชีวเคมี (Biochemical transformation) ก่อนจึงมีผลไปออกซิไดส์ฮีโมโกลบินไปเป็น

เมทฮีโมโกลบินได้แก่ ยากลุ่ม anilines, sulfanilamide, dapson, primaquine, acetaniline และ phenacetine โดย anilines มีโครงสร้างเป็น aromatic amine ไม่สามารถออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรง เมื่อยาผ่านเข้าสู่ตับ (hepatic microsomal) จะถูกเมตาบอลิท์เป็น phenylhydroxylamine โดยจำเป็นต้องมี NADPH และออกซิเจนเข้ามาช่วยในปฏิกิริยาดังต่อไปนี้



กลุ่มยาเฉพาะที่ เช่น procaine และ benzocaine ที่มี aniline group เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างมีส่วนทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินนี้เหมือนกัน จากรายงานเกี่ยวกับ benzocaine ที่ใช้ในเพื่อช่วยในการใส่ท่อหายใจ การส่องกล้อง โดยช่วยบรรเทาอาการปวดซึ่งเป็นต้นเหตุของการเกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงถึง 71% (Olson and McEvoy, 1981; Currie et al., 1997; Rodriguez, Smolik and Zbehlík, 1994; Seibert and Seibert, 1984; McKinney, Postiglione and Herold, 1992; Bhutani, Bhutani and Patel, 1992) สำหรับ prilocaine และ lidocaine นั้น ถึงแม้ว่าโครงสร้างจะไม่มี aniline group แต่เมื่อยาชนิดนี้เข้าสู่ร่างกายจะถูกเมตาบอลิท์ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีโครงสร้างคล้าย aniline (aniline-like structures) (Deans, 1956; Burn and Doughty, 1964; Scott, 1964) ส่วน nitrobenzene มีโครงสร้างเป็น nitro compound ซึ่งตามปกติไม่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินภายนอกในร่างกายเช่นเดียวกับกลุ่ม aniline แต่จะก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินภายในร่างกาย (*in vivo*) เท่านั้น Smith และ Olson (1973) ยังแบ่งสารเคมีหรือยาเพิ่มอีก 1 กลุ่ม คือ สารเคมีที่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินเฉพาะในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่แตกซึ่งพบได้ในหลอดทดลองได้แก่ โปแตสเซียมเฟอร์ริกไซยาไนด์ {Potassium ferricyanide (K₃Fe(CN)₆)} เนื่องจากโปแตสเซียมเฟอร์ริกไซยาไนด์ไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดแดงได้ เมื่อทำให้เม็ดเลือดแดงแตกจึงสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินได้ นอกจากนั้นยังมี methylene blue ซึ่งเป็นยาที่ถูกเลือกมารักษาผู้ป่วยที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง แต่ในผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ G-6-PD เซลล์เม็ดเลือดแดงจะแตกง่าย เมื่อเซลล์แตกจะมีการปล่อย methemoglobin reducing activity ออกมาแล้ว methylene blue (รูปที่ 8) จะไปออกซิไดส์ฮีโมโกลบินเป็นเมทฮีโมโกลบินได้



รูปที่ 8 แสดงโครงสร้างของ methylene blue (Smith and Olson, 1973)

ในทารกแรกเกิด (infant) ที่ถึงแม้จะไม่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์ก็สามารถเกิดเมทฮีโมโกลบินได้ชั่วคราว (transient methemoglobinemia) สาเหตุที่ทารกที่มีอายุต่ำกว่า 3 เดือนสามารถเกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้นั้นอาจเกิดจากทารกได้รับน้ำที่มีส่วนผสมของไนเตรทซึ่งพบได้ประมาณ 98% ส่วนอาการท้องเสีย (diarrhea) ภาวะการขาดน้ำ (dehydration) พบได้ประมาณ 53% และเกิดจากแบคทีเรียที่มีชื่อว่า E.coli 127 B8 นอกจากนี้ยังได้รับรายงานพบทารกที่มีอายุเพียง 4 สัปดาห์หลังรับประทานนมเข้าไปก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงซึ่งอาจเกิดจากมีส่วนประกอบของไนเตรทผสมอยู่ในน้ำเมื่อผ่านเข้าไปในกระเพาะอาหารจะถูกแบคทีเรียที่อยู่ในลำไส้ย่อยสลายและเปลี่ยนไนเตรทไปเป็นไนไตรท์ ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินได้อย่างรุนแรง (Yano, Danish and Hsia, 1982) ทารกที่มีอาการท้องเสียร่วมกับมีการสูญเสียน้ำและเกลือแร่มีผลทำให้เลือดมีความเป็นกรดสูงประกอบกับทารกที่มีอายุต่ำกว่า 3 เดือนยังมีระบบเอนไซม์ที่เจริญเติบโตไม่เต็มที่ คือประมาณ 60% เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่รีดิวซ์ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่ามียาหรือสารเคมีที่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในทารกแรกเกิดได้แก่ หมึกพิมพ์ที่พบในผ้าอ้อม benzocaine, bismuth subnitrate ที่ใช้รักษาอาการท้องเสีย, ยาฆ่าเชื้อได้แก่ trichloro-carbioniline และอนุพันธ์ของ aniline (Seibert and Seibert, 1984)

การที่ยาหรือสารเคมีที่สามารถก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้นั้น ขึ้นกับ (Olson and McEvoy, 1981)

1. สถานภาพของผู้ป่วยเองเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ heterozygote ที่มีการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของฮีโมโกลบิน เช่น ฮีโมโกลบิน เอ็ม

2. ผู้ป่วยปกติที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์เกินขนาด เช่น acetanilid ขนาดเกิน 3 – 6 กรัม (Scott, 1964)
3. ปริมาณและอัตราของสารที่ร่างกายได้รับ เช่น ให้ยาในรูปแบบทางหลอดเลือดดำหรือให้ยาปริมาณมากๆ
4. รูปแบบของเมตาบอไลต์ที่ได้ที่อยู่ภายในร่างกายที่สามารถก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบิน
5. ยาหรือสารเคมีที่ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารประกอบอีกชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์เพิ่มขึ้นหรือทำให้สารประกอบมีฤทธิ์ออกซิไดส์ลดลง
6. ความสามารถในการขับถ่ายยาหรือสารเคมีออกจากร่างกาย
7. ความสามารถของเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ไปรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินกลับเป็นฮีโมโกลบิน
8. อายุของผู้ป่วย

อาการแสดงและการวินิจฉัย

ผู้ป่วยจะแสดงอาการและความรุนแรงขึ้นอยู่กับระดับความเข้มข้นของเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือดที่ทำให้ร่างกายเกิดการขาดออกซิเจน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงอาการที่เกิดจากระดับความเข้มข้นเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง (Rodriguez et al., 1994)

ระดับความเข้มข้นเมทฮีโมโกลบินในเลือด	อาการแสดง
> 15%	เริ่มมีอาการเขียว
> 30%	อาการเขียว, อ่อนเพลีย, ซีพจรเต้นเร็ว, วิงเวียนศีรษะ, คลื่นไส้ อาเจียน,
> 55%	อาการเขียว, วิงเวียนศีรษะ, ซึม และไม่รู้สึกร่างกาย
55 – 70%	ระบบการไหลเวียนโลหิตล้มเหลว, หัวใจเต้นผิดปกติ, ชัก, โคม่า
> 70%	ผู้ป่วยถึงแก่ความตายจากภาวะพร่องออกซิเจน

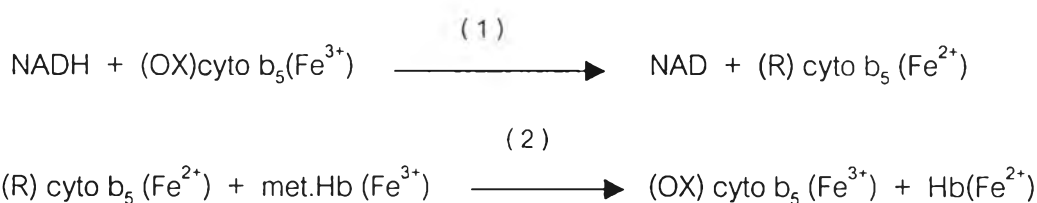
ขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน

เป็นกลไกที่สำคัญของเมทฮีโมโกลบินรีดักชันในเซลล์เม็ดเลือดแดงของคนเพื่อรักษาสภาพของฮีโมโกลบินให้อยู่ในรูปรีดิวส์เพื่อทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนและขนส่งอิเล็กตรอนประกอบด้วย

1. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)
2. Cytochrome b₅ reductase
3. Cytochrome b₅

สารทั้ง 3 ชนิดมีส่วนร่วมในปฏิกิริยาเมทฮีโมโกลบินรีดักชันซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอนคือ

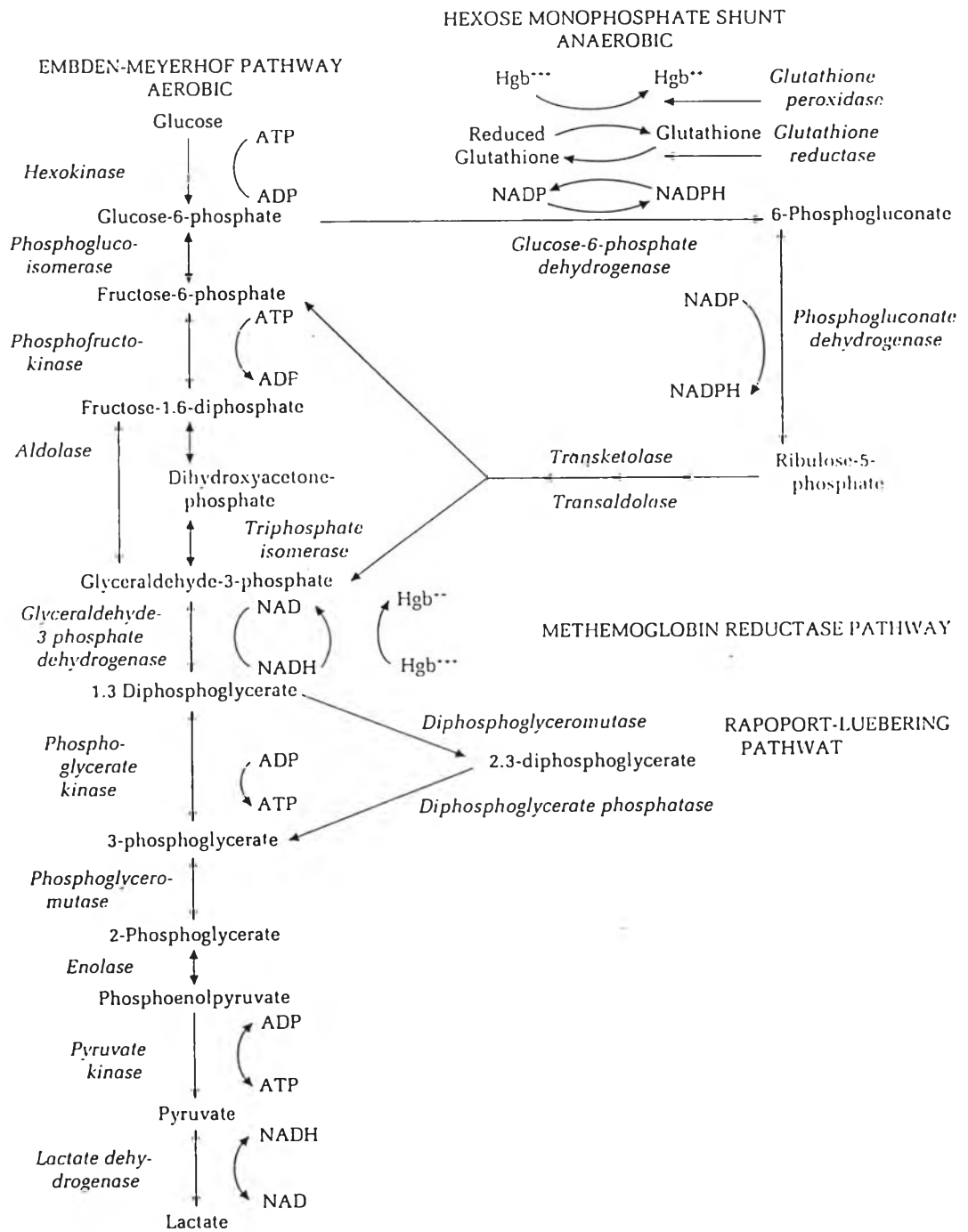
1. เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส
2. ไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ โดยไซโตโครมบีห้าในรูปรีดิวส์จะทำหน้าที่ขนส่งอิเล็กตรอนให้กับเมทฮีโมโกลบินเพื่อเปลี่ยนเป็นฮีโมโกลบินดั่งแผนภูมิต่อไปนี้ (Mansouri and Lurie, 1993)



เป็นที่ทราบกันดีว่าในภาวะปกติของร่างกายมนุษย์มีกลไกในที่สามารถเปลี่ยนเมทฮีโมโกลบินกลับมาเป็นฮีโมโกลบินเพื่อทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนต่างๆของร่างกายโดยเฉพาะที่ สมอง หัวใจ ตับ ไต โดยอาศัยเอนไซม์ที่ทำหน้าที่รีดิวส์ คือ ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส โดยเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสทำหน้าที่หลักในระบบเมทฮีโมโกลบินรีดักชันถึง 95% (Scott, Duncan and Ekstand, 1965) และอีก 5% เป็น NADPH-methemoglobin reductase (รูปที่ 9)

ระบบไซโตโครมบีห้ารีดักเตส (Cytochrome b₅ reductase system)

Dittrich (1891) เป็นคนแรกที่อธิบายเกี่ยวกับเอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ทำหน้าที่รีดิวส์หรือเปลี่ยนเมทฮีโมโกลบินกลับเป็นฮีโมโกลบิน ต่อมา Warburg และคณะ (1930 และ 1940) อธิบายว่าในขบวนการสลายกลูโคส (glucolysis) ในเซลล์เม็ดเลือดแดงจะให้ NADH ออกมา ซึ่ง NADH จะทำหน้าที่พาอิเล็กตรอน (electron carrier) ในขบวนการเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน (Hultquist et al. , 1993) Scott และคณะ (1965)เป็นคนแรกที่สามารถแยกเอนไซม์ NADH-



รูปที่ 9 แสดงปฏิกิริยา Hexose monophosphate shute, Glycolytic pathways และ Methemoglobin reductase pathway (Brown, 1993)

methemoglobin reductase (NADH-MR) หรือเรียกอีกชื่อว่า dehydrogenase I Petraghani และคณะ(1959)นำไซโตโครมบีห้าและไซโตโครมบีห้ารีดักเตสที่สกัดได้จากตับหมูมาให้กับม้าที่มีภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง พบว่าเอนไซม์สามารถรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินกลับเป็นฮีโมโกลบินได้ (Petraghani, Noqueira and Raw, 1959) Sass และคณะ (1967) รายงานว่าผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ NADH-cytochrome b_5 reductase จะก่อให้เกิดภาวะเมทฮีโมโกลบินีเมีย (Methemoglobinemia) Hultquist และ Passon (1971) อธิบายว่าเอนไซม์ NADH-cytochrome b_5 reductase มีคุณสมบัติเหมือนกับไซโตโครมบีห้ารีดักเตส(E.C.1.6.2.2)

เอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสเป็น Flavoprotein ชนิดหนึ่งที่มีห่วงโซ่เปปไทด์สายเดี่ยว (single peptide chain) และมีส่วนที่ไม่ใช่โปรตีน (prosthetic group) คือ flavin adenine dinucleotide (FAD) เป็นส่วนประกอบมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 32,000 (Yubishi and Takeshita, 1980; Kuma and Inomata, 1972)

เอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส (E. C . 1. 6. 2. 2) อาจเรียกชื่อได้อีกหลายชื่อ ได้แก่ NADH-methemoglobin reductase , NADH-cytochrome b_5 reductase, NADH-ferricyanide reductase, NADH-ferricytochrome b_5 oxido-reductase, NADH-dehydrogenase, เมทฮีโมโกลบินรีดักเตส (Hegesh, Calmanovici and Avron, 1968; Tanishima et al., 1980; Panin et al., 1984; Hegesh, Hegesh and Kaftory, 1986)

การสร้างเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสเริ่มมีขึ้นตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา และมีการเพิ่มปริมาณขึ้นตามอายุที่อยู่ในครรภ์มารดา เมื่อทารกคลอดออกมาและมีอายุต่ำกว่า 6 สัปดาห์จะมีปริมาณเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวัยผู้ใหญ่ จนกระทั่งมีอายุระหว่าง 7 สัปดาห์ – 6 เดือน จึงมีปริมาณของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ (Vetrella et al., 1971) ในผู้ป่วยที่มีการพร่องเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous พบว่าสมรรถนะของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส 2 ใน 3 สูญเสียไป ทำให้มีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดเพิ่มขึ้น 10 – 50% สอดคล้องกับการมี oxygen dissociation curve เอนไปทางซ้าย (Jaffe et al. , 1966)

ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสประกอบด้วย 2 รูปแบบได้แก่ (Hultquist and Passon, 1971)

1. รูปแบบละลายน้ำ (soluble form) เป็นเอนไซม์ที่พบในเซลล์เม็ดเลือดแดงและเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน

2. รูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane bound form) พบได้ที่ไมโครโซม (microsome) และไมโทคอนเดรียรวมทั้งในเซลล์เนื้อเยื่ออื่นๆ

เอนไซม์ไซโตโครมบีห้ำร็ดักเตสรูปแบบละลายน้ำจะพบอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงทำหน้าที่หลักในการรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบิน นอกจากนี้ยังพบรูปแบบละลายน้ำในส่วนที่เป็นของเหลว (cytosolic) ในรกและในตับกระต่าย (Goto-Tamura, Takesue and Takesue, 1976; Kuma, Prough and Master, 1976) ส่วนไซโตโครมบีห้ำร็ดักเตสรูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ของ endoplasmic reticulum และไมโทคอนเดรียบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ส่วนนอก (outer membrane) (Strittmatter and Velick, 1957 ; Kuwahara, Okada and Omura, 1978) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ lipid metabolizing activities ใน endoplasmic reticulum ทำหน้าที่เปลี่ยนกรดไขมันอิ่มตัวไปเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัว (desaturation) และทำให้โครงสร้างของกรดไขมันยืดยาวออกไป (elongation) นั่นคือมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างคอเลสเตอรอล (cholesterol) (Reddy, Kupfer and Capsi, 1977) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (Hildebrandt and Estabrook, 1971) ยังสามารถพบไซโตโครมบีห้ำร็ดักเตสรูปแบบที่เกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ได้ในเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยยึดเกาะอยู่ภายในเยื่อหุ้มเซลล์ จากการให้ cathepsin D ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ย่อยสลายโปรตีนลงในเซลล์เม็ดเลือดแดง พบว่าเซลล์เม็ดเลือดแดงหลังเอนไซม์ในรูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane bound) ออกมา และมีคุณสมบัติเหมือนกับเอนไซม์ที่พบในไมโครโซมของตับ โครงสร้างของเอนไซม์รูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์จัดเป็น amphiphilic protein ที่ประกอบด้วยส่วนของ hydrophilic ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาและเป็นส่วนที่หันเข้ามาทาง cytoplasm กับส่วนที่เป็น hydrophobic ซึ่งมีหมู่ $-COOH$ ประกอบอยู่ตรงส่วนปลาย โดยส่วนนี้จะยึดติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ของ endoplasmic reticulum (Spatz and Stittmatter, 1973) NADH-cytochrome b_5 reductase รูปแบบละลายน้ำจะไม่มีส่วนของ hydrophilic ที่อยู่ส่วนปลาย (Yubisui et al., 1984) แต่จากการศึกษาทางอิมมูโนวิทยาถึงความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบละลายน้ำและรูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ ทั้ง 2 รูปแบบเป็นเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ำร็ดักเตส (cytochrom b_5 reductase) ที่จับอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง (Leroux, Torlinski and Kaplan, 1977) ผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินีเมียเนื่องจากพันธุกรรมชนิดที่ 2 (Type II) จะมีการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ำร็ดักเตสทั้ง 2 รูปแบบ (Leroux, Junien and Kaplan, 1975) แต่ไม่ทราบเป็นที่แน่ชัดว่าเอนไซม์รูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์มีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน อย่างไรก็ตามเป็นที่คาดว่าเอนไซม์รูปแบบที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์จะทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นในการสร้างเอนไซม์รูป

แบบละลายน้ำ ซึ่งสามารถหลั่งออกมาโดยขบวนการสลายโปรตีน (partial proteolysis) เนื่องจากเอนไซม์ทั้ง 2 รูปแบบเกิดจากยีนเดียวกันคือ DIA, ที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์และตั้งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 (Fisher et al., 1977; Junien et al., 1978) นอกจากนี้ในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่เจริญเต็มที่จะมีการกระจายของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสทั้ง 2 รูปแบบเท่าๆกัน (Choury, Leroux and Kaphan, 1981)

พบว่าเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสมีความสัมพันธ์กับอายุของเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยปกติเซลล์เม็ดเลือดแดงจะมีอายุประมาณ 120 วันในกระแสโลหิต เมื่อเซลล์เม็ดเลือดแดงหมดอายุจะถูกทำลายที่ม้ามซึ่งเป็นกลไกที่เกิดขึ้นตลอดเวลาในระบบไหลเวียนเลือด Keitt และคณะ (1966) รายงานถึงผู้ป่วยที่มีภาวะการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสจะมีปริมาณของเมทฮีโมโกลบินมากในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่แก่ Rigas และ Koler (1961) กล่าวว่าในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่แก่จะมีปริมาณเอนไซม์ NADH-ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสลดลง 25 % (Feig et al., 1972) Tamura และคณะ (1981) สรุปได้ว่าเม็ดเลือดแดงที่มีอายุมากจะมีเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส, ไซโตโครมบีห้า (cytochrome b_5) ลดลง และขณะเดียวกันเมทฮีโมโกลบินในเซลล์เม็ดเลือดแดงสูงขึ้น (Matsuki et al., 1981)

NADPH- methemoglobin reductase

Warburg (1930) เป็นคนแรกที่พบ NADPH- methemoglobin reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ทำหน้าที่รีดิวซ์เมทฮีโมโกลบินในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่จำเป็นต้องอาศัยตัวรับอิเล็กตรอนที่ได้จากภายนอกร่างกาย (exogenous electron acceptor) เช่น methylene blue (Hultquist et al., 1993) Hultquist และคณะได้ทำการศึกษาและสกัด NADPH- methemoglobin reductase ออกจากเซลล์เม็ดเลือดแดงของวัวและได้จำแนก NADPH- methemoglobin reductase ออกเป็น 2 รูปแบบได้แก่ (Defilippi and Hultquist, 1978 ; Defilippi and Hultquist, 1978)

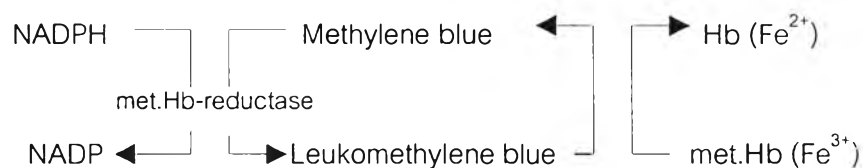
1. active form เป็นเอนไซม์ที่ไม่มีสี (colorless)
2. green form เป็นรูปแบบของเอนไซม์ที่ไม่ทำหน้าที่ในปฏิกิริยา แต่จะทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วเมื่อมีออกซิเจนและเปอร์ออกไซด์ (peroxides) จากที่เอนไซม์มีสีเขียวนั้นคาดว่า เกิดจาก prosthetic group ของเอนไซม์

จากการศึกษาระบบภูมิคุ้มกันวิทยาของโปรตีน พบว่าเอนไซม์ NADPH – methemoglobin reductase พบได้ในส่วนไซโตโซล ของเซลล์เม็ดเลือดแดงของคน, กระจ่าง, หนูและยังพบได้ในตับ หนู น้ำหนักโมเลกุลของเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase ในวัว, หนู, กระจ่างและใน

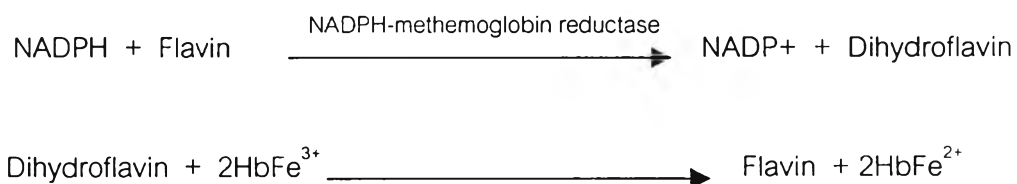
คนมีค่าเท่ากับ 26,000 , 27,000 , 26,000 และ 25,000 ตามลำดับ จากน้ำหนักโมเลกุลแสดงให้เห็นว่าขนาดของเอนไซม์ในกระต่ายจะมีค่าใกล้เคียงกับคน (Chun-Laplo and Agar, 1986) นอกจากนี้ยังพบว่าความเข้มข้นของเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase ในเซลล์เม็ดเลือดแดงของวัวมีค่าประมาณ 10 μ M ซึ่งเป็นค่าที่มีความเข้มข้นใกล้เคียงกับคน (Scott, Duncan and Ekstrand, 1965) Yubisui และคณะ (1977) พบว่า NADPH- methemoglobin reductase มีลักษณะเหมือนกับฟลาวินรีดักเตส (Flavin reductase) ซึ่งพิสูจน์จากการทดลองของ Matsuki และคณะ (1978) ที่ได้นำเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ได้จากคนปกติ และผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสเนื่องจากพันธุกรรม แล้วใส่ไนไตรท์ (nitrite) ลงในเซลล์เม็ดเลือดแดงเพื่อเปลี่ยนฮีโมโกลบินเป็นเมทฮีโมโกลบิน แล้วให้กลูโคสหรือ 2-deoxy-D-glucose ทำหน้าที่เป็นลิบลเตรในปฏิกิริยาหลังจากเติมไรโบฟลาวิน (riboflavin) เข้าไปในปฏิกิริยาแล้วพบว่า ขบวนการเมทฮีโมโกลบินรีดักชันจะถูกเร่งให้ปฏิกิริยาเกิดเร็วขึ้นเป็น 2 เท่า (Matsuki et al., 1981) ซึ่ง NADPH ในเซลล์เม็ดเลือดแดงได้มาจากขบวนการ Hexose monophosphate shunt ตามปกติ โดยมีเอนไซม์ glucose- 6 - phosphate dehydrogenase (G-6 -PD) เป็นเอนไซม์ช่วยเปลี่ยนไปเป็น 6 -phosphogluconate (รูปที่ 9) (วรวรรณ ดันไพจิตร, 2540 ; Sullivan and Glader, 1980) จากการที่เอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase มีลักษณะเหมือนฟลาวินรีดักเตสดังที่กล่าวมาข้างต้นทำให้เรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า "NADPH-flavin reductase (Yubisui et al., 1977) NADPH- methemoglobin reductase เริ่มมีการพัฒนาตั้งแต่ช่วง prenatal life (Vetrella et al., 1971) ในเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ได้จากทารกที่คลอดก่อนกำหนดและเด็กแรกเกิดจะมีปริมาณเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase มากกว่าในผู้ใหญ่ เมื่อเด็กอายุได้ 7 – 13 ปี จะมีปริมาณของเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจะเพิ่มขึ้นอีกครั้งเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่าในวัยชราจะมีเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase เพิ่มขึ้นในขณะที่ NADH ลดลง แต่สมรรถนะของเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้ก็ไม่มีความสัมพันธ์กัน ดังที่กล่าวมาแล้วว่าเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase ในภาวะปกติจะมีบทบาทน้อยคือประมาณ 5% ในขบวนการเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน (Sullivan and Glader, 1980) ดังนั้นผู้ป่วยมีภาวะพร่องเอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase จะไม่ทำให้เกิดสภาวะเมทฮีโมโกลบินีเมีย แต่การพร่องเอนไซม์ตัวนี้มีผลเกี่ยวกับการแก้ไขสภาวะเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือด โดยที่พบว่า เอนไซม์ NADPH- methemoglobin reductase ในขบวนการเมทฮีโมโกลบินรีดักชัน เกี่ยวข้องกับ

1. NADPH ที่ได้จากขบวนการ hexose monophosphate เป็นผู้ให้อิเลคตรอน (electron Donor)
2. ตัวรับอิเลคตรอนที่ได้จากภายนอกร่างกายทำหน้าที่เหมือน co-factor ให้กับ NADPH-methemoglobin reductase ซึ่งได้แก่ Methylene blue และไรโบฟลาวิน

โดยที่ NADPH- methemoglobin reductase จะทำหน้าที่รีดิวส์ methylene blue เป็น leukomethylene blue ซึ่ง leukomethylene blue จะไปรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินกลับไปเป็น ฮีโมโกลบินอย่างรวดเร็วดังขบวนการดังต่อไปนี้ (Curry, 1982)

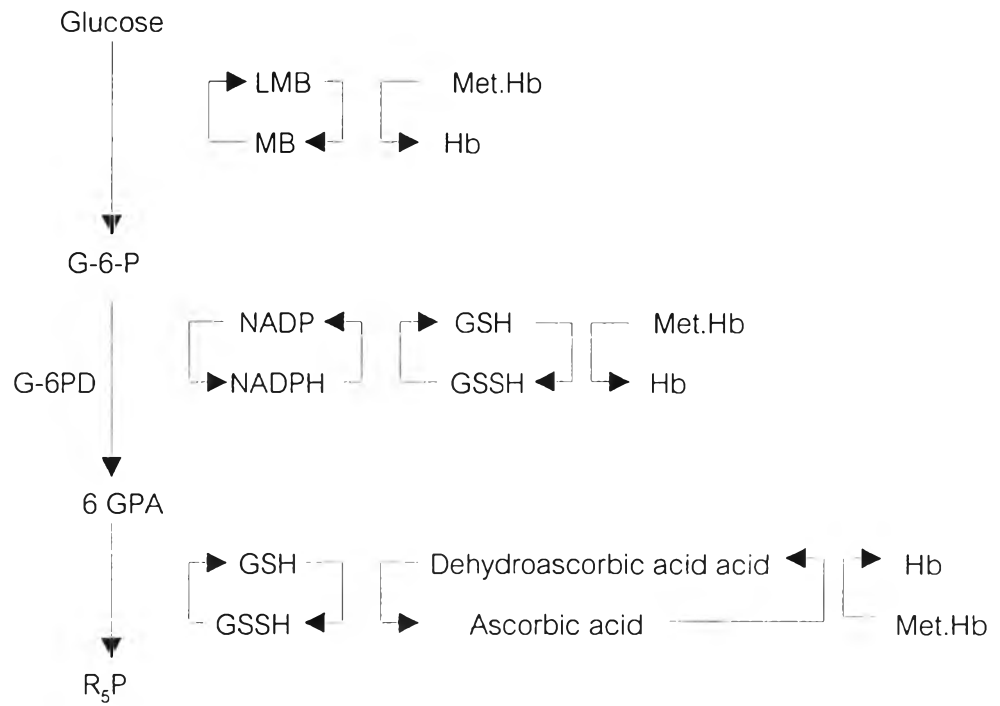


ซึ่งปฏิกิริยาข้างต้นจะเหมือนกับ Flavin reductase ดังต่อไปนี้



นอกจากอัสคัยเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสและNADPH-methemoglobin reductase แล้ว ยังมี Glutathione reductase และวิตามินซี (ascorbic acid) ที่ทำหน้าที่รีดิวส์เมทฮีโมโกลบินได้โดยตรงโดยไม่ต้องอาศัยเอนไซม์แต่ต้องอาศัย NADPH ในปฏิกิริยา ในภาวะปกติขบวนการทั้งสองจะมีบทบาทน้อยมาก การทำงานของวิตามินซีจะต้องอาศัย reduced glutathione(GSH) โดยที่

วิตามินซีรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบินได้ dehydro-ascorbic acid ซึ่งอาศัยเอนไซม์ glutathione reductase (GSH) ในการรีดิวซ์กลับเป็นวิตามินซีดังปฏิกิริยาต่อไปนี้ (Hibbard et al., 1979)



การวินิจฉัยสภาวะเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือด

การวินิจฉัยสภาวะเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือด ทำได้โดยอาศัยหลักการดังต่อไปนี้คือ

1. สภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงมักเริ่มจากอาการทางคลินิกคืออาการเขียว ร่วมกับมีปริมาณ oxygen saturation ต่ำซึ่งไม่ปรากฏภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory distress) และผลการตรวจเลือดหาปริมาณออกซิเจนในเลือดเป็นปกติหรือสูงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อให้ออกซิเจน 100% (Conroy et al., 1993)
2. ประวัติการได้รับยาของผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงอย่างเฉียบพลัน แต่ในกรณีที่เป็นชนิดเรื้อรังให้คำนึงถึงภาวะที่มีการพร่องของเอนไซม์ NADH-cytochrome b₅ reductase
3. เลือดที่ได้จากหลอดเลือดแดงจะให้สีช็อกโกแลต (chocolate brown arterial blood) เมื่อนำเลือดมาเขย่ากับอากาศเลือดจะไม่เปลี่ยนเป็นสีแดงปกติ
4. วัดระดับความเข้มข้นของเมทฮีโมโกลบินทางห้องปฏิบัติการ โดยใช้ spectrophotometer หรือ CO-Oxymeter ที่คลื่นการดูดกลืนแสง 630 nm

การรักษา

การรักษาสามารถทำได้โดยที่พิจารณาจากสภาวะของผู้ป่วยดังนี้คือ

1. ผู้ป่วยที่มีอาการเขียวเล็กน้อยร่วมกับมีระดับเมทฮีโมโกลบินต่ำและไม่มีอาการแสดงอื่นร่วมด้วย ให้นหยุดยาที่มีฤทธิ์ออกซิไดส์และไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาเนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดแดงสามารถรีดิวส์เมทฮีโมโกลบินให้อยู่ในระดับประมาณ 1% ของปริมาณฮีโมโกลบินภายใน 2 – 3 วัน (Anderson, Hajduczyk and Barker, 1988) ปกติเมทฮีโมโกลบินมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 55 นาที (Olson and McEvoy, 1981)
2. ผู้ป่วยที่มีอาการเขียวร่วมกับมีอาการผิดปกติและมีระดับเมทฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 40% ให้ methylene blue ขนาด 1-2 มก./กก.(0.1-0.2 มล./กก.ของ methylene blue in NSS solution) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 5-10 นาที ระดับเมทฮีโมโกลบินจะลดลงอย่างรวดเร็วจนอยู่ในเกณฑ์ปกติภายใน 1 ชั่วโมง หากผู้ป่วยมีอาการเขียวอีกให้ยาซ้ำในขนาดเท่าเดิม แต่ผู้ป่วยยังมีอาการเขียวอยู่อาจเกิดจาก
 - 2.1 มีการพร่องของเอนไซม์ NADPH-ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส
 - 2.2 มีภาวะพร่องของG-6-PD ทำให้การสลายน้ำตาลไม่เกิดขึ้นผลที่ตามมาคือไม่มี

NADPH เข้ามาในขบวนการรีดักชัน จึงห้ามให้การรักษาด้วย methylene blue ในผู้ป่วยที่มีการพร่องของเอนไซม์ G-6-PD เนื่องจาก methylene blue เองสามารถทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงแตกและออกซิไดส์เป็นเมทฮีโมโกลบินได้ นอกจากนี้ห้ามให้ methylene blue เกินขนาด 7 มก./กก. เนื่องจาก methylene blue สามารถออกซิไดส์ฮีโมโกลบินได้โดยตรง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก, หายใจลำบาก, เขียว และเกิด hemolytic anemia ร่วมด้วย

3. ในรายที่ไม่สามารถให้ methylene blue ในการรักษาอาจให้วิตามินซีในการลดระดับเมทฮีโมโกลบินได้แต่ให้ผลค่อนข้างช้า ดังนั้นจึงไม่ควรให้วิตามินซีในการรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงอย่างเฉียบพลันในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเขียวมาก และมีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงกว่า 50% ของฮีโมโกลบินทั้งหมด หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย methylene blue จำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือด หรือการฟอกเลือดด้วยไตเทียม

4. สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิดเนื่องจากพันธุกรรมส่วนใหญ่จะไม่ปรากฏอาการยกเว้นอาการเขียว (ยกเว้นชนิดที่ 2) การรักษาเพื่อให้สีผิวและเยื่อกลับมากปกติสามารถทำได้โดยให้

4.1 ให้ methylene blue โดยรับประทานในขนาด 100 – 300 มก./วัน แต่ methylene blue เมื่อใช้เป็นเวลานาน methylene blue มีผลทำให้เกิดท่อทางเดินปัสสาวะอักเสบ

4.2 รับประทานวิตามินซีในขนาด 5 – 8 มก./กก. วันละ 2 – 3 ครั้ง อย่างไรก็ตามการได้รับวิตามินซีในขนาดสูงเป็นเวลานานๆอาจมีผลทำให้เกิดนิ่วที่ท่อทางเดินปัสสาวะ (Kaphan, Tiselius and Almgord, 1977)

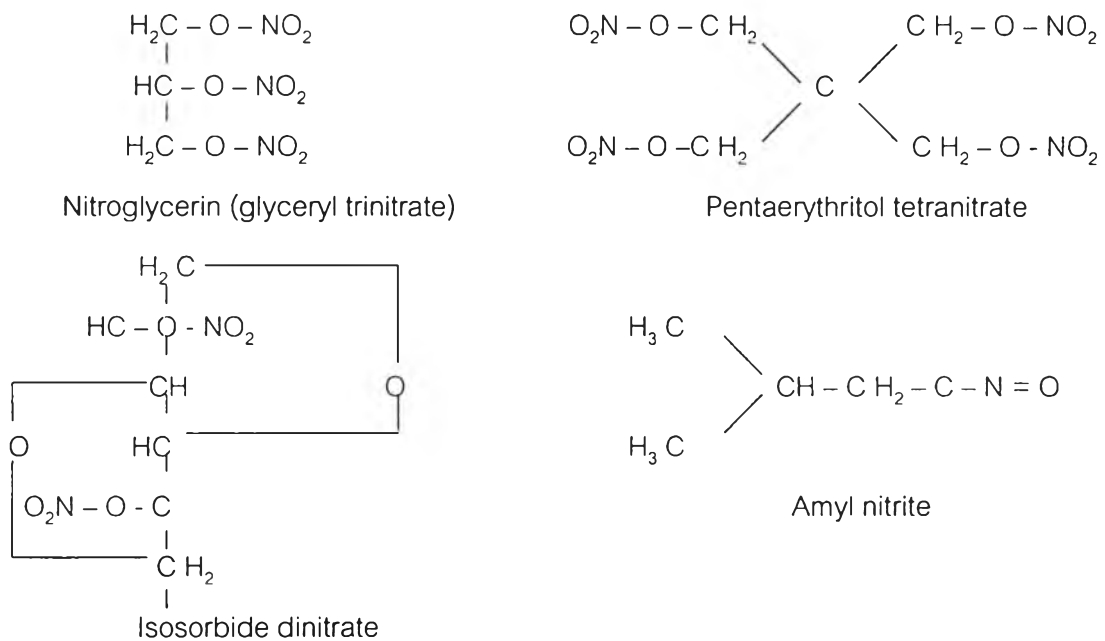
4.3 วิตามินบี 2 (riboflavin) มีประสิทธิภาพในการรักษาเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิด โดยไปเพิ่มปริมาณฟลาวินในเซลล์เม็ดเลือดแดง ขนาด 60 – 120 มก./วัน โดยการรับประทาน ปัจจุบันเป็นยาที่ถูกเลือกมาใช้ในการรักษาเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงตั้งแต่กำเนิดเนื่องจากยังไม่พบว่ามีผลข้างเคียง (Kaplan and Chirouze, 1978; Hirano et al., 1981)

Organic nitrates

คุณสมบัติทางเคมี

organic nitrates จัดเป็น polyol esters ของกรดไนตริก ส่วน organic nitrites เป็น esters ของกรดไนตริก nitroglycerin (NTG) จัดอยู่ในกลุ่ม organic nitrates (Blum et al., 1970) โดย

NTG เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาอาการเจ็บแน่นอกเนื่องจากหัวใจขาดเลือด (angina pectoris) (Murrell, 1979) และเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและเป็นที่ยอมรับในทางการแพทย์ถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดแน่นอก (Aronow, 1972) ประโยชน์ของ NTG ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (Helfant, 1976; Taylor, 1976) ลดขนาดของส่วนที่มีการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ (Epstein et al., 1975; Abrams, 1983; Hill et al, 1981) โรคหัวใจล้มเหลวอันเนื่องมาจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (Flaherty et al, 1975) ใช้ลดความดันโลหิตช่วงระหว่างและหลังการผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ ฯลฯ มียาหลายตัวที่อยู่ในกลุ่มเดียวกับ NTG ได้แก่ amyl nitrite, isosorbide dinitrate, erythryl tetranitrate และ pentaerythritol tetranitrate ซึ่งมีโครงสร้างแสดงไว้ในรูปที่ 10

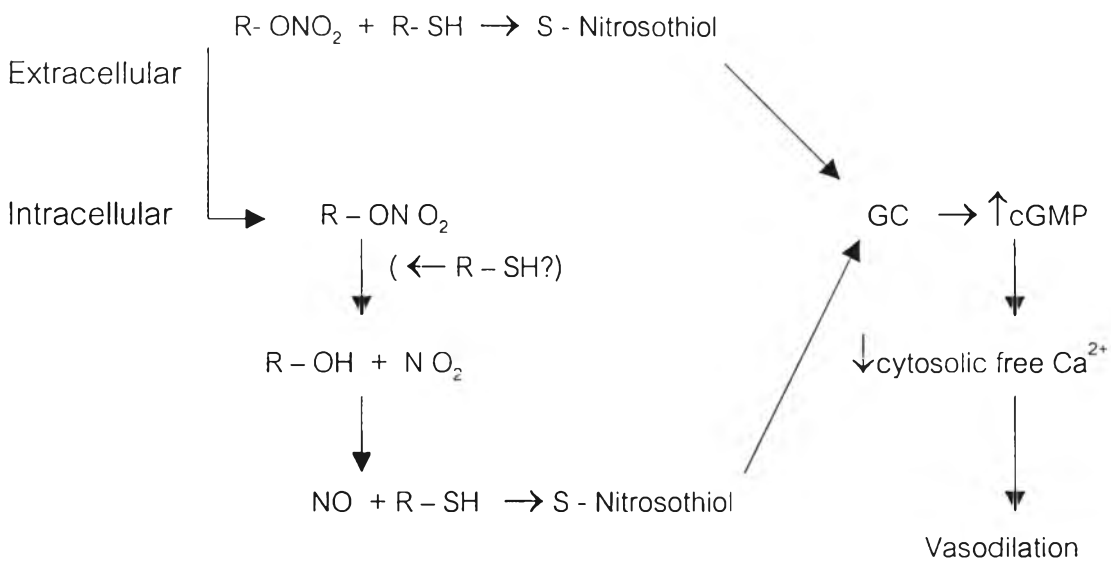


รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างของยาในกลุ่ม organic nitrates บางตัว (Murrell, 1979)

การบริหารยา NTG มีด้วยกันหลายรูปแบบได้แก่ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ, ยารับประทาน, ยาอมใต้ลิ้น, ยาพ่น และใช้แปะที่ผิวหนัง

กลไกการออกฤทธิ์

ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม organic nitrates ถูกนำมาใช้ในการรักษาตั้งแต่ศตวรรษที่ 19 แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เมื่อ NTG ถูกฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยาจะถูกเมตาบอไลต์ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ ที่ภายนอกเซลล์ NTG จะทำปฏิกิริยากับ sulfhydryl group (-SH) เปลี่ยนเป็น N-nitrosothiol ส่วนภายในเซลล์ NTG จะถูกเมตาบอไลต์เป็น inorganic nitrites (NO₂) และเปลี่ยนเป็น nitric oxide(NO) ทั้ง NO และ N-nitrosothiol จะกระตุ้นเอนไซม์ guanylate cyclase ไปเพิ่มปริมาณ cGMP cGMP จะมีผลทำให้ปริมาณแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ลดลงรวมทั้งลดการหลั่งแคลเซียมออกจาก sarcoplasmic reticulum ทำให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ลดลงผลที่ได้คือ กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดคลายตัว (รูปที่ 11)



รูปที่11 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ nitroglycerin ที่ทำให้กล้ามเนื้อหลอดเลือดขยายตัว (Elkayam, 1994)

ผลทางเภสัชวิทยา

nitroglycerin มีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อของหลอดเลือดดำเป็นส่วนใหญ่และยังมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดง กล้ามเนื้อมดลูก กระเพาะลำไส้ และกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม เมื่อร่างกายได้ยานี้เข้าไป ภายใน 20 วินาทีแรกมีผลทำให้หลอดเลือดแดงฝอยขยายตัวทำให้ไปเพิ่ม cardiac output , stroke volume และปริมาณเลือดที่หัวใจ (coronary blood flow) (Honig et al.,

1960) ภายหลัง 60 วินาที ที่ได้ยา พบว่าปริมาณเลือดที่ไหลผ่านเข้าไปในเส้นเลือดที่หล่อเลี้ยงหัวใจปกติ เพิ่มการสะสมเลือดในหลอดเลือดดำ ลดความดัน ปริมาตรและความตึงในผนังหัวใจห้องล่าง ทำให้ลดการทำงานของหัวใจ ผลที่ตามมาคือลดความต้องการของออกซิเจนในกล้ามเนื้อหัวใจ NTG ลด preload โดยจะไปลดความดันที่ส่งเลือดเข้าสู่หัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular filling pressure) ลด afterload โดยลดแรงต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย มีผลโดยตรงต่อหลอดเลือดโคโรนารีทำให้หลอดเลือดโคโรนารีขยายตัว (Doerner et al., 1979; Mann et al, 1977) ทำให้เพิ่มการไหลเวียนเลือดมาเลี้ยงบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดมากขึ้น แต่ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบตันมากๆจะไม่เพิ่มการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือด (Bache et al., 1975) ทำให้ NTG มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดเค้นอก Dauwe และคณะได้แนะนำการใช้ NTG ที่ให้ทางหลอดเลือดดำรักษาอาการปวดเค้นอกว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดเค้นอกและมีปัญหาเส้นเลือดที่เลี้ยงหัวใจอุดตันเมื่อให้ NTG ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องโดยให้อัตราเร็ว 47 ไมโครกรัม/นาที เป็นระยะเวลา 2 – 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดความถี่ในการเกิดอาการปวดเค้นอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Dauwe et al., 1979) แพทย์บางท่านยังใช้ NTG ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องกับผู้ป่วยที่จะให้การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างเฉียบพลันจะให้นยา NTG ทางหลอดเลือดดำในอัตรา 10 – 20 ไมโครกรัม/นาที และสามารถเพิ่มอัตราเร็ว 5 – 10 ไมโครกรัม/นาที ได้ทุกๆ 3 – 5 นาที (Flaherty et al., 1975) จนกว่ายาจะมีผลต่อระบบการไหลเวียนเลือด หรืออาการปวดเค้นอกลดลงหรือหายไป หรือผู้ป่วยแสดงอาการปวดศีรษะ

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา NTG ทางหลอดเลือดดำได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ซีพจรเต้นเร็ว ภาวะพร่องออกซิเจนเกิดจากมีการเพิ่ม pulmonary ventilation perfusion ที่ผิดปกติ อาการปวดศีรษะ ภาวะเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง (Bojar et al. ,1987) และการดื้อยา (Tolerance)

การดื้อยาหลังจากให้ยา NTG ทางหลอดเลือดดำเกิดได้เร็วมาก (Armstrong and Moffat, 1983) โดยเฉพาะถ้าได้ยาในเตรทบ่อยและปริมาณสูง การดื้อยาจะหายไปเมื่อนหยุดในเตรท 8 – 12 ชั่วโมง กลไกการเกิด "การดื้อยา" อาจเกิดจากการลดความไว หรือการลดปริมาณของ sulfhydryl group ในผนังหลอดเลือด คาดว่า sulfhydryl group เป็นตัวสำคัญที่เปลี่ยนไนโตรปไปเป็นสารอื่นที่ทำหน้าที่กระตุ้นการสร้าง cGMP ที่ทำให้กล้ามเนื้อหลอดเลือดขยายตัว

กลไกการเกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงเนื่องจากยา nitroglycerin

NTG เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและอวัยวะช่วยปลาย โดยเอนไซม์ glutathione reductase โดยเปลี่ยนไนโตรทเป็นไนตริก หรือ inorganic nitrite (NO_2) NO_2 จะไปทำปฏิกิริยาออกซิเดชันกับเหล็กในฮีโมโกลบินทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบิน (Kaplan et al., 1985) ในภาวะปกติไนตริก 1 ไมเลกุล สามารถทำปฏิกิริยากับฮีโมโกลบิน 1 ไมเลกุล ได้ฮีโมโกลบินเฟอริก 1 ไมเลกุล และสารประกอบเชิงซ้อน ferroheme-NO complex 1 ไมเลกุล (Smith and Olson, 1973) จากที่กล่าวมาแล้วในช่วงต้นพบว่าปริมาณที่ใช้ไม่มีการกำหนดแน่นอน ขนาดที่ใช้ตั้งแต่ 50 – 350 ไมโครกรัม/นาที่ ระยะเวลาที่ใช้ยา NTG ที่เคยมีรายงานนั้นนาน 2 – 25 วัน (ประดิษฐ ปัญญวีณิม และ ศุภชัย ไชยธีระพันธ์, 2531) ผู้ป่วยที่มีภาวะของหลอดเลือดโคโรนารีหดเกร็ง (ชนิดที่ผนังของเส้นเลือดไม่หนาหรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน) สามารถให้ยา NTG ในปริมาณที่ไม่จำกัด เนื่องจากเป็นการรักษาในระยะสั้น และต้องการผลรวดเร็วโดยไม่ต้องคำนึงถึงการเกิดการดี้อยา (หน่วยโรคหัวใจ คณะแพทยศาสตร์ สงขลานครินทร์, 2531) Gibson และคณะ (1982) ได้รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NTG ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงสุดคือ 30 ไมโครกรัม/กก./นาที่ เป็นระยะเวลา 6 วันทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้ Husum และคณะรายงานว่า ขนาดของยา NTG ในขนาดรักษา 0.5 – 3 ไมโครกรัม/กก./นาที่ ไม่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Husum, Lindeburg and Jacobsen, 1982) ในห้องผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยก่อนได้รับการผ่าตัดได้รับยา NTG ขนาดความเข้มข้น 15 มิลลิกรัม ใน 5% กลูโคส 250 มล.ทางหลอดเลือดดำในอัตรา 1.5 มล./นาที่ นาน 15 นาทีผู้ป่วยมีอาการเขียว และเลือดมีสีช็อกโกแลต (Robicsek, 1985) ขนาดยา NTG ทางหลอดเลือดดำให้อัตรา 2 ไมโครกรัม/กก./นาที่, 3.5 ไมโครกรัม/กก./นาที่, และ 8 ไมโครกรัม/กก./นาที่ จะไม่ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้ (Husum, Lindeburg and Jacobsen, 1982; Saxon and silverman, 1985) แต่ Kaplan กล่าวว่า ถ้าให้ NTG ขนาด 5 ไมโครกรัม/กก./นาที่ เป็นระยะเวลา 9 วันสามารถเพิ่มระดับเมทฮีโมโกลบินจาก 2% เป็น 5 % (Kaplan et al., 1985) Gibson รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NTG ขนาด 30 ไมโครกรัม/กก./นาที่ นาน 6 วัน จะมีระดับเมทฮีโมโกลบินเพิ่มเป็น 9.6% (Gibson et al., 1982) หรือผู้ป่วยได้รับยา NTG ขนาด 90 มก./กก./นาที่ นาน 15 นาที จะมีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือด 16.5% (Robicsek, 1985) หรือได้รับยา NTG ในอัตรา 2 – 10 ไมโครกรัม/กก./นาที่ นาน 9 วัน จะเพิ่มระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงโดยที่มีสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ให้การรักษาและระยะเวลาที่ให้ยาตลอดการรักษา (Saxon and Silverman, 1985)

นอกจากการได้รับยาทางหลอดเลือดดำที่มีรายงานว่า NTG ทำให้เกิดสภาวะเมทฮีโมโกลบินสูงในเลือดแล้ว ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา NTG ในรูปแบบยารับประทานมากเกินไปก็ก่อให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้ (Marshall and Ecklund, 1980)

แนวเหตุผลและสมมติฐานในการศึกษา

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุการตายเป็นอันดับหนึ่งในประเทศอุตสาหกรรมสำหรับในประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศเกษตรกรรมกลับพบว่า โรคหัวใจเป็นสาเหตุการตายเป็นอันดับหนึ่งตั้งแต่ พ.ศ. 2527 มนุษย์และคณะจึงได้ทำการศึกษาสาเหตุส่วนใหญ่การตายของผู้ป่วยในโรงพยาบาลวิชัยยุทธระหว่างพ.ศ. 2533 – 2540 ซึ่งผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคือเป็นผู้สูงอายุจำนวนมากที่มีฐานะทางเศรษฐกิจ สังคม ความเป็นอยู่และอาหารการกินคล้ายคนในประเทศตะวันตก พบว่าโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นอันดับหนึ่งคือ โรคมะเร็ง ส่วนโรคหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับรองซึ่งน้อยกว่าโรคมะเร็งถึง 2 – 3 เท่า และสาเหตุการตายตามบัญชีจำแนกโรกระหว่างประเทศแก้ไขครั้งที่ 9 (ICD-9) ของโรคหัวใจที่เป็นสาเหตุของการตายอันดับหนึ่งของประเทศไทยที่รายงานในปี พ.ศ. 2535 ระบุว่าไม่ใช่โรคหัวใจขาดเลือด แต่เป็นโรคการไหลเวียนโลหิตผ่านปอดและหัวใจอื่นๆ (มนุษย์ ลิเชวงวงศ์และคณะ 2541)

ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่มไนโตรทอย่างแพร่หลายสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดโคโรนารีตีบตันและยังเป็นที่นิยมใช้พร้อมกับยาอื่นในการรักษาโรคหัวใจวายอย่างเฉียบพลันและเรื้อรัง (หน่วยหัวใจคณะแพทยศาสตร์ สงขลานครินทร์, 2531) และยากลุ่มไนโตรทในปัจจุบันเป็นยาหลักในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (ประดิษฐ์ ปัญจวิณิม และ ศุภชัย ไชยธีระพันธ์, 2531)

จุดประสงค์การใช้ยากลุ่มไนโตรทในการรักษาโรคหัวใจคือ (สรณ บุญใบชัยพฤกษ์ และคณะ, 2536)

1. เพื่อรักษาอาการ
2. เพื่อป้องกันอาการและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของร่างกาย
3. เพื่อให้ชีวิตยืนยาวขึ้น

ปัจจุบันแพทย์นิยมใช้ NTG มารักษาผู้ป่วยในขนาดต่างๆทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาอมสลับสำหรับ การผ่าตัดหัวใจซึ่งก่อให้เกิดประโยชน์และปลอดภัยต่อการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจและการเปลี่ยนลิ้นหัวใจรั่ว (วรภา สุวรรณจินดา และคณะ, 2534) นอกจากนี้การนำ NTG มาใช้รักษาผู้

ป่วยโรคหัวใจส่วนมากจะไม่ทราบขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาแล้วเกิดประสิทธิภาพทางการรักษา ทั้งนี้ขึ้นกับการตอบสนองของยาของผู้ป่วยเอง จากเหตุผลดังกล่าวในข้างต้นในประเทศไทยยังไม่พบ รายงานถึงผู้ป่วยที่ใช้ยา NTG แล้วมีผลทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูง ถึงแม้ว่าจะมีรายงาน จากประเทศทางตะวันตกแล้วก็ตาม นอกจากนี้การสืบทอดทางพันธุกรรมซึ่งมีความแตกต่างจาก ประเทศทางซีกโลกตะวันตก ซึ่งอาจมีผลทางด้าน polymorphism เกี่ยวกับเอนไซม์ NADH-cytochrome b_5 reductase ที่แตกต่างกัน (Board and Pidcock, 1981) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่อยู่ใน หน่วยวิกฤตจะตอบสนองต่อระดับเมทฮีโมโกลบินในปริมาณน้อยๆและเกิดอาการรุนแรงมากกว่า เมื่อเทียบกับคนที่มีร่างกายแข็งแรงที่มีระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดเท่ากันเพราะ (1) ผู้ป่วยที่อยู่ใน หน่วยวิกฤตส่วนใหญ่จะมีอาการซีดทำให้ฮีโมโกลบินที่จะทำหน้าที่รีดิวส์เสียไป (2) ผู้ป่วยที่อยู่ใน หน่วยวิกฤตจะมีภาวะการพร่องของออกซิเจนเนื่องจากมี cardiac output ต่ำ หรือเป็นโรค หลอดเลือดที่มีไขมันในเส้นเลือดเช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ทำให้การนำส่งออกซิเจน สูญเสียไป (3) ผู้ป่วยที่อยู่ในหน่วยวิกฤตที่มี cardiac output ต่ำอย่างรุนแรงร่วมกับมีความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในเลือดประมาณ 9 กรัม/เดซิลิตร เมื่อมีระดับเมทฮีโมโกลบินสูงประมาณ 10 – 15% ก็มีผลทำให้เกิดความรุนแรงจากสภาวะที่มีเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงได้ จึงทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะทำการศึกษาผลของยา NTG ที่ให้ทางหลอดเลือดดำมีผลต่อการเกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงในผู้ป่วยไทย และเพื่อศึกษาสมรรถนะของเอนไซม์ NADH-cytochrome b_5 reductase ในคนไทย

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. วัดระดับเมทฮีโมโกลบินในเลือดคนไทยปกติและผู้ป่วยที่ได้รับยา nitroglycerin ในขนาดที่ใช้ในการรักษาทั่วไปทางคลินิก
2. เพื่อศึกษาหาสมรรถนะของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตสในเม็ดเลือดแดงของคนไทยปกติและผู้ป่วยที่ได้รับยา nitroglycerin ในขนาดที่ใช้ในการรักษาทั่วไปทางคลินิก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงระดับเมทฮีโมโกลบินและสมรรถนะของเอนไซม์ไซโตโครมบีห้ารีดักเตส ในผู้ป่วยที่ได้รับ nitroglycein ในขนาดที่ใช้ในการรักษาทั่วไปทางคลินิก และในคนไทยปกติ
2. ทราบถึงฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของ nitroglycerin ในการทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินสูงเมื่อให้เลือดในขนาดที่ใช้ใน

การรักษาทั่วไปทางคลินิก

3. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาและป้องกันฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่มีผลทำให้เกิดเมทฮีโมโกลบินในเลือดสูงในคนไทย