

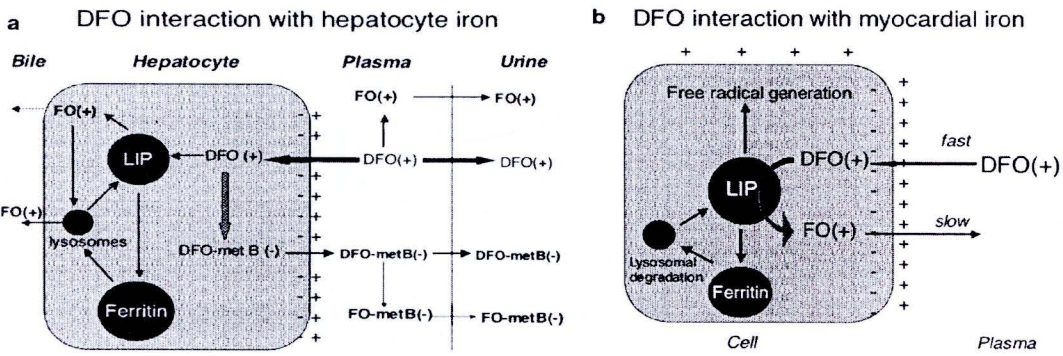
เกิดขึ้นได้ อย่างไรก็ตามยาขับเหล็กที่ใช้บำบัดผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินในปัจจุบันมีอยู่เพียง 2-3 ชนิด มีราคาแพง บางชนิดต้องใช้อุปกรณ์ช่วยฉีดอัตโนมัติที่มีราคาแพง ต้องใช้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้การเสริมสารแอนติออกซิแดนท์ (เช่นวิตามินซี วิตามินอี อะเซทิลซีสเตอีนหรือสารสกัดธรรมชาติ) ให้กับผู้ป่วยเพื่อลดระดับอนุมูลอิสระในร่างกายให้ต่ำลงและบรรเทาอันตรายจากผลการทำลายเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นก็ยังคงมีความจำเป็น อย่างไรก็ตามปริมาณยาขับเหล็กและสารแอนติออกซิแดนท์ที่ให้เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยควรอยู่ในปริมาณที่เหมาะสมและเพียงพอ และไม่ควรถูกทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงจากการใช้ยา รวมทั้งฤทธิ์เป็นโปรออกซิแดนท์ของสารแอนติออกซิแดนท์ที่ใช้ในปริมาณสูง

ดังนั้นงานวิจัยและพัฒนา (R&D) เพื่อค้นหายาบำบัดผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีฤทธิ์ในการขับเหล็กออกจากเซลล์อวัยวะสำคัญของร่างกายอย่างมีประสิทธิภาพ (effective iron chelating agent) มีฤทธิ์ทำลายอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น (free-radical scavenging) ภายในร่างกาย เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ใช้บริโภคได้และไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย รวมทั้งมีราคาถูกและมีปริมาณมากเพียงพอในประเทศที่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียอาศัยอยู่ ทำให้มีความสำคัญอย่างมากทั้งในด้านการรักษาและป้องกันโรคแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดขึ้นอันเป็นผลมาจากภาวะเหล็กและอนุมูลอิสระมากเกินไปในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเหล่านี้ ผลที่ได้จากการศึกษาในหลอดทดลอง ในเซลล์เพาะเลี้ยง ในสัตว์ทดลองที่เชื่อถือได้นี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อการศึกษาในผู้ป่วยธาลัสซีเมียโลหิตจางที่มีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือได้ในขั้นตอนต่อไป

บททวนวรรณกรรม (Literature Reviews)

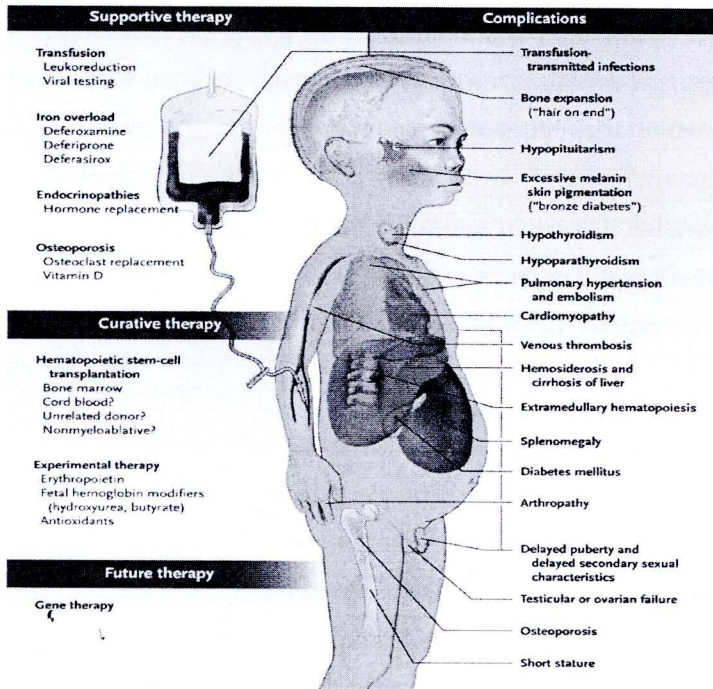
พยาธิสรีรวิทยาของธาตุเหล็ก (Pathophysiology of iron)

ธาตุเหล็กมีความสำคัญและจำเป็น (essential transition trace element) กับสิ่งมีชีวิตทุกชนิดที่ต้องได้รับจากภายนอกเข้าไปเพื่อใช้ในกระบวนการสร้างฮีโมโกลบิน ไมโอโกลบิน ไซโตโครมและสารประกอบธาตุเหล็กต่างๆ ตามปกติเมื่อธาตุเหล็กถูกนำเข้าไปในเซลล์และอยู่ในส่วนไซโตพลาสซึมที่เรียกว่า Labile iron pool (LIP) ซึ่งเป็นสารประกอบเหล็กที่เกาะตัวอย่างหลวมๆกับซิเตรท ฟอสเฟต เอทีพี กรดอะมิโนหรือโปรตีนซาเปอโรน ธาตุเหล็กรูป LIP ถูกนำไปใช้ประโยชน์ต่างๆหรือเก็บสะสมไว้ในอัญเฟอร์ริติน (ferritin) อย่างไรก็ตามสิ่งมีชีวิต (โดยเฉพาะอย่างยิ่งมนุษย์) มีการควบคุมปริมาณธาตุเหล็กภายในเซลล์และร่างกาย (iron homeostasis) อย่างเป็นระเบียบและเข้มงวดเพื่อไม่ให้มีน้อยเกิน (iron deficiency) หรือมากเกินไป (iron overload) (Aisen, Enns et al. 2001) รวมทั้งควบคุมไม่ให้ธาตุเหล็กอยู่ในรูปอิสระ (free หรือ unbound iron) ซึ่งอาจจะไปมีบทบาทในการเร่งปฏิกิริยาทางเคมี (Haber-Weiss และ Fenton catalyst) ได้ (Emerit, Beaumont et al. 2001; McCord 2004) การควบคุมดุลของธาตุเหล็กในเซลล์มีความสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพได้ การศึกษาทางระบาดวิทยาแสดงให้เห็นว่าตัวชี้วัดปริมาณเหล็กในร่างกาย (body iron markers) เช่นระดับเฟอร์ริตินในซีรัมและค่าความอิมมูโนทรานส์เฟอร์รินในเซลล์ไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การโรคต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจ (Lee, Liang et al. 1995; de Valk, Addicks et al. 2000)



รูปที่ 1 ปฏิสัมพันธ์ของยา DFO กับธาตุเหล็กในรูปแบบ labile iron pool (LIP) ในเซลล์ตับ (a) และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (b) (Porter, Rafique et al. 2005)

ในภาวะเหล็กเกินของผู้ป่วยธาลัสซีเมียสามารถตรวจพบธาตุเหล็กรูปแบบ non-transferrin bound (NTBI) ในพลาสมาและรูปแบบ labile plasma iron (LPI) ในเซลล์ได้ในปริมาณที่สูงและสามารถแตกตัวเป็นธาตุเหล็กรูปอิสระได้ (Anderson 1999; Cabantchik, Breuer et al. 2005) ธาตุเหล็กรูปแบบ NTBI ถูกดัดแปลงออกจากพลาสมาโดยกลไกหลายอย่างที่ถูกต้องสมมุติฐานไว้ (Wright and Lake 1990) ปริมาณ LIP และฮีโมซิเดอริน (hemosiderin) ที่เพิ่มมากขึ้นภายในเซลล์มีคุณสมบัติไวต่อการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์และเป็นพิษต่อเซลล์ (Weir, Gibson et al. 1984) ถ้าปริมาณเหล็กภายในเซลล์มีมากก็จะเหนี่ยวนำให้มีการสังเคราะห์เฟอร์ริตินเพิ่มมากขึ้นด้วย การศึกษาที่ผ่านมาชี้ได้แนะนำถึงความสำคัญของการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ช่วยทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้นโดยมุ่งไปที่การใช้ยาขับเหล็กเพื่อกำจัดหรือลดปริมาณธาตุเหล็กรูปแบบ NTBI ในพลาสมาและรูปแบบ LIP ในเซลล์เนื้อเยื่อหัวใจอย่างต่อเนื่อง (รูปที่ 1) รวมถึงการใช้วิธีทางฟิสิกส์เช่น SQUID และ MRI (ค่า T2*) เพื่อติดตามวัดปริมาณเหล็กที่สะสมอยู่ภายในเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Anderson, Holden et al. 2001) อย่างไรก็ตามวิธีการทั้งสองก็มีข้อจำกัดในด้านเครื่องมือวิเคราะห์ที่มีจำนวนจำกัดและมีราคาแพง ทำให้มีเพียงบางสถาบันหรือโรงเรียนแพทย์เท่านั้นที่สามารถทำการตรวจวัดได้บ่อยครั้งและต่อเนื่องตลอดการบำบัดรักษา ยาเดสเฟอรอลสามารถกำจัดธาตุเหล็กรูปแบบ LIP ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจอย่างรวดเร็ว รวมทั้งสามารถกำจัดเหล็กที่อยู่ในเฟอร์ริตินและฮีโมซิเดอรินได้อย่างช้าๆ (Porter, Rafique et al. 2005) การใช้ยาขับเหล็กยังมีจุดมุ่งหมายเพื่อไม่ให้ปริมาณเหล็กในเซลล์ตับเกิน 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตับแห้ง 1 กรัม การศึกษาของเฮอร์สโคและคณะแสดงให้เห็นว่าเซลล์หัวใจเฉพาะเสี่ยงที่ถูกรกระตุ้นด้วยการเติมธาตุเหล็กมีการหดตัวและเต้นที่ผิดปกติซึ่งเป็นผลจาก peroxidative damage เกิดขึ้นกับส่วนประกอบเชิงซ้อน (complex) ต่างๆบริเวณเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียชั้นใน และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้สามารถย้อนกลับได้ด้วยฤทธิ์ของยาเดสเฟอรอลหรืออกซามิน (Link, Pinson et al. 1985; Hershko, Link et al. 2002) ค่าปริมาณเหล็กในเซลล์ตับ (hepatic liver content, HIC) เกิน 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักแห้งของตับ 1 กรัมซึ่งเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจในผู้ป่วยที่มีเหล็กเกิน (Brittenham, Griffith et al, 1994) ซึ่งผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจไม่มีปริมาณธาตุเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อหัวใจต่ำกว่าเนื้อเยื่อตับประมาณ 10 เท่า (Maggio, D'Amico et al. 2002)



รูปที่ 2 อาการแทรกซ้อนและการบำบัดค่าจุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน (Andrews 1999)

การรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียทำได้โดยการเติมเลือด (multiple blood transfusion) ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดบีตาเมเจอร์ต้องได้รับการรักษาโดยการเติมเลือดเป็นประจำประมาณ 3-4 สัปดาห์ต่อครั้งเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ 10 กรัมต่อเดซิลิตร ส่วนผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินอีจำเป็นต้องได้รับการเติมเลือดเป็นครั้งคราวเมื่อระดับฮีโมโกลบินในเลือดต่ำกว่าเกณฑ์ดังกล่าว (รูปที่ 2) การรับประทานยากรดโฟลิก (folic acid supplement) เพื่อเร่งการสร้างฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง การตัดม้าม (splenectomy) การปลูกถ่ายไขกระดูกและเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (bone marrow and stem cell transplantation) (ค่าใช้จ่ายประมาณ 100,000-400,000 บาทต่อราย) การได้รับยาขับเหล็ก (iron chelation therapy) การเสริมสารหรือยาต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant supplement) วิธีการดังกล่าวเป็นการรักษาที่ปลายเหตุและเป็นภาระระยะยาวไปตลอดชีวิต รวมถึงสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายจำนวนมากในการรักษาระยะยาวและไม่สามารถทำให้โรคหายขาดได้

ยาขับเหล็ก (Iron chelators)

ยาเดสเฟอริออกซามีน (desferrioxamine หรือ Desferal[®]) เป็นยาขับเหล็กชนิดฉีดได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมานานกว่า 40 ปี เพื่อขับธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ตามบริเวณเนื้อเยื่อต่างๆ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ต่อมไร้ท่อต่างๆ ตับและหัวใจ) ออกจากร่างกาย และช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามโรคหัวใจล้มเหลวยังคงเป็นสาเหตุของการตายในผู้ป่วยนี้ถึงประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์ (Borgna-Pignatti and Castriota-Scanderbeg 1991) ผู้ป่วยธาลัสซีเมียประมาณ 30

เปอร์เซ็นต์เกิดโรคหัวใจขึ้นได้ในช่วงอายุก่อน 20 ปี (Gabutti and Piga 1996) การบำบัดด้วยยาขับเหล็กเดสเฟอริออกซามีนร่วมกับยาตีเฟอริโพรนช่วยลดระดับเฟอริตินในพลาสมาให้ต่ำลง (Daar and Pathare 2006) ดังนั้นการเริ่มบำบัดด้วยยาขับเหล็ก การติดตามตรวจวัดปริมาณเฟอริตินในเลือดและธาตุเหล็กในเซลล์ตับเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อพัฒนาการเกิดโรคหัวใจ อย่างไรก็ตามการตรวจวัดปริมาณเฟอริตินในซีรัมและปริมาณเหล็กในเซลล์ตับไม่ได้เป็นตัวทำนายพยาธิกำเนิดโรคหัวใจ (Piga, Gaglioti et al. 2003) นอกจากผลฤทธิ์ข้างเคียงและค่าใช้จ่ายแล้ว ความไม่พึงพอใจและความเจ็บปวดในการใช้ยาเดสเฟอริออกซามีนก็เป็นปัญหาสำคัญ กลุ่มแพทย์วิจัยจึงได้มีผู้ออกและประเมินรูปแบบยาและการให้ยานี้ด้วยวิธีต่างๆขึ้นมา

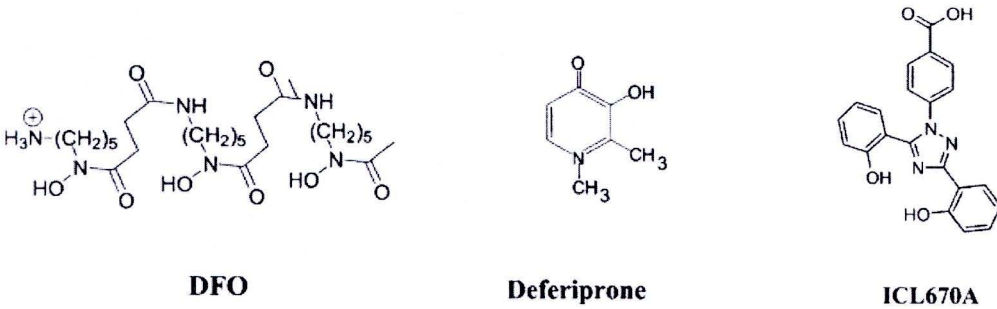
ยาตีเฟอริโพรน (deferiprone หรือ 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one หรือ L1) เป็นยาขับเหล็กสังเคราะห์ชนิดรับประทานที่มีขนาดอนุเล็กลงกว่าเดสเฟอริออกซามีน มีความเป็นกลางทางประจุในสภาวะที่ค่าพีเอช 7.4 จึงมีศักยภาพผ่านเข้าเซลล์และถึงธาตุเหล็กออกจากเซลล์ต่างๆ (เช่นเม็ดเลือดแดง เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ) ได้ดีกว่ายาเดสเฟอริออกซามีน (Parkes and Templeton 1994; Parkes, Olivieri et al. 1997; Link, Konijn et al. 2001) ยาตีเฟอริโพรนช่วยลดปริมาณเหล็กในเนื้อเยื่อหัวใจลงได้ (Kushner, Porter et al. 2001) และช่วยให้หัวใจผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินทำงานดีขึ้น (Anderson, Wonke et al. 2002) ผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เคยได้รับยาเดสเฟอริออกซามีนมาก่อน แล้วเปลี่ยนมาได้รับการบำบัดด้วยยาตีเฟอริโพรนมีโอกาสเป็นหรืออาการทรุดลงของโรคหัวใจน้อยต่ำลงประมาณ 5 เท่า อย่างไรก็ตามฤทธิ์ข้างเคียงจากการใช้ยาตีเฟอริโพรนรวมและความไม่เสถียรของสารเชิงซ้อนระหว่างยากับธาตุเหล็กยังคงเป็นอ่อนของยาขับเหล็กชนิดนี้ เดสเฟอริออกซามีนเป็นยาขับเหล็กแบบ hexadentate และเป็นสารแอนติออกซิแดนซ์ที่มีสัมฤทธิ์ผลดีมากสามารถยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระได้โดยการจับกับไอออนเฟอริค (Link, Pinson et al. 1989) ยาขับเหล็กอื่นๆที่เป็น bidentate และ tridentate ก็สามารถยับยั้งการทำลายเนื้อเยื่อโดยอนุมูลอิสระได้ (Richardson and Ponka 1998; Santos, Castilho et al. 2001; Britton, Leicester et al. 2002) มีรายงานว่ายาตีเฟอริโพรนช่วยเพิ่มความรุนแรงในการแตกหักของดีเอ็นเอของเซลล์ตับหนูที่ถูกเติมธาตุเหล็กเข้าไป (Cragg, Hebbel et al. 1998) มีความเชื่อมโยงระหว่างธาตุเหล็กรูป NTBI กับปริมาณสารมาลอนไดอัลดีไฮด์ที่ตรวจพบได้ในปริมาณสูงในพลาสมาของผู้ป่วยธาลัสซีเมียซึ่งแสดงถึงการเกิดลิปิดเพอรอกซิเดชันขึ้น (Cighetti, Duca et al. 2002) การที่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้กินวิตามินอีเข้าไปมีส่วนช่วยให้ดุลของระบบแอนติออกซิแดนในร่างกายนี้อ่อนขึ้น (Dissayabutra, Tosukhwong et al. 2005; Tesoriere, Allegra et al. 2006) ทำให้เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยบางรายมีอายุยืนยาวขึ้น (Rachmilewitz, Weizer-Stern et al. 2005) รวมทั้งช่วยลดการทำหน้าที่ของเกร็ดเลือดลงซึ่งมีผลทำให้การขาดออกซิเจนและการอุดตันของเส้นเลือดที่ปอดเกิดขึ้นช้ากว่าปกติ (Unchern, Laoharungpanya et al. 2003)

ยาตีเฟอราซิรอก (deferasirox, DFX, ICL670) เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานที่มีสัมฤทธิ์ผลดีกว่ายาตีเฟอริโพรนแต่มีราคาแพงกว่ามาก (Nick, Acklin et al. 2003; Hershko, Link et al. 2005;



สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ	
ห้องสมุดกาญจนาภิเษก	
วันที่.....	- 5 ต.ค. 2555
เลขทะเบียน.....	246859
เลขเรียกหนังสือ.....	

Barton 2007; Cappellini 2008) แม้ว่าจะยังไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงแต่พบว่าผู้ใช้นี้มีอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น เลือดออกในกระเพาะอาหาร (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยาขับเหล็กใช้รักษาผู้ป่วยภาวะเหล็กเกิน (Wong and Richardson 2003)

กรดไขมันโอเมก้า3 (ω -Fatty acids)

ผลการศึกษาทางคลินิกได้สนับสนุนบทบาทของกรดไขมันโอเมก้า3 (ได้แก่ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA)) ที่พบมากในน้ำมันปลาและเนื้อปลาในการป้องกันอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีและการตายแบบเฉียบพลันได้ (Thunell, Andersson et al. 1995; Mozaffarian 2005) โดยมีผลด้านการเต้นหัวใจที่ผิดปกติ ด้านการอักเสบ (Mori and Beilin 2004) ผลต่อช่องทางผ่านเข้า-ออกของโซเดียมและแคลเซียม และผลต่อความแปรปรวนของกาเต้นหัวใจ (heart rate variability, HRV) (Ismail 2005) คนที่บริโภคกรดไขมันโอเมก้า3 มีระดับโคเลสเตอรอลชนิดความหนาแน่นสูง (high-density lipoprotein cholesterol หรือ HDL-cholesterol) ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นและไตรกลีเซอไรด์ในพลาสมาลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ (Holub and Holub 2004; Okuda, Ueshima et al. 2005) หนูทดลองที่กินอาหารไขแดงผสมเสริมกรดไขมัน DHA มีปริมาณกรดไขมันชนิดนี้เพิ่มสูงขึ้นที่บริเวณเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Gerbi, Bernard et al. 2004) มีการแนะนำให้รับประทานในปริมาณ 250 มิลลิกรัมต่อวัน (Harris 2005) กรดไขมันโอเมก้า3 ยังพบได้ในแหล่งธรรมชาติอื่นๆเช่น สาหร่ายและจุลินทรีย์ทะเล นม ไข่ และเมล็ดพืชต่างๆ (ลินิน วอลนัทและคาโนลา) (Nichols and Bacon 1989; Butarbutar 2004; Covington 2004) มีรายงานว่ามีการบริโภคอาหารที่มีกรดไขมันโอเมก้า3 ปริมาณสูงไม่มีความสัมพันธ์ร่วมกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีเลย (Ebbesson, Risica et al. 2005) ฮาร์ริสและคณะได้เสนอใช้ค่าผลรวมปริมาณกรดไขมันโอเมก้า3 DHA และ EPA ของเม็ดเลือดแดง (หรือดัชนีค่ากรดไขมันโอเมก้า3) เป็นตัวบ่งชี้สถานะกรดไขมันโอเมก้า3 ของหัวใจ(Harris, Sands et al. 2004) ซึ่งถ้ามีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 8 เปอร์เซนต์แสดงว่ามีการป้องกันการเกิดโรคหัวใจมากที่สุด และถ้าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เปอร์เซนต์แสดงว่ามีการป้องกันการเกิดโรคหัวใจน้อยที่สุด) กรดไขมันในน้ำมันปลามีผลช่วยทำให้ HRV มีค่าลดลง (Romieu, Tellez-Rojo et al. 2005) กรดไขมันโอเมก้า3 ยับยั้งการเกิดลิปิดเพอรอกซิเดชันที่เซลล์ตับหนูและควบคุมการหลั่งอะโป

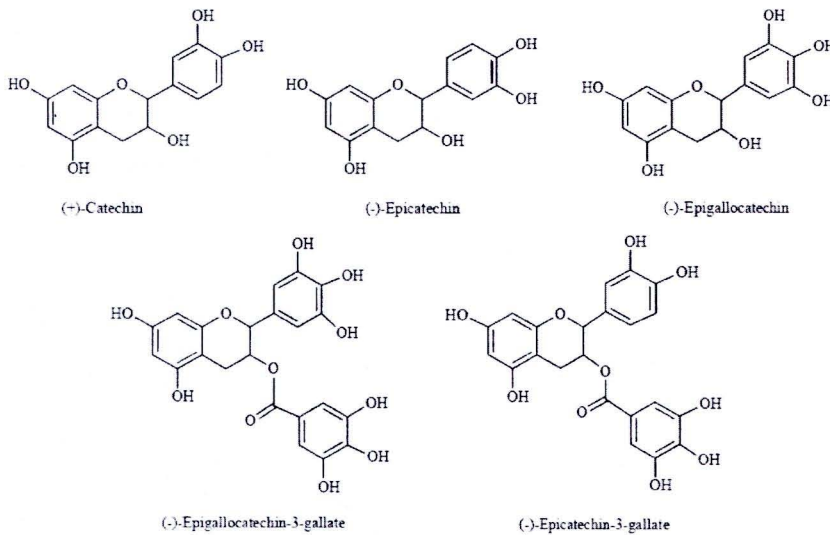
ปี 100 จากเซลล์ตับไต (Pan, Cederbaum et al. 2004) トラバจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับกรดไขมันโอเมกา 3 ในผู้ป่วยชาลัสซีเมียเลย

สารต้านออกซิเดชัน (Anti-oxidants)

สารแอนติออกซิเดนต์ช่วยส่งเสริมสุขภาพร่างกายคนทั่วไปให้สามารถทำงานได้อย่างเป็นปกติสุข รวมทั้งช่วยให้ร่างกายผู้ป่วยภาวะออกซิเดทีฟสเตรสบรรเทาลงหรือกลับคืนสู่ภาวะปกติสุขได้ สารต้านออกซิเดชันที่พบได้ในร่างกายหรือร่างกายสร้างขึ้นเองได้แก่ อัลบูมิน กรดยูริก บิลิรูบินและเมลานิน ส่วนเอนไซม์ต้านออกซิเดชันได้แก่ CAT, SOD, และ GPx (Halliwell and Gutteridge 1988; Halliwell, Gutteridge et al. 1992) สารแอนติออกซิเดนต์เป็นส่วนประกอบของอาหารเสริมสุขภาพ (functional food) ในผัก ผลไม้และธัญพืชต่างๆที่เป็นพฤกษเคมี (phytochemicals) จำพวก tannins, catechins, resveratrol, chlorophyllin, procyanidin, proanthocyanidin, myricetin, quercetin, kaempferol, curcuminoids, caffeic acid, jasmonic acid, anthocyanin, vitamin C, tocopherol, carotenoids, xanthones, coenzyme Q₁₀ และ polyunsaturated fatty acids (PUFA) (Halliwell 1993; Craig and Beck 1999; Komes, Belscak-Cvitanovic et al. 2010; Tang and Halliwell 2010) เป็นส่วนประกอบสำคัญ ผู้ป่วยชาลัสซีเมียที่กินวิตามินอีเข้าไปเป็นประจำช่วยให้ดุลของระบบต้านออกซิเดชันในร่างกายดีขึ้น เม็ดเลือดแดงอายุยืนยาวขึ้น การทำงานเกร็ดเลือดลดลง ช่วยชะลอภาวะขาดออกซิเจนและอุดตันเส้นเลือดที่ปอด

ชาเขียวและกลุ่มสารคะเตชิน (Green tea and catechins)

ชาเขียวเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ประกอบด้วยมีสารคะเตชินต่างๆได้แก่ catechins (C), epicatechin (EC), epicatechin 3-gallate, (ECG), epigallocatechin (EGC), galocatechin gallate (GCG) และ epigallocatechin 3-gallate (EGCG) (รูปที่ 4) ซึ่งสาร EGCG มีปริมาณสูงที่สุด ชามีคุณสมบัติทางชีวภาพและเภสัชวิทยาที่สำคัญคือ ลดความดันโลหิตสูง ด้านการอักเสบ ด้านการเจริญเติบโตของจุลชีพที่เป็นโทษ ป้องกันเม็ดเลือดแดงถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ ด้านภาวะไขมันสูงและลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือด (Cabrera, Artacho et al. 2006) สารสกัดชาเขียวช่วยลดภาวะออกซิเดทีฟสเตรสที่เกิดขึ้น (Grinberg, Newmark et al. 1997; Wellejus, Poulsen et al. 2000; Rabovsky, Cuomo et al. 2006) ชาเขียวและสาร EGCG มีคุณสมบัติเป็น antioxidant (Yoneda, Hiramatsu et al. 1995) และ iron-chelating agent (Grinberg, Newmark et al. 1997; Anghileri and Thouvenot 2000; Adiv, Mandel et al. 2004; Mandel and Youdim 2004; Reznichenko, Amit et al. 2006) สามารถผ่านเข้าเซลล์ดีพอสุมควาร สาร EGCG ใช้หมูแกลโลลิสจับไอออนธาตุเหล็กไว้ (Hayakawa, Ishizu et al. 2004) จึงทำลายการอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นได้ (Hu and Kitts 2001; Miyanaga, Inoue et al. 2003)



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของสาร catechin ต่างๆ (Thephinlap, Ounjaijean et al. 2007)

ส่วนประกอบของชาเขียวมีฤทธิ์เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ ป้องกันการเกิดก้อน thrombin ด้านการอักเสบและช่วยให้เลือดไหลผ่านหลอดเลือดโคโรนารีดียิ่งขึ้นจึงป้องกันหรือต้านการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจากอนุมูลอิสระได้ (Toschi, Bordoni et al. 2000; Cheng 2006) สารสกัดชาเขียวมีฤทธิ์ต้านการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบกรดไขมันของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเฉพาะเลี้ยงและป้องกันการตายของกล้ามเนื้อหัวใจจากภาวะขาดออกซิเจนได้ (Toschi, Bordoni et al. 2000; Yusufi, Cheng et al. 2003) สาร EGCG ช่วยให้กล้ามเนื้อหัวใจหนูที่มีการตายแบบอะพอพโตซิสและบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยงบรรเทา (Nakagawa, Ninomiya et al. 1999; Aneja, Hake et al. 2004; Townsend, Scarabelli et al. 2004) รวมทั้งยับยั้งการสร้างโปรตีนคอลลาเจนและป้องกันการเกิดพังผืดของเซลล์ตับได้ (Nakamuta, Higashi et al. 2005) ดังนั้นจึงน่ามีศักยภาพยับยั้งการเกิดพังผืดของเซลล์ตับที่มีภาวะเหล็กเกินได้ สารสกัดชาเขียวไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับของหนูทดลอง (Bun, Bun et al. 2006; Singal, Tirkey et al. 2006) ดังที่มีรายงานมาก่อนหน้านี้ (Galati, Lin et al. 2006)

ผลการศึกษาในช่วงเวลา 2-3 ปีที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าสารสกัดหยาบและ catechin EGCG สามารถกำจัดธาตุเหล็กกลุ่ม NTBI ในพลาสมาของผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดบีตาและหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นด้วยธาตุเหล็ก (Wickramasinghe, Thein et al. 1999; Hamdaoui, Chahed et al. 2005; Thephinlap 2007) สาร EGCG อาจเป็นพิษต่อเซลล์ตับถ้าใช้ปริมาณสูงๆ (Penn, Bobrowski et al. 1997; Galati, Lin et al. 2006) การเปลี่ยนมุมมองจากการใช้ชาเขียวเป็นเครื่องดื่มมาประยุกต์ใช้บำบัดรักษาภาวะเหล็กเกินและออกซิเดทีฟสเตรสในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดบีตาจึงเป็นงานวิจัยที่น่าสนใจมาก ชาเขียวอาจมีประโยชน์ทางเวชบำบัดทางเลือก (alternative medicine) ในการใช้พืชสมุนไพรรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้มีพยาธิสรีรวิทยาและอาการแทรกซ้อนลดน้อยลง การออกแบบวิธีศึกษาผลของสารสกัดหยาบและสาร

คะเตชิน EGCG จากชาเขียวซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีความสำคัญและปลอดภัยในการบริโภค (Chow, Cai et al. 2003) เพื่อนำมาใช้เป็นยาขับเหล็กที่สะสมในเลือดและเนื้อเยื่อต่างๆ ออกจากร่างกาย ทำให้ภาวะเหล็กและอนุมูลอิสระมากเกินไปในร่างกายลดลง ส่งผลช่วยให้หลอดเลือดหรือผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและอายุยืนนานขึ้น

วัตถุประสงค์ (Purposes of the study)

- 1) เพื่อตรวจสอบฤทธิ์สาร GTE และสาร EGCG จากชาเขียวในการลดปริมาณธาตุเหล็ก LIP และระดับออกซิเดทีฟสเตรสในเซลล์ตับเพาะเลี้ยง
- 2) เพื่อตรวจสอบฤทธิ์สาร GTE และสาร EGCG ในการลดปริมาณธาตุเหล็ก LIP และระดับออกซิเดทีฟสเตรสในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพาะเลี้ยง
- 3) เพื่อประเมินผลสาร GTE ต่อระดับฮีโมโกลบินและอายุของเม็ดเลือดแดง ระดับธาตุเหล็กกลุ่ม NTBI และระดับ TBARS ในเลือดของหนูธาลัสซีเมียที่กินอาหารเสริมธาตุเหล็ก
- 4) เพื่อศึกษาผลสาร GTE ต่อภาวะธาตุเหล็กและออกซิเดทีฟสเตรสในเนื้อเยื่อตับและหัวใจของหนูธาลัสซีเมียที่กินอาหารเสริมธาตุเหล็ก
- 5) เพื่อศึกษาความเป็นพิษของสาร GTE และ EGCG ต่อเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพาะเลี้ยง

ขอบเขตการศึกษาวิจัย (Outline of study)

- 1) ศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง mouse primary hepatocytes, HepG2 cells และ mouse cardiomyocytes ที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีภาวะเหล็กเกินด้วยสารละลาย ferric ammonium citrate (FAC)
- 2) ศึกษาผลสาร GTE และสาร EGCG จากชาเขียวต่อระดับ LIP, ROS และ mitochondrial membrane Ψ ในเซลล์เพาะเลี้ยง mouse primary hepatocytes และ HepG2 cells
- 3) ศึกษาผลสาร GTE และสาร EGCG ต่อระดับ LIP และ ROS ในเซลล์เพาะเลี้ยง mouse primary cardiomyocytes
- 4) ศึกษาผลผลสาร GTE และสาร EGCG ต่อระดับ Hb, NTBI, TBARS, GSH ในเลือดของหนูธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน