

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง



แนวคิดและทฤษฎี

1. สรีรวิทยาของธาตุเหล็กในคนปกติ
2. Iron Metabolism ในผู้ป่วย End Stage Renal Disease
3. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
4. Erythropoietin
5. การใช้ Erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
6. Iron management in Hemodialysis patients
7. การวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วย end stage renal disease
8. ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สรีรวิทยาของธาตุเหล็กในคนปกติ⁽⁸⁾

ธาตุเหล็กเป็นธาตุที่มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายและปริมาณความต้องการธาตุเหล็กที่ร่างกายต้องการจะแตกต่างกันตามชนิดและช่วงระยะเวลาของเซลล์ แต่อย่างไรก็ตามธาตุเหล็กในรูปของธาตุเหล็กอิสระ (Free iron) เป็นธาตุที่เป็นพิษต่อเซลล์ด้วย โดยเกิดผ่านปฏิกิริยาเคมีที่ก่อให้เกิด oxygen free radicals ดังนั้นจึงมีกระบวนการป้องกันการเกิดพิษจากพิษจากธาตุเหล็กอิสระ โดยมีกระบวนการสร้างเป็น complex และปลดปล่อยธาตุเหล็กเมื่อเซลล์มีความต้องการ

ธาตุเหล็ก ทำหน้าที่ขนส่ง Oxygen ในรูปของ Heme protein และเป็นส่วนประกอบของ enzymes ต่าง ๆ (Iron containing enzymes) เช่น Cytochrome system ใน Mitochondria เป็นต้น ดังนั้นหากร่างกายขาดธาตุเหล็กจะทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง การขนส่ง Oxygen ของเม็ดเลือดแดง และ electron transfer ใน Mitochondria เสียไป แล้วจะทำให้เซลล์ต่าง ๆ ขาดพลังงานได้ในที่สุด

ตารางที่ 1 Iron Compartments in Normal Man		
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
Reference No. 9		

ปริมาณเหล็กในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย⁽⁹⁾(ดูตารางที่ 1)

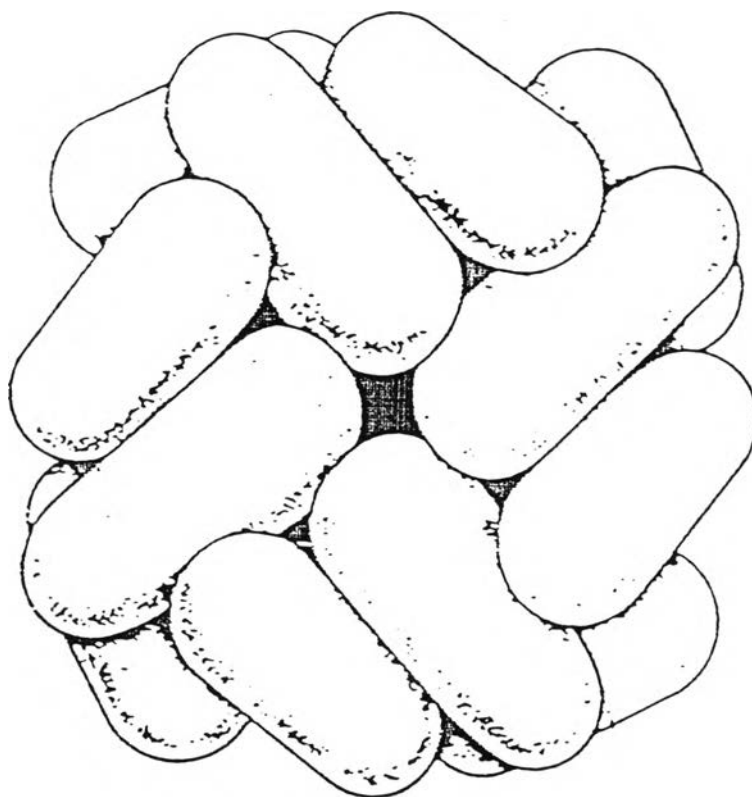
ปริมาณเหล็กในร่างกายสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ส่วน โดยใช้พื้นฐานทางกายวิภาค ทางเคมี และหน้าที่ ดังนี้

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

Ferritin เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถละลายน้ำได้ ประกอบด้วย ferric hydroxide และ protein ที่เรียกว่า apoferritin apoferritin จะก่อตัวขึ้นเป็นเปลือกสำหรับ ferric ion, hydroxyl ion, oxygen ซึ่งจะรวมตัวกันในลักษณะของ lattice⁽¹⁰⁻¹²⁾ ผลึกแกนกลางของ ferritin นี้ประกอบด้วย ferric oxyhydroxide (FeOOH) เป็นส่วนใหญ่ มี phosphate เป็นส่วนประกอบเพียงเล็กน้อย โดยแทรกอยู่บริเวณรอยแตกของ FeOOH ภายในเปลือกของ apoferritin

สามารถประกอบไปด้วย FeOOH ได้มากถึง 4,300 โมเลกุล แต่ส่วนใหญ่แล้ว apoferritin จะมี FeOOH เป็นส่วนประกอบเพียงประมาณ 2,000 โมเลกุลเท่านั้น⁽¹³⁻¹⁵⁾ เมื่อ ferritin อยู่ในสภาพอิ่มตัวไปด้วยธาตุเหล็กแล้ว จะมีน้ำหนักโมเลกุลถึง 800,000 และมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบถึงร้อยละ 31 อย่างไรก็ตาม ferritin ส่วนใหญ่จะไม่อยู่ในสภาพอิ่มตัว และมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 620,000 เท่านั้น และมีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบเพียงร้อยละ 18 เท่านั้น ส่วนตัว apoferritin เองนั้นเป็นเปลือกที่มีขนาด 13 ไมครอน ภายในเป็นโพรงเส้นผ่าศูนย์กลางยาว 70 ไมครอน มีน้ำหนักโมเลกุล 441,000⁽¹⁶⁻¹⁷⁾



รูปที่ 1 Quaternary structure ของ Apoferritin

Apoferitin shell ประกอบไปด้วยโปรตีนส่วนย่อยที่เหมือนหรือคล้ายกันจำนวน 24 หน่วย เรียงตัวกันกันทรงกลม หรือลูกบาศก์มุมมน (snubbed cube, a cube with rounded comers) ดังรูปที่ 1 ส่วนย่อยของ apoferitin จะประกอบรวมเป็นกลุ่ม แต่ละกลุ่มจะประกอบไปด้วย 4 monomers และประกอบเป็นด้านด้านหนึ่งของลูกบาศก์ ตรงกลางของแต่ละด้านจะมีรูขนาด 1 ไมครอน รวมกันแล้วจะประกอบไปด้วย 24 monomers, ประกอบเป็นลูกบาศก์ 6 ด้าน มีรูอยู่กลางแต่ละด้านรวม 6 รู ซึ่งรูทั้ง 6 รูนี้จะเป็นทางเข้าออกของสารต่าง ๆ ภายในโมเลกุล Apoferitin monomer มี 2 ชนิด คือ ชนิด H (heavy chain) และ L (light chain) ชนิด H มีน้ำหนักโมเลกุล 18,500 ประกอบขึ้นจากกรดอะมิโน 182 โมเลกุล ส่วนชนิด L มีน้ำหนักโมเลกุล 21,000 และประกอบขึ้นจากกรดอะมิโน 174 โมเลกุล เปลือก apoferitin แต่ละเปลือกจะเป็นส่วนผสมของ apoferitin monomer ทั้ง 2 ชนิด ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

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

Ferritin เป็นสารที่พบอยู่ในเซลล์ทุก ๆ เซลล์ของร่างกาย หรือแม้แต่ในสารน้ำต่าง ๆ ⁽²⁰⁾ พบว่ามี ferritin receptor อยู่บน cell membrane ของเซลล์ตับ รวมทั้งเซลล์อื่น ๆ ด้วย โดยทำหน้าที่ในการจับกับ ferritin และนำเข้าสู่เซลล์ (binding and internalization) ในกระแสโลหิต จะมีความเข้มข้นของ ferritin ต่ำมาก แต่อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นนี้มีความสัมพันธ์เป็นแนวทางเดียวกันกับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ในร่างกายทั้งหมด ซึ่งสามารถนำไปใช้วินิจฉัยความผิดปกติของ iron metabolismที่ไม่เกี่ยวข้องกับ inflammation ได้

Hemosiderin เป็นสารประกอบอีกชนิดหนึ่งที่ร่างกายใช้ในการเก็บสะสมธาตุเหล็ก พบมากในระบบของ monocyte-macrophage ของไขกระดูก, ใน Kupffer cell ของตับและม้าม เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ สามารถเห็นได้ใน tissue section ที่ไม่ได้ย้อมหรือ marrow film ด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยเห็นเป็นกลุ่มหรือเกร็ดของเม็ดสีซึ่งสะท้อนเป็นสีทอง ในขณะที่มีพยาธิสภาพ จะเห็นเม็ดสีชนิดนี้สะสมอยู่เป็นจำนวนมาก ภายในเนื้อเยื่อเกือบทั้งหมดของร่างกาย Hemosiderin มีส่วนประกอบจากส่วนของ Apoferitin shell โดยพบว่ามีผลึก $(\text{FeOOH})_x$ เป็นส่วนประกอบ ⁽²¹⁻²⁴⁾

ขนาดของธาตุเหล็กในสวนสะสมนี้มีความแตกต่างกันอยู่เป็นอันมาก โดยปกติผู้ชายจะมีอยู่ประมาณ 800-1,000 มิลลิกรัม ในขณะที่ผู้หญิงมีเพียงประมาณ 200-300 มิลลิกรัมเท่านั้น เมื่อร่างกายมีการสูญเสียธาตุเหล็กมากกว่าร่างกายจะดูดซึมได้แล้ว ธาตุเหล็กในสวนสะสมจะมีปริมาณลดน้อยลง การเคลื่อนย้ายธาตุเหล็กจากสวนสะสม เกิดขึ้นโดยการปลดปล่อยธาตุเหล็กออกจาก ferritin แล้ว Ceruloplasmin จะ oxidize ธาตุเหล็กเป็น Ferric form ก่อนที่จะเข้าไปจับกับ transferrin

3. Myoglobin มีโครงสร้างคล้าย Hemoglobin แตกต่างกันที่ Myoglobin เป็นสารที่เป็นโมเลกุลเดี่ยว ประกอบด้วย Heme 1 โมเลกุลที่ล้อมรอบด้วยโปรตีนซึ่งมี amino acid 150 โมเลกุล น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 17,000 มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบร้อยละ 0.34 โดยน้ำหนัก Myoglobin พบมีปริมาณเพียงเล็กน้อย ส่วนใหญ่อยู่ในกล้ามเนื้อเป็นแหล่งเก็บ Oxygen ในกรณีที่เซลล์ขาด Oxygen

4. Labile iron pool เป็นธาตุเหล็กที่จับอยู่กับ cell membrane หรือโปรตีนใน cytoplasm เป็นระยะเวลาเพียงสั้น ๆ ก่อนที่จะถูกนำไปเป็นส่วนประกอบของ Heme หรือใน storage compartment บางส่วนอาจถูกนำกลับไปยัง Plasma ปริมาณธาตุเหล็กในสวนนี้คิดเป็นประมาณ 80-90 มิลลิกรัม

5. Tissue iron compartment เป็นธาตุเหล็กที่เป็นส่วนประกอบของโปรตีนในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น Cytochrome, enzymes ชนิดต่าง ๆ มีธาตุเหล็กอยู่ประมาณ 6-8 มิลลิกรัม แม้จะมีปริมาณน้อยมาก แต่มีความสำคัญต่อการมีชีวิตอยู่ยิ่งยวด นอกจากนี้ยังเป็นส่วนที่สามารถใช้แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กทั้งหมดในร่างกายได้ด้วย⁽²⁵⁻²⁷⁾

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

ธาตุเหล็กในสวนนี้จะรวมกับ Apotransferrin เป็น Transferrin ซึ่งเป็น Glycoprotein ในกลุ่ม β -Globulin ขนาด 678 amino acids น้ำหนักโมเลกุล 79570 Apotransferrin สร้างจาก Hepatocyte และ Monocyte/macrophage cell system⁽²⁸⁻²⁹⁾

ความต้องการธาตุเหล็ก

ในแต่ละวันนั้นร่างกายต้องดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารเพิ่มเติมเข้ามาเล็กน้อยเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ Hemoglobin และ โปรตีนอื่น ๆ ที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ โดยได้สมดุลกับปริมาณที่สูญเสียไปทางอุจจาระ คือเพียงวันละ 1 มิลลิกรัมเท่านั้น

ร่างกายจะมีความต้องการธาตุเหล็กมาก เมื่อมีการสูญเสียโลหิต หรือในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต และในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่กำลังตั้งครรภ์ หรือสูญเสียธาตุเหล็กไปกับประจำเดือน (menstruation) (ดูตารางที่ 2)

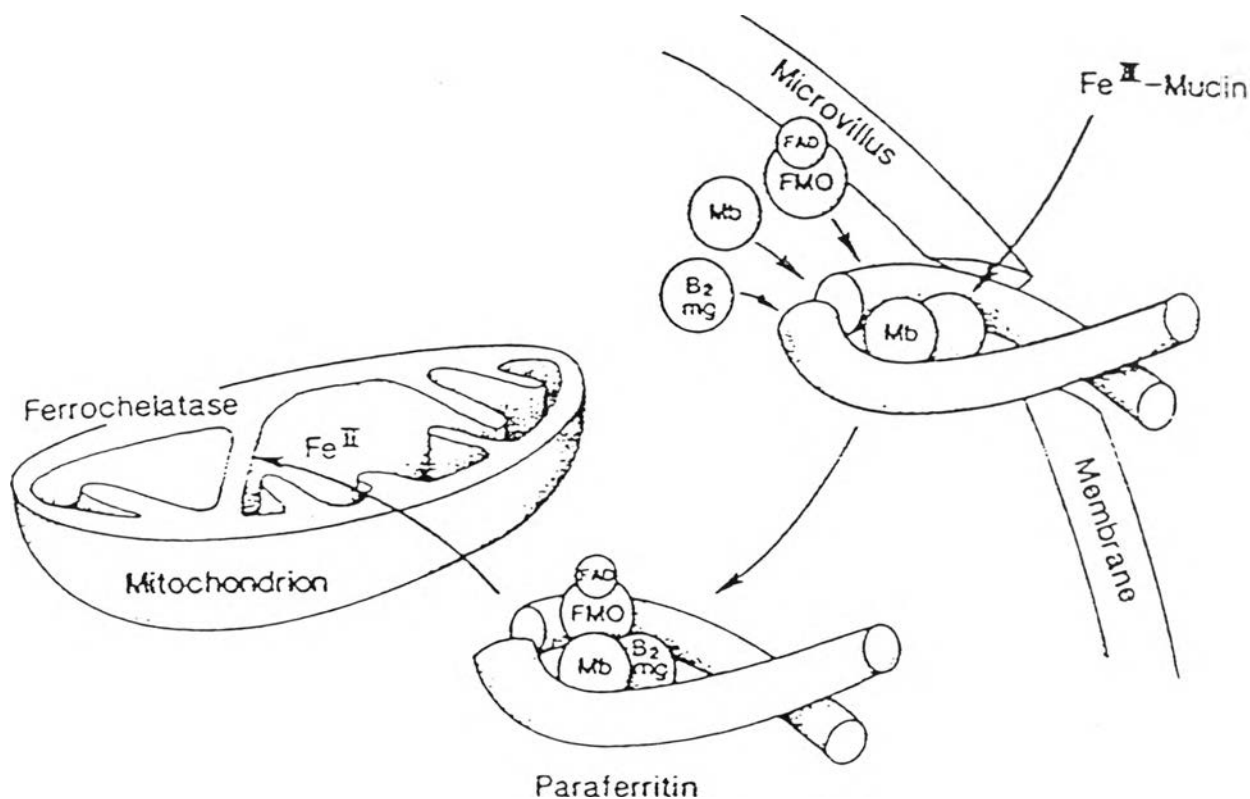
ตารางที่ 2 ความต้องการธาตุเหล็กขั้นต่ำ

	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

Reference No.9

การดูดซึมธาตุเหล็ก⁽³⁰⁻³¹⁾

ธาตุเหล็กสามารถดูดซึมได้ตลอดลำไส้เล็ก แต่จะดูดซึมได้ดีที่สุดที่ Duodenum พบว่า ในกระเพาะอาหารที่มีความเป็นกรดจาก HCl ธาตุเหล็กในรูปของ Ferric จะสามารถละลายน้ำได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถละลายได้โดยการจับสารบางอย่างในสารคัดหลั่งของกระเพาะอาหาร เช่น Amino acid, Ketosugar และ Gastroferrin ซึ่งเป็น mucin ในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 2 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 Paraferitin complex ใน cytoplasm ซึ่งประกอบด้วย $\beta 2$ microglobulin, integrin (ชนิดเดียวกับที่ cell membrane), Apomobiferrin โดยจับอยู่กับ carboxyl terminal ของ α -integrin, Flavin mono-oxygenase และ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate น้ำหนักโมเลกุลรวมประมาณ 520,000

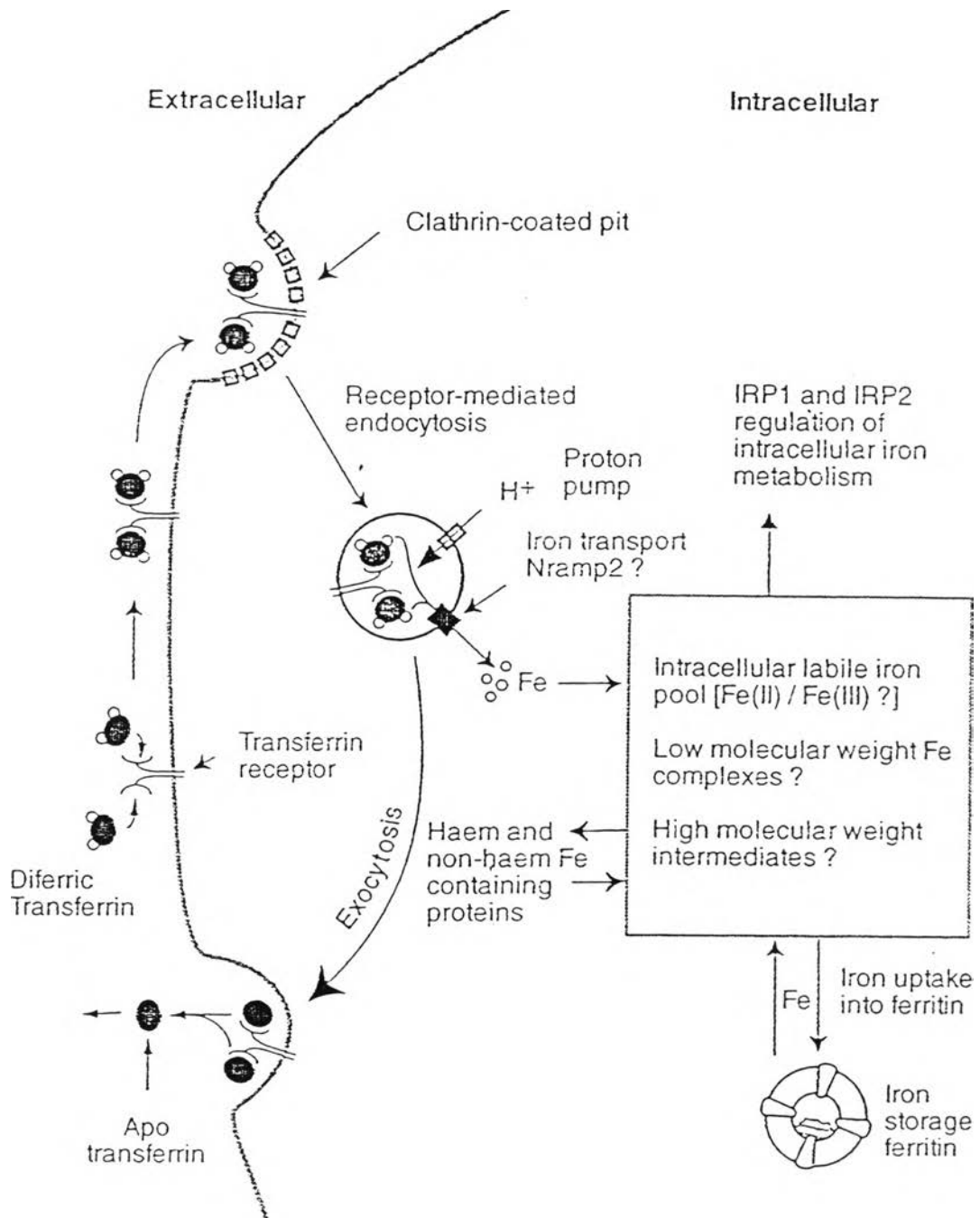
mobiferrin เป็นโปรตีนที่มีโครงสร้างคล้ายกับ Calreticulin ทำหน้าที่เป็น Chaperone และจับกับ Cation เช่น Ferric iron, เมื่อ Ferric iron จับกับ Paraferitin complex แล้วจะถูก reduce เป็น Ferrous iron และส่งต่อเข้าไปใน mitochondria เพื่อสร้างเป็น Hemoglobin และ Cytochrome หรือ non-heme metalloprotein โดยใช้ Ferrochelataase ต่อไป (รูปที่ 2)

ใน intestinal epithelium ธาตุเหล็กจะต้องถูกส่งออกไปสู่กระแสโลหิตในรูปของ Ferric iron ด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบ ซึ่งจะจับกับ Transferrin เพื่อหมุนเวียนไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายต่อไป

Plasma transportation

โปรตีนที่จับกับธาตุเหล็กใน plasma คือ transferrin ซึ่งเป็น glycoprotein สีชมพู น้ำหนักโมเลกุล 78,000 มี carbohydrate เป็นส่วนประกอบร้อยละ 6 ส่วนใหญ่สังเคราะห์มาจากตับ ส่วนน้อยสังเคราะห์มาจากระบบประสาทส่วนกลาง, macrophage, รั้งไข่และอณฑะ ปริมาณที่สังเคราะห์มีปริมาณเป็นสัดส่วนผกผันกับปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย มีความเข้มข้นประมาณ 2.5 กรัม/ลิตร ในทางคลินิกจะดูปริมาณธาตุเหล็กที่ Transferrin จะจับได้ทั้งหมด โดยเรียกปริมาณเหล็กนี้ว่า total iron binding capacity (TIBC)

Transferrin แต่ละโมเลกุล จะสามารถจับกับ ferric iron ได้ 2 ions โดยแต่ละโมเลกุลอาจจะจับกับ Ferric iron 0, 1, 2 ions ก็ได้ในลักษณะสุ่ม ในภาวะปกติของร่างกาย Transferrin จะมี affinity ต่อธาตุเหล็กดีมาก และเมื่ออยู่ในสภาพที่เป็นกรด affinity ก็ลดลง นอกจากนี้ยังสามารถจับกับทองแดง, โคโรเมียม, แมงกานีส, โคบอลท์ แต่ด้วย affinity ที่ต่ำกว่า



รูปที่ 3 การรับธาตุเหล็กจาก Transferrin โดยใช้ receptor-mediated endocytosis

การขนส่งธาตุเหล็กไปยังเนื้อเยื่อปลายทางนี้ เป็นการขนส่งอย่างมีทิศทาง โดยธาตุเหล็กอิสระจะไม่สามารถไปสู่เนื้อเยื่อเป้าหมายได้ และจะถูกจับไว้ที่ตับหรืออวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ต้องการธาตุเหล็ก เช่น ในผู้ป่วย Congenital Atransferrinemia จะมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ทั้ง ๆ ที่มีธาตุเหล็กตามอวัยวะอื่น ๆ ทั่วไป การขนส่งธาตุเหล็กอย่างมีทิศทางไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยเฉพาะเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (intermediate normoblast) เกิดขึ้นจากการที่ธาตุเหล็กจับกับ Apotransferrin นั้นไปจับกับตัวรับเฉพาะที่เรียกว่า Transferrin receptors แล้วจะเกิดกระบวนการ Endocytosis นำเอา transferrin- receptor complexes เข้าไปในเซลล์ในลักษณะของ Clathrin coated vesicle เรียกว่า siderosome ซึ่งจะถูก acidify ให้ธาตุเหล็กมี affinity ต่อ Transferrin ต่ำลง ธาตุเหล็กจะถูกปลดปล่อยจาก Transferrin เข้าสู่ cytoplasm ส่วน Transferrin ที่เหลือจะถูก receptor นำส่งไปยัง cell membrane เพื่อนำกลับเข้าสู่กระแสโลหิตเพื่อทำกับไปทำหน้าที่ขนส่งเหล็กอีก(รูปที่ 3)

อัตราการจับธาตุเหล็กของ Transferrin ใน Normoblast นี้มีความสัมพันธ์กับการสังเคราะห์ Heme อย่างใกล้ชิด พบว่าหากมีการยับยั้งการสร้าง Heme (เช่น จาก Isoniazid) จะทำให้มีการสร้าง Transferrin receptor มากขึ้น และถ้ามีการสร้าง Heme มากขึ้นโดยการยับยั้งการสร้าง Globin (เช่น จาก Cycloheximide) ก็จะมีผลในทางตรงกันข้ามเป็นกระบวนการ Negative Feedback ดังนั้น เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะต้องมีปริมาณ Heme ที่พอเหมาะสำหรับการกระตุ้นการสังเคราะห์ transferrin receptor ให้มีการจับธาตุเหล็กมาสร้างเป็น Heme จนกระทั่งในระยะ reticulocyte ก็จะลดการสร้าง Transferrin receptor ลง

Iron metabolism ใน End stage renal disease

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย ESRD นั้น สาเหตุมีพื้นฐานเช่นเดียวกับผู้ป่วย CRF แต่มีกลไกเพิ่มเติมขึ้นจากการทำ dialysis

สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย CRF คือ การที่ไตไม่สามารถสร้าง Hormone Erythropoietin ได้อย่างเพียงพอ ⁽²⁾ ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง อย่างไรก็ตาม ยังมีสาเหตุอื่น ๆ อีก ได้แก่ Aluminum intoxication ⁽³²⁾, Severe Hyperparathyroidism ⁽³³⁾, Folate deficiency ⁽³⁴⁾, Hemolysis ⁽³⁵⁾ และ blood loss จากการทำ Hemodialysis ⁽³⁶⁾

Iron status ในสมัยก่อน Erythropoietin

จากการวัด Ferrokinetics พบว่า การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อยลง โดยเหลือประมาณ 1/3-2/3 เนื่องจากการขาด Erythropoietin⁽³⁷⁻³⁸⁾ ต่อมา เมื่อภาวะไตวายรุนแรงขึ้น การสร้าง Erythropoietin จะยิ่งลดลง ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงยิ่งลดลงไป และธาตุเหล็กจะเปลี่ยนตำแหน่งไปสะสมอยู่ในระบบ Reticuloendothelial cell (RE cell) หากผู้ป่วยได้รับเพิ่มขึ้นด้วยแล้ว จะทำให้มีปริมาณเหล็กสะสมอยู่ใน RE cell เพิ่มขึ้นเป็นส่วนเกินต่อไปอีกดังรูป (ในกรณี que ผู้ป่วยไม่มีการเสียเลือด) ในคนปกติ นั้น ธาตุเหล็กในร่างกายประมาณร้อยละ 75 จะอยู่ในส่วนของเม็ดเลือดแดง⁽³⁹⁾ เมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ระยะ ESRD นั้น ระดับ Hct อาจลดลงต่ำกว่า 22 % ซึ่งโดยทั่วไปจะอยู่ที่ระดับประมาณ 15-20 % พร้อมกันนี้ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายเลือดเพื่อเพิ่มระดับ Hct ให้เพิ่มขึ้นมากกว่า 25% ซึ่งจะนำผู้ป่วยไปสู่ภาวะ 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⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

ต่อมา กลางคริสต์ทศวรรษ 1960 มีการพบว่า ในผู้ป่วยที่หยุดให้เลือด กลับมีการกระตุ้นให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น โดยเกิดหลังจากมีการลดลงของ Hct ชั่วคราว แล้วจึงมีระดับ Hct ที่คงที่หรือเพิ่มขึ้นได้บ้าง⁽⁴²⁻⁴³⁾ แสดงว่าการให้เลือดทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง คาดว่าเกิดขึ้นโดยผ่านกลไกของการสร้าง Erythropoietin ทำให้แพทย์เริ่มให้เลือดแก่ผู้ป่วยน้อยลง

กลางคริสต์ทศวรรษ 1970 พบว่ามีการขาดธาตุเหล็กมากขึ้น เนื่องจากมีการให้เลือดน้อยมาก ยกเว้นในกรณีที่ระดับ Hct ต่ำกว่า 20 % หรือผู้ป่วยมีอาการ ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วยมีการสูญเสียธาตุเหล็กไปกับการทำ Hemodialysis และการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ รวมการสูญเสียธาตุเหล็กทั้งสิ้นปีละประมาณ 1-3 กรัม เนื่องจากร่างกายมีธาตุเหล็กสะสมอยู่เพียงประมาณ 800-1,200 มิลลิกรัม ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็กได้โดยง่าย อย่างไรก็ตาม การดูดซึมธาตุเหล็กยังคงปกติ ทำให้การให้ธาตุเหล็กโดยการรับประทานเพียงพอต่อการสูญเสียที่เกิดขึ้นและสามารถรักษาสมดุลของธาตุเหล็กได้

ยุคหลัง Erythropoietin

กลางคริสต์ทศวรรษ 1980 มีการศึกษาถึงการให้ Erythropoietin ในผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วย Hemodialysis ซึ่งในสมัยนั้นเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดและมีภาวะธาตุเหล็กเกินอยู่ก่อนแล้ว พบว่ามีการตอบสนองต่อ Erythropoietin ได้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามแม้ในผู้ป่วยบางรายที่มี Ferritin สูง แต่ระดับ Transferrin saturation ต่ำกว่าร้อยละ 20 ในที่สุดจะไม่สามารถตอบสนองต่อ Erythropoietin ได้ดี การให้ธาตุเหล็กทาง intravenous (IV) จะทำให้การตอบสนองในการเพิ่มของระดับ Hct ต่อ Erythropoietin กลับรวดเร็วขึ้นมาได้ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า Functional iron deficiency

Functional iron deficiency นี้สามารถพบได้ในคนปกติที่ได้รับ Erythropoietin 150 units/kg วันเว้นวัน จำนวน 4 ครั้ง⁽⁴⁴⁾ ซึ่งทำให้ร่างกายไม่สามารถเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงได้เช่นเดียวกับผู้ป่วย Hemodialysis ที่มีธาตุเหล็กเกิน หรือในผู้ป่วย Hemochromatosis ได้ ทั้งนี้เป็นเพราะ Erythroid cell ไม่ได้รับธาตุเหล็กที่เพียงพอกับความต้องการในการสังเคราะห์ Hemoglobin ที่มากขึ้นจากการได้รับ Erythropoietin ได้ จากหลักฐานแสดงว่า RE cell ไม่สามารถปลดปล่อยธาตุเหล็กได้รวดเร็วเพียงพอกับความต้องการของ Erythroid cell ได้

การสูญเสียโลหิตเรื้อรังซึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากทางเดินอาหารหรือโรคต่าง ๆ ก็ทำให้เกิดภาวะการขาดธาตุเหล็กได้ เช่น การสูญเสียเลือดปริมาณมากจากการแทง vascular access ที่ไม่ชำนาญ ทำให้ไม่สามารถคงระดับ Hct และ ปริมาณธาตุเหล็กสะสมอยู่ได้ ทั้ง ๆ ที่ได้รับ Erythropoietin เพิ่มขึ้นพร้อมทั้งการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น

ค่าปริมาณธาตุเหล็กที่พบในผู้ป่วยที่มี functional iron deficiency นี้ จะได้รับการวินิจฉัยว่าปกติหรือมีธาตุเหล็กสะสมอยู่เกินในยุคสมัยก่อน Erythropoietin เนื่องจากมีการสังเคราะห์ Hemoglobin เพื่อการสร้างเม็ดเลือดแดงมีปริมาณน้อย

ในอดีตนั้นแพทย์จะให้ Iron dextran กับผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยมีค่า serum ferritin ต่ำกว่า 100 ng/ml และ TSAT ต่ำกว่า 20 % ต่อมาเมื่อมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าการปฏิบัติดังกล่าวนี้ไม่ถูกต้อง โดยผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เท่ากับ 99-403 ng/ml และ TSAT เท่ากับ 18-31 % จะมีระดับ Hct เพิ่มขึ้น 19 ± 20 % หรือสามารถลดขนาดของ Erythropoietin ลงได้ 34 ± 27 % เมื่อให้ธาตุเหล็กกับผู้ป่วยปริมาณ 30-200 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะมีค่า serum ferritin

เท่ากับ 350-754 ng/ml และ TSAT เท่ากับ 23-36 %⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾ สรุปได้ว่า การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำกับผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าไม่อยู่ในภาวะขาดธาตุเหล็ก สามารถเพิ่มระดับ Hct หรือลดขนาดของ Erythropoietin ได้

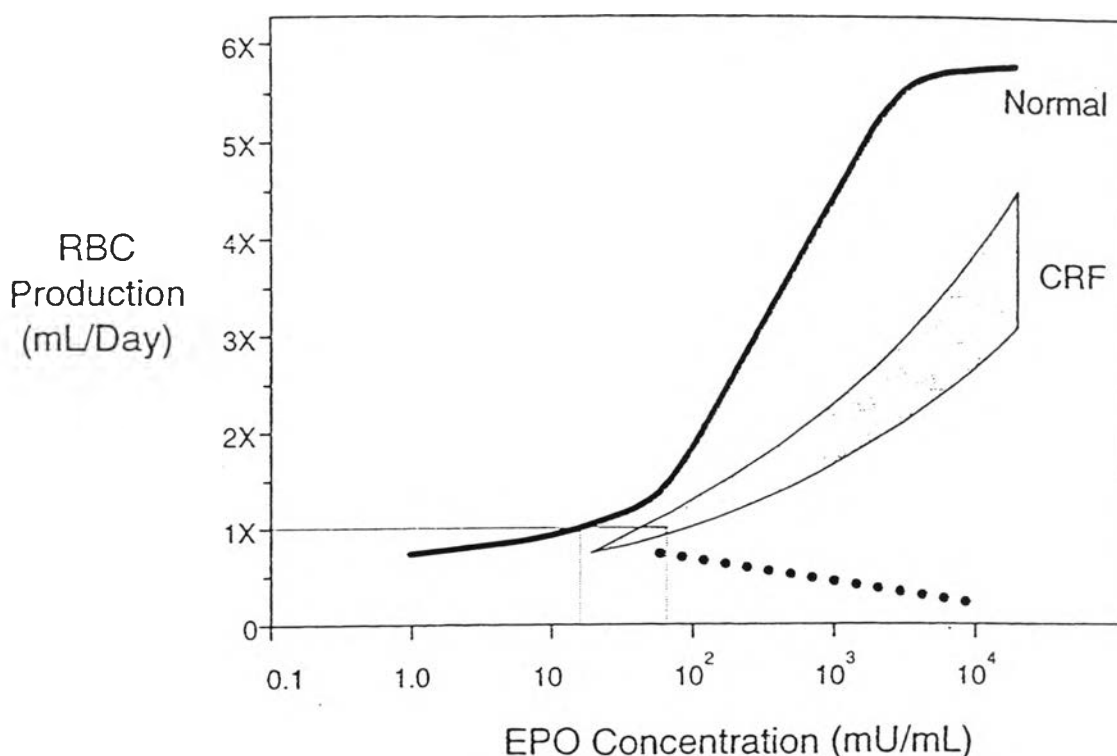
การขาดธาตุเหล็กไม่ว่าจะเป็นชนิด Absolute(serum ferritin น้อยกว่า 100 ng/ml, TSAT น้อยกว่า 16-20 %) หรือ ชนิด Functional (serum ferritin น้อยกว่า 100 ng/ml และ TSAT ต่ำกว่า 25%) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การตอบสนองของ Erythropoietin น้อยกว่าที่ควรจะเป็น

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง⁽⁵¹⁾

มีรายงานภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวายมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2225 และมีอาการซีดในผู้ป่วยไตวายมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2379⁽⁵²⁾ ถ้าตรวจ blood smear ของผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากไตวายจะพบว่า ส่วนใหญ่ของเม็ดเลือดแดงจะมีขนาดเหมือนที่เห็นในคนปกติ เมื่อย้อมสีก็จะติดสีของ hemoglobin เป็นปกติ (normocytic และ normochromic) ในผู้ป่วยบางรายอาจพบเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะผิดปกติได้ เช่น มีลักษณะคล้ายหนาม (spicules หรือ burr cells) ซึ่งสามารถพบได้เมื่อบ่มเพาะ (incubate) เม็ดเลือดแดงใน plasma ของผู้ป่วยไตวาย⁽⁵³⁾ ดังนั้นเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายจึงมีคุณสมบัติไม่เหมือนเม็ดเลือดแดงของคนปกติ ภายในไขกระดูกจะมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (erythroid precursor cells) ลดน้อยลงมาก แต่ไม่พบมีความผิดปกติของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ภาวะโลหิตจางมักเป็นไม่มากในระยะต้น ๆ ของไตวาย เมื่อ creatinine clearance ลดลงต่ำกว่า 20 ml/min แล้ว Hct มักต่ำกว่า 35 %⁽⁵⁴⁾ และโลหิตจางจะรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ จนเห็นชัดเจนในระยะท้ายของไตวาย (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) แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์กับ glomerular filtration rate (GFR) โดยตรง⁽⁵⁵⁾ การศึกษาที่ผ่านมาเห็นเพียงแนวโน้มที่อาจเป็นไปได้ของความสัมพันธ์ดังกล่าวเท่านั้น

ในปี พ.ศ.2492 Finch et al ได้พบว่าไขกระดูกของผู้ป่วยไตวายที่มีภาวะ uremia ไม่สามารถใช้ธาตุเหล็กในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้เป็นครั้งแรก⁽⁵⁶⁾ การค้นพบนี้ได้รับการตรวจสอบมาจนกระทั่งเป็นที่ยอมรับกันว่า การลดการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไขกระดูกเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ต่อมา พบว่าเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายที่มีภาวะ uremia จะมีอายุสั้นกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ ต่อมาก็มักพบเพิ่มเติมอีกว่า ภาวะ hemolysis ทำให้เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยไตวายระยะท้ายมีอายุสั้นลง เมื่อนำเม็ดเลือดแดงจากคนปกติไปถ่ายให้กับผู้ป่วย uremia ก็พบว่าเม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นลง ในทางกลับกัน เมื่อนำเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย uremia ไปถ่ายให้กับคนปกติ กลับทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุเท่ากับคนปกติได้ อย่างไรก็ตามสาเหตุหลักของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวาย น่าจะเกิดจากการลดการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกมากกว่า เนื่องจากการกระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น ทำให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้นอย่างมาก แม้จะมีภาวะ hemolysis จาก uremia อยู่ก็ตาม



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Erythropoietin กับการสร้างเม็ดเลือดแดงในคนปกติและไตวายเรื้อรัง

Reference No.57

ความเข้มข้นของ Hb และอายุของเม็ดเลือดแดงดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์เป็นสัดส่วนผกผันกับระดับ BUN ซึ่งภาวะโลหิตจางจะดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย hemodialysis อย่างไรก็ตาม การทำ hemodialysis ไม่ได้ทำให้อายุของเม็ดเลือดแดงยาวนานขึ้น แต่ภาวะโลหิตจางที่ดีขึ้นหลังจากการรักษาด้วย hemodialysis เป็นผลจากการที่ไขกระดูกสามารถใช้ธาตุเหล็กได้ดีขึ้น ผลก็คือทำให้สร้างเม็ดเลือดแดงได้มากขึ้น ดังนั้น uremic toxin จึงมีบทบาทสำคัญต่อการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยอัตราการสร้างเม็ดเลือดแดงสูงสุดจะลดลงจากประมาณ 6 เท่าของภาวะปกติในคนปกติเหลือเพียง 4 เท่าของภาวะปกติในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (รูปที่ 4) และน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการใช้เหล็กของ เซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง (ferrokinetics) มีความพยายามอย่างมากในการแยกสกัดสาร uremic toxin ตัวอื่น ๆ นอกเหนือจาก urea เช่น polyamine, parathyroid hormone ซึ่งนอกจากลดการสร้างเม็ดเลือดแดงได้แล้ว ยังทำให้เกิดพังผืดในไขกระดูก (marrow fibrosis) ในปัจจุบัน ข้อมูลเกี่ยวกับ uremic toxin ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงยังต้องการศึกษาต่ออีกมาก แม้ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตจะเกี่ยวข้องกับการคั่งของของเสีย แต่ก็ยังพบอีกว่า ไตมีหน้าที่ในการสร้าง hormone ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงที่เรียกว่า Erythropoietin โดยการรักษาด้วย dialysis ที่เพียงพอแล้ว 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 นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะโลหิตจางเองยังเป็นปัจจัยให้เลือดหยุดยาก ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเพิ่มระดับ Hct ไม่ว่าจะเป็นการให้เลือดหรือ Erythropoietin ก็ตาม ในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ยังมีการสูญเสียเลือดไปจากการแทง vascular access, จากเลือดที่ค้างอยู่ใน dialyzer, จากเลือดที่แข็งใน dialyzer, รวมทั้งเลือดที่ส่งตรวจในห้องปฏิบัติการ เมื่อรวมกันแล้วอาจคิดเป็นเลือดปริมาณมากถึงสปีดาร์ลละ 60 มิลลิลิตร การเสียเลือดดังกล่าวนี้จะลดลงมากในผู้ป่วย peritoneal dialysis

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีปัญหาเรื่องการเบื่ออาหาร การเป็นโรคซ้ำซาก(intercurrent illness) และการจำกัดอาหาร และการรักษาด้วย dialysis ยังเป็นเหตุให้สูญเสียอาหารไปกับการรักษา ดังนั้นจึงสามารถพบผู้ป่วยกลุ่มนี้ขาดอาหารได้ โดยเฉพาะ folic acid ดังนั้นหากไม่ได้รับ folic acid เสริมแล้ว จะเป็นปัจจัยให้เกิดภาวะโลหิตจางขึ้นได้ การขาด vitamin B12 เป็นอีกภาวะหนึ่งที่เกิดขึ้นได้ แม้จะพบไม่บ่อย

โดยสรุปแล้ว ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง อาจมีสาเหตุมาจาก

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

Erythropoietin

Erythropoietin เป็น sialylglycoprotein ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 165 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 34 kd ลักษณะโครงสร้างมี sialic acid ในปริมาณสูงอยู่ในส่วนที่เป็น carbohydrate ของ โมเลกุล Erythropoietin ออกฤทธิ์ที่ burst forming unit erythroid และ colony forming unit erythroid โดยทำหน้าที่เป็น anti-apoptotic factor

Erythropoietin สร้างจาก gene ที่อยู่บน chromosome คู่ที่ 7 ประกอบด้วย 5 exons และ 4 introns บริเวณ upstream promoter ของ gene นี้ไม่ได้เป็นส่วนที่ตอบสนองต่อภาวะ hypoxia โดยตรง แต่ส่วนที่ตอบสนองต่อภาวะ hypoxia กลับเป็น enhancer ที่อยู่บริเวณ downstream ซิดติดกับ Erythropoietin gene จากการศึกษาพบว่า ภาวะ hypoxia เหนี่ยวนำให้มีการสร้างโปรตีนที่เรียกว่า hypoxia-inducible factor (HIF) -1 ซึ่งจะจับกับ oxygen-sensitive enhancer แล้วจึงเหนี่ยวนำให้มี mRNA transcription สำหรับการสร้าง Erythropoietin ต่อไป mRNA ที่ใช้สร้าง Erythropoietin ถูกสร้างได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่เดียวกันก็มีอายุสั้น จึงสามารถตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลง tissue oxygen ได้อย่างรวดเร็ว การสร้าง Erythropoietin นั้นสร้างแล้วหลังจากออกไปนอกเซลล์อย่างรวดเร็วโดยไม่มีการเก็บสะสมไว้ในเซลล์เลย ในภาวะปกติร่าง

การสร้าง Erythropoietin ประมาณ 2-3 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในการรักษาระดับ Erythropoietin ในพลาสมา

ส่วนใหญ่ของ Erythropoietin (มากกว่าร้อยละ 90) สร้างมาจากไต ที่เหลือสร้างมาจาก hepatocyte ส่วน macrophage นั้นสร้าง Erythropoietin น้อยมาก ส่วนของไตที่สร้าง Erythropoietin นั้นเป็นเซลล์ที่ derive มาจาก fibroblast หรือ type I Interstitial cells บริเวณฐานของ proximal tubular cell ในส่วนของ renal cortex. ในผู้ป่วยไตวายประเภทต่าง ๆ จะมีการเพิ่มจำนวน fibroblast ในบริเวณ interstitium ของไต แต่ปริมาณ Erythropoietin ก็ไม่ได้มากพอที่จะแก้ปัญหาโลหิตจางของผู้ป่วยได้ จึงมีผู้ตั้งสมมุติฐานว่า อาจมีความผิดปกติของการส่งสัญญาณของเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็น "sensor" กับเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้าง Erythropoietin ด้วยกลไกที่ยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างชัดเจนเท่าใดนัก มีผู้รายงานไว้ว่า renal tubular cell เป็นส่วนที่มีความไวต่อการขาด oxygen ภายใต้ภาวะ systemic hypoxia การดูดซึมโซเดียมของ proximal tubule อาจกระตุ้น sensor cells โดยที่ แรงดันของ oxygen (oxygen tension) ที่บริเวณใกล้ ๆ proximal tubules จะแปรตามการดูดซึมโซเดียม และการดูดซึมโซเดียมก็แปรตาม renal blood flow และ GFR อีกที่ ดังนั้น renal blood flow จึงเป็นปัจจัยควบคุม oxygen tension โดยทางอ้อม จึงอาจสรุปได้ว่า ไต เป็นอวัยวะที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับของ Erythropoietin โดยมีสัญญาณมาจากภาวะ hypoxia นอกจากนี้ยังมีสารหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง Erythropoietin ได้แก่ prostaglandins ที่สร้างขึ้นในไต, cAMP, cGMP, adenosine และกลไกภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับ calcium และ calmodulin โดยพบว่า prostaglandin และ adenosine กระตุ้นการสร้าง Erythropoietin ผ่านทาง adenylyl cyclase และ protein kinase A ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถพบการศึกษายืนยันตามมาว่า prostaglandin และ adenosine มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการสร้าง Erythropoietin

Erythropoietin ถูกสร้างขึ้นในรูปของ prohormone ซึ่งเป็นสาย peptide ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 193 ตัว และจะถูกตัดออก 27 ตัวก่อนที่จะถูกหลั่งออกไปจากเซลล์เป็น Erythropoietin ที่มีกรดอะมิโน 166 ตัว กรดอะมิโนตัวสุดท้าย คือ arginine ที่ตำแหน่งที่ 166 จะแยกออกไปหลังจากที่มีการ translation แล้ว เหลือเป็น single strand peptide มี disulfide bridges อยู่ 2 ตำแหน่ง จับอยู่กับส่วนที่เป็น carbohydrate ซึ่งมีปริมาณ sialic acid อยู่มาก เชื่อมสาย peptide ของ Erythropoietin อีก 4 ตำแหน่ง disulfide bonds ทั้ง 2 ตำแหน่งนี้จะเชื่อมสาย peptide ให้เป็น loop และเป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ของ Erythropoietin ในขณะที่ส่วนของ carbohydrate และ sialic acid ป้องกันมิให้ Erythropoietin ถูกทำลายจากตับ และอยู่ใน

กระแสโลหิตนานพอที่จะเดินทางไปถึงและออกฤทธิ์ที่ไขกระดูกได้ แต่ไม่ได้มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ของ Erythropoietin ต่อเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก เมื่อ Erythropoietin ไปถึงเซลล์ไขกระดูกจะจับกับ receptor โดยอาศัยส่วนที่เป็น sialic acid เปิดส่วนที่เป็น galactose ให้ receptor บนเซลล์จับได้ แล้ว endocytosis เข้าไปในเซลล์อย่างรวดเร็ว เมื่อ Erythropoietin เข้าไปในเซลล์แล้วจะทิ้งส่วนที่เป็น sialic acid ไป ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ Erythropoietin ลดลงเหลือเพียงไม่กี่นาที เทียบกับ 4-12 ชั่วโมงในขณะที่ยังจับอยู่กับ sialic acid ยา rHuEPO ที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดจะมีส่วนที่เป็น carbohydrate structure ซึ่งมีคุณสมบัติทนต่อความร้อนและการเปลี่ยนแปลงของ pH ได้ดี

ปัจจุบันสามารถทำการตรวจวัดระดับของ Erythropoietin ได้ด้วยวิธี radioimmuno assay. ค่าความเข้มข้นของ Erythropoietin ในคนปกติจะค่อนข้างคงที่ อยู่ระหว่าง 8-25 มิลลิยูนิต/มล. หรือ 0.1 ไมโครกรัม/มล. ค่านี้จะมีค่ามากขึ้นถ้ามีการเสียเลือดและลดต่ำลงถ้ามีการให้เลือด โดยเซลล์ที่สร้าง Erythropoietin จะทำงานในลักษณะ on-off และเมื่อมีภาวะ hypoxia มากขึ้น ร่างกายสามารถระดมเซลล์ให้มาสร้าง Erythropoietin เพิ่มขึ้นในลักษณะ exponential curve ในกรณีที่มีภาวะ hypoxia รุนแรงอาจตรวจพบ Erythropoietin producing cell ได้ที่ subcapsular cortex และที่ outer medulla ด้วย ระดับ Erythropoietin อาจสูงขึ้นเป็น 100-1,000 เท่า ในขณะที่ไขกระดูกสามารถตอบสนองเพิ่มขึ้นได้เพียง 4-6 เท่า ในขณะที่มีระดับ Hct เพิ่มขึ้นก็มีระบบ negative feedback เพื่อยับยั้งการสร้าง Erythropoietin ในภาวะปกติ Erythropoietin ยังมีการเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาของแต่ละวัน (circadian rhythm) โดยมีระดับสูงที่สุดเมื่อเวลาประมาณ 1:00 นาฬิกา และมีระดับต่ำที่สุดเมื่อเวลาประมาณ 13:00 นาฬิกา ไม่พบมีความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างเพศชายและหญิง การที่เพศชายมีระดับ Hct สูงกว่าในเพศหญิงน่าจะเกิดจากอิทธิพลของ androgen ที่ทำให้เซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงมีความไวต่อ Erythropoietin มากขึ้น

ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางที่ไม่ได้เกิดจากภาวะ uremia จะมีระดับ Erythropoietin สูงขึ้นเป็น 100 เท่า แม้แต่ผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจากภาวะ uremia ก็มีระดับ Erythropoietin สูงขึ้นกว่าคนปกติที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง แต่ยังต่ำกว่าผู้ป่วยโลหิตจางที่ไม่ได้มีภาวะ uremia. การให้เลือดในผู้ป่วย uremia จะทำให้ระดับ Erythropoietin ต่ำลง ในทางตรงกันข้ามการเสียเลือดหรืออยู่ในภาวะ hypoxia ผู้ป่วยจะมีระดับ Erythropoietin สูงขึ้นได้ แสดงว่าระบบ Erythropoietin-hematocrit feedback ยังคงทำงานเป็นปกติโดยไม่เป็นปัญหาในผู้ป่วยโรคไต

ปัจจุบันสามารถแยก Erythropoietin ให้มีความบริสุทธิ์ พร้อมกับสามารถหาโครงสร้างโมเลกุลของ Erythropoietin ได้ อันก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมหาศาลต่อวงการแพทย์ คือ ทำให้สามารถ clone Erythropoietin gene ของมนุษย์ได้ และสามารถพัฒนามาเป็นการผลิต rHuEPO เป็นผลสำเร็จ โดยนำ Erythropoietin gene ของมนุษย์ใส่เข้าไปใน เซลล์รังไข่ของหนู Chinese hamster ทำให้ได้ human Erythropoietin ในปริมาณที่มาก ในราคาที่ย่อมเยารับกันได้ ทำให้การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีประสิทธิภาพดีอย่างชัดเจนจนถึงทุกวันนี้

การใช้ Erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ⁽⁵⁷⁾

หลังจากที่มี recombinant human Erythropoietin (rHuEPO) ใช้ในปี พ.ศ.2523 เป็นต้นมา ก็เริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายไปทั่วโลก ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย dialysis มีระดับ Hct สูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับขนาดของ Erythropoietin ที่ใช้ ทำให้ความจำเป็นในการให้เลือดหรือใช้ anabolic hormone หดไป

การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วย rHuEPO นั้น เดิมแพทย์ผู้รักษามักวางเป้าหมายไว้ให้ระดับ Hct อยู่ประมาณ 28-33 % ปัจจุบัน NKF-DOQI ได้แนะนำให้เพิ่มระดับ Hct เป้าหมายขึ้นเป็น 33-36 % และเริ่มต้นที่ขนาด 80-120 unit/kg/week ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยแบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เนื่องจากการฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะมี pharmacodynamics ดีกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แม้จะดูดซึมได้เพียงร้อยละ 20 เท่านั้น แต่ระดับ Erythropoietin จะมีระดับที่แกว่งน้อยกว่า ทำให้การสร้างเม็ดแดงเป็นไปอย่างต่อเนื่อง และสามารถลดขนาดของ Erythropoietin ลงได้

ผลของ Erythropoietin ในการลดการให้เลือด

ในสมัยก่อนที่จะมี rHuEPO ใช้ ผู้ป่วยไตวายที่รักษาด้วย hemodialysis จะต้องได้รับเลือดประมาณ 0.7 unit/เดือน ⁽⁵⁸⁾ ซึ่งอาจเป็นเหตุให้เกิดภาวะ iron overload ซึ่งต่อมาได้มีการรักษาด้วย rHuEPO ให้ระดับ Hct สูงขึ้นแล้วเจาะเลือดทิ้งไป การให้เลือดมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากเลือด (เช่น HIV, hepatitis G, etc) และกระตุ้นให้เกิดภูมิต่อต้านต่อ HLA antigen ในกรณีของผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายอวัยวะ การใช้ rHuEPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทำให้สามารถหลีกเลี่ยง

เสี่ยงการใช้เลือดได้เกือบสมบูรณ์ หลักเสี่ยงความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการให้เลือด สามารถลดระดับ panel reactive antibodies รวมทั้ง anti-HLA specific antibody titers ได้

ผลของ Erythropoietin ต่อระบบไหลเวียนโลหิต

การแก้ไขภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เป็นประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะซีดทำให้เกิดภาวะ hyperdynamic และ left ventricular hypertrophy(LVH), จำกัดการส่ง oxygen ไปยังหัวใจและกระตุ้นให้เกิด angina pectoris หรือภาวะการขาดเลือดอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจขาดเลือดหรือหลอดเลือดตีบได้ง่าย ภาวะซีดและความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยหลักให้เกิด left ventricular dysfunction และ congestive heart failure อย่างไรก็ตาม การรักษาภาวะซีดด้วย Erythropoietin จะต้องทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้ ปัญหาทางหัวใจและหลอดเลือดสาเหตุการตายหลักในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง อาจพบมากถึงร้อยละ 73 เมื่อผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย dialysis การแก้ไขภาวะซีดแม้ไม่ดีขึ้นจนถึงปกติก็สามารถทำให้ LVH กลับลดลงมาได้ภายหลังการรักษาเฉลี่ย 45 สัปดาห์ โดยระดับ Hct เฉลี่ยเพิ่มจาก 29 เป็น 35 % จะทำให้ left ventricular mass ลดลงได้เฉลี่ยร้อยละ 18 โดยทั่วไปแล้วภายหลังการรักษาด้วย rHuEPO แล้ว cardiac output และ cardiac index จะลดลง ในขณะที่ systemic vascular resistance มากขึ้น อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของ blood volume จาก Erythropoietin ก็มีผลกับ cardiac output ด้วยเช่นกัน ซึ่ง hypervolemia เกิดขึ้นกลับทำให้แนวโน้มของ LV ejection fraction และ LV function แย่ลง ดังนั้นการรักษาด้วย rHuEPO นั้นจะต้องป้องกันไม่ให้ blood volume เพิ่มขึ้น โดยการปรับ dry weight (น้ำหนักผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะบวมและความดันโลหิตต่ำ) ให้เหมาะสม รวมถึงการควบคุมความดันโลหิต ทั้งนี้เพื่อให้ผลของ Erythropoietin ต่อการทำหน้าที่ของหัวใจเกิดขึ้นอย่างเต็มที่

ภาวะโลหิตจางนี้ทำให้เกิดภาวะ hyperdynamic state ซึ่งมี cardiac output มากขึ้น peripheral vascular resistance ลดลงจาก hypoxic vasodilatation และ blood viscosity ต่ำ ซึ่งทั้งหมดสามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษาภาวะโลหิตจาง อย่างไรก็ตาม พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-40 จะมีความดันโลหิตสูงขึ้น โดยในเวลากลางวันจะสูงในส่วน systolic และในเวลากลางคืนจะสูงในส่วน diastolic. จากการที่ผู้ป่วยที่มี peripheral resistance เพิ่มขึ้นมีประมาณร้อยละ 15 - 100 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ cardiac output ลดลงมีประมาณร้อยละ 15-35 ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอาจเกิดจากการปรับรับลดของ cardiac output ไม่สมดุลกับ peripheral resistance ที่เพิ่มขึ้น ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ preexisting hypertension, เริ่มรักษา



เมื่อภาวะโลหิตจางรุนแรง, ระดับ Hct สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว, การให้ rHuEPO ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง, และการคงอยู่ของไตผู้ป่วยเอง

ผลของ Erythropoietin ในการทำให้เกิดความดันโลหิตสูง(ตารางที่ 3)

ความดันโลหิตสูงภายหลังการรักษาด้วย Erythropoietin น่าจะมีมาจากหลาย ๆ สาเหตุ พบว่ามี peripheral vascular resistance มากขึ้น โดยไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ plasma renin activity, angiotensin I, angiotensin II แต่ก็ไม่สามารถจะตัดความสำคัญของระบบ renin-angiotensin ได้ เพราะอาจจะมี upregulation ในระดับเนื้อเยื่อโดยการเพิ่มการสร้าง mRNA ได้ catecholamine เป็นสารที่สามารถเพิ่มความดันโลหิตได้ แต่ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับความดันโลหิต

พบว่าระดับ prostaglandin ไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ระดับ atrial natriuretic peptide ลดลงร้อยละ 25 และการใช้ Erythropoietin เป็นเวลานาน ๆ จะมีการเพิ่มขึ้นของ endothelin (ET-1) การให้ Erythropoietin ทางหลอดเลือดดำ (>1,000 unit/ml) จะเพิ่มการผลิต ET-1 จากเซลล์ในหลอดทดลอง Erythropoietin จะกระตุ้นการแบ่งตัวของ endothelial cell ใน culture system โดยตรง ผู้ป่วยที่มักมีความดันโลหิตสูงมักเกี่ยวข้องกับการให้ Erythropoietin ทางหลอดเลือดดำ, ระดับสูงสุดของ plasma Erythropoietin ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับ ET-1 อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาแย้งว่า ระดับ ET-1 มีระดับสูงอยู่ก่อนที่ให้การรักษาและไม่เปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษา อีกทั้งไม่สัมพันธ์กับความดันโลหิต ดังนั้นบทบาทของ vasoactive substance ยังไม่ชัดเจนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ Erythropoietin

Erythropoietin สามารถทำให้ renal และ mesenteric artery preparation มีการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้ อย่างไรก็ตาม หลอดเลือดแดงก็ยังคงตอบสนองต่อ K^+ -induced depolarization, angiotensin II, α_1 -agonist และ methoxamine เหมือนเดิม ใน double blind study หลังจากให้ Erythropoietin หรือ placebo ในผู้ป่วย hemodialysis 9 คน ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจ, plasma ET-1 เมื่อเวลาผ่านไป 60 นาที จึงกล่าวได้ว่า ในระยะสั้น Erythropoietin ไม่มีผลต่อความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจ แต่เมื่อให้ Erythropoietin เป็นเวลานาน ๆ แล้ว จะพบว่าความดันโลหิตจะสูงขึ้นในผู้ป่วย ESRD ได้อย่างชัดเจน ระดับ Erythropoietin ในกระแสโลหิตจะมีค่าต่ำกว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังเมื่อเทียบกับการให้ทางหลอดเลือดดำเป็นอันมาก

ตารางที่ 3 Possible etiologies for Hypertension after Correction of Anemia in ESRD

- Lack of hypoxic vasodilatation
- Failure to downregulate cardiac output
- Activation of pressor hormones/adrenergic system
 - Renin-angiotensin (tissue level)
 - Catecholamines
- Increased in endothelin
- Increased in vascular smooth muscle contraction
 - Trough increased cytosolic calcium
 - Direct vasoconstrictor effect of rHuEPO
- Change in blood viscosity
 - Increased whole blood viscosity
 - Decreased red blood cell fluidity
- Decreased in endothelial-derived relaxing factor (NO) action
 - Diversion through binding to hemoglobin (less available)
 - Impaired response to NO present
- Expanded blood volume and extracellular fluid volume
- Modulation effect of uremia
- Genetic predisposition

Reference No. 57

นอกจากนี้ ยังคาดกันว่า มีการขาดซึ่ง hypoxic dilatation และการเปลี่ยนแปลงของ blood viscosity เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูง blood viscosity มักเพิ่มขึ้นพร้อม ๆ กันกับการเพิ่มของระดับ Hct จาก 29 เป็น 39 % ในขณะที่ plasma viscosity ไม่มีการเปลี่ยนแปลง และ erythrocyte deformability ลดลงในขณะที่ภาวะโลหิตจางดีขึ้น ต่อมา erythrocyte

deformability ก็จะช่วย ๗ กลับมาดีเหมือนเดิม ในทางทฤษฎีแล้ว Hb ที่เพิ่มขึ้นสามารถเพิ่มการบีบตัวของหลอดเลือดได้จากการที่มี nitric oxide ลดลง

ความดันโลหิตมักสูงขึ้นหลังจากที่เริ่ม Erythropoietin ไปแล้ว หลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน ซึ่งเป็นจังหวะเวลาเดียวกันเวลาที่ ระดับ Hct กำลังเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ Hct ไม่ว่าจะเป็นคนหรือสัตว์ทดลอง อีกทั้งไม่มีความสัมพันธ์กับ erythrocyte mass บางการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อ nitric oxide ในการลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง ในขณะที่มีบางการศึกษาพบมี nitric oxide activity สูงขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นกลไก counter regulatory ก็ได้ การค้นพบเหล่านี้เข้าได้กับการทดลองให้เลือดแก่ผู้ป่วยให้ระดับ Hct สูงขึ้น แล้วไม่พบว่ามีความดันโลหิตสูงขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย Erythropoietin ให้ระดับ Hct สูงเท่ากัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กก็ไม่พบว่ามีความดันโลหิตสูงขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กจนระดับ Hct สูงขึ้น จาก 25 เป็น 32 %

การศึกษาเป็นจำนวนมาก ชี้เน้นถึงบทบาทสำคัญของการควบคุมปริมาณในร่างกายนในการควบคุมความดันโลหิต วิธีที่จะคงสมดุลของ blood volume เมื่อมีปริมาณ red cell mass มากขึ้นคือการลดปริมาณ plasma volume พบว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันได้เป็นอย่างดีจะมีผลรวมของ red cell mass รวมกับ plasma volume คงที่แม้จะได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin การศึกษาต่อ ๆ มาที่ยืนยันถึงความสำคัญของการควบคุม blood volume ต่อการควบคุมความดันโลหิตมาตลอด แม้ในผู้ป่วย peritoneal dialysis ก็ยังไม่มี การเปลี่ยนแปลงระดับความดันโลหิต แต่ในผู้ป่วยระยะก่อน dialysis กลับมีความดันโลหิตสูงขึ้นเฉลี่ย 8 mmHg ทั้งนี้เนื่องจากขณะที่มี red cell mass มากขึ้น ผู้ป่วย peritoneal dialysis จะปรับลดปริมาณ plasma volume ลง แต่ปริมาณ plasma volume ในผู้ป่วยระยะก่อน dialysis ยังมีเท่าเดิม

สิ่งที่น่าสนใจสิ่งหนึ่ง คือ ความดันโลหิตที่สูงขึ้นในการรักษาด้วย Erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายนั้น ไม่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจะสาเหตุอื่น ๆ หรือผู้ป่วยที่โรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคไต ไม่ว่าจะเป็นการรักษาในระยะสั้นหรือระยะยาวก็ตาม แม้ในสัตว์ทดลองก็เกิดความดันโลหิตสูงเฉพาะในหนูที่มีไตวายเท่านั้น ไม่เกิดในหนูกลุ่ม sham control ดังนั้น ความดันโลหิตสูงดังกล่าวต้องมีภาวะไตวายปัจจัยมูลฐานในการรักษาภาวะซีดด้วย Erythropoietin

ผลของ Erythropoietin ต่ออัตราการมีชีวิตและการอยู่ในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจะมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นในอัตราร้อยละ 18 ทุก ๆ gm/dl ของระดับ Hb ลดลงต่ำกว่า 10 gm/dl การรักษาภาวะซีดแม้เพียงบางส่วนด้วย Erythropoietin ก็ตาม จะทำให้ exercise-induced ST segment depression ดีขึ้นมาได้ นอกจากนี้ หากระดับ Hb สูงเกินกว่า 10 gm/dl แล้ว จะลดอัตราการเกิด cardiovascular disease รวมทั้งอัตราการตายด้วย Yang et al พบอีกว่า เมื่อระดับ Hct ลดลง 1 % เมื่อ Hct อยู่ในช่วง 21-31 % จะมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นร้อยละ 14 แสดงว่ามีความเสี่ยงต่อ cardiovascular disease ลดลงในผู้ป่วย dialysis ที่ได้รับ Erythropoietin แต่อย่างไรก็ตามอาจต้องใช้เวลาถึง 1 ปีจึงจะส่งผลมากที่สุดต่อการทำหน้าที่ของหัวใจ

นอกจาก Erythropoietin จะลดอัตราการตายในผู้ป่วย dialysis แล้ว ยังสามารถลดอัตราการรักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) อีกด้วย หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin แล้วจะมีอัตราการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 8 วัน เทียบกับ 9.6 วันในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin ระยะเวลาในการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุม 1.6 วันสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วมด้วย, 1.8 วันสำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย, 1.2 วันสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินอาหารร่วมด้วย, และ 4 วันสำหรับผู้ป่วยที่อื่น ๆ ที่ให้กล่าวมา ยกเว้นสำหรับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง vascular access จะมีอัตราการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มควบคุม 0.9 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin มีการรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลจำนวนเฉลี่ย 58 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin มีการรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลจำนวนเฉลี่ย 97 ครั้ง ทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin

Effect on exercise tolerance and rehabilitation

ผู้ป่วยไตวายจะมีความสามารถในการออกกำลังกายลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติที่อายุเท่ากัน เป็นเหตุให้คุณภาพชีวิตลดลง ผู้ป่วย ESRD จะจะมี muscle mass ต่ำ มีพลังงานสำรองน้อย ระดับ blood lactate สูงขึ้น ทั้งในขณะพักและขณะที่มีการออกกำลังกาย ขณะเดียวกันก็มีการใช้ oxygen ต่ำลง มีอัตราส่วนของระดับ phosphocreatine ต่อระดับ inorganic phosphate ต่ำ ซึ่งเป็นภาวะที่มี oxidative metabolism ลดลง ลักษณะเหล่านี้มีสาเหตุมาจากการบวนการหลายอย่าง ได้แก่ การเพิ่ม activity ของ ubiquitin-proteasome pathway จากการ

กระตุ้นของภาวะ uremia เอง, จาก cytokine ที่เกิดขึ้นขณะที่ทำ hemodialysis, และจากการติดเชื้อ

เมื่อให้การรักษาด้วย Erythropoietin แล้ว ความสามารถในการออกกำลังกายแบบ aerobic จะดีขึ้นจากการแก้ไขภาวะโลหิตจาง จากการขนส่ง oxygen ที่ดีขึ้น รวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อดีขึ้นเองด้วย โดยที่กล้ามเนื้อจะมี oxidative phosphorylation ที่ดีขึ้น มีระดับ 2,3 DPG สูงขึ้น ทำให้เนื้อเยื่อสามารถรับ oxygen ที่ดีขึ้น กล้ามเนื้อจึงทำงานได้ดีขึ้น โดยดูได้จาก voluntary contraction ที่ดีขึ้น, force contraction ที่ดีขึ้น รวมถึงลักษณะทาง histology และระดับ blood lactate ทั้งในขณะพักและขณะที่มีการออกกำลังกายลดลงโดยสัมพันธ์กับ aerobic metabolism

แม้การ maximal uptake oxygen จะดีขึ้น แต่มีปริมาณเพียงครึ่งหนึ่งของคนปกติ การออกกำลังกายและ cardiopulmonary performance จะดีขึ้นอย่างมากในระยะแรก หลังจากผ่านไปแล้ว 1 ปี กลับไม่พบว่ามีความสามารถในการขนส่ง oxygen ได้ดีขึ้นอีก เนื่องจากพบว่าการไหลเวียนของกระแสโลหิตไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลดลงที่จำกัดการขนส่ง oxygen แม้จะมีระดับ Hb สูงขึ้นแล้วก็ตามในผู้ป่วยไตวายก็ไม่สามารถขนส่ง oxygen จาก capillary ไปยัง mitochondria ได้ดี การลดลงของการแลกเปลี่ยนสารในระหว่างส่วนของเลือดกับกล้ามเนื้อต้นาจะเป็นสาเหตุให้ระดับ oxidative metabolism ต่ำกว่าปกติในผู้ป่วย hemodialysis มากกว่าจะเป็นจากความพร่องของ oxidative metabolism ภายในกล้ามเนื้อเอง

มีการศึกษาเดี่ยวเท่านั้นที่แก้ไขภาวะโลหิตจางจนเป็นปกติ (Hct = 40 % ในผู้ชาย, Hct = 35 % ในผู้หญิง) จากเดิมที่มีระดับ Hct ประมาณ 30 % แต่เป็นผู้ป่วยในระยะก่อน dialysis พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin จนมีระดับ Hct เป็นปกติจะมี working capacity score ดีขึ้นร้อยละ 61 ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย Erythropoietin แต่ระดับ Hct ยังไม่ถึงระดับปกติ จะมี working capacity score ดีขึ้นเพียงร้อยละ 38 และการเพิ่มขึ้นของ work capacity มีความสัมพันธ์เป็นสัดส่วนกับขนาด Erythropoietin ที่ใช้รักษา

การรักษาภาวะโลหิตจางไม่น่าจะเพิ่ม exercise capacity และ เริงการฟื้นฟูสภาพ (rehabilitation) ได้ด้วยตัวเอง การที่เพิ่มระดับ Hct ให้สูงขึ้น ย่อมทำให้ working capacity สูงขึ้นอย่างแน่นอน แต่การที่มีระดับ Hct สูงก็มีความเสี่ยงด้วยเหมือนกัน และแม้ระดับ Hb จะสูงจนถึงระดับปกติก็ตาม exercise capacity ก็ยังไม่สามารถเพิ่มจนถึงระดับปกติได้

การรักษาภาวะโลหิตจางยังไม่มี ความชัดเจนในบทบาทของการฟื้นฟูสภาพ โดยการรักษาให้ผู้ป่วยอยู่ในระดับ Hct ที่เหมาะสมเป็นเพียงปัจจัยเพียงปัจจัยเดียวในบรรดาหลาย ๆ ปัจจัยที่ทำให้การฟื้นฟูสภาพเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และเป็นเพียงการรักษาเสริม ร่วมกับการเพิ่มและคงระดับ exercise capacity, การทำ hemodialysis ที่เพียงพอ, และการปรับปรุงสภาพทางเศรษฐกิจและสังคม ส่วนปัจจัยที่ขัดขวางการฟื้นฟูสภาพ ได้แก่ ความไม่พร้อมของผู้ป่วย , ภาวะ neuropathy, และ cardiovascular disease นอกจากนี้การฟื้นฟูสภาพยังต้องทำเป็นขั้นตอนตามกำหนดเวลา และการเริ่มต้นรักษาภาวะโลหิตจางอาจทำให้การฟื้นฟูสภาพไม่ได้ผลดี

ผลต่อคุณภาพชีวิตและ cognitive function

มีรายงานชิ้นแรก ๆ ชี้ให้เห็นว่า อาการอันเกี่ยวข้องกับ uremia นั้น แท้ที่จริงเป็นอาการที่เกิดขึ้นจากภาวะโลหิตจาง เช่น ความอ่อนล้า(fatigue), การทนต่อความหนาวไม่ได้, ภาวะกามตายด้าน (impotent), และการตอบสนองทางด้านความคิดเห็น (mental) ช้า ทั้งหมดนี้สามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษาภาวะโลหิตจาง การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย ESRD ด้วย Erythropoietin จะทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น รู้สึกสบาย ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย hemodialysis หรือ peritoneal dialysis รวมไปถึงผู้ป่วยที่ยังไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย dialysis

คุณภาพชีวิต ประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ หลายส่วน ได้แก่ การคิดถึงตัวเอง (self concept), มนุษยสัมพันธ์ และการทำงาน สิ่งเหล่านี้ล้วนแต่ถูกปัญหาทางการแพทย์กระทบอย่างมาก จากการศึกษาพบว่า สิ่งที่ดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัดจากการรักษาภาวะโลหิตจาง คือ ความอ่อนล้า, การรับรู้ (perceived strength) และ global score of the Sickness Impact Profile รongลงมาได้แก่ มนุษยสัมพันธ์ และภาวะซึมเศร้า ส่วนที่ไม่ได้มีผลดีขึ้น คือ ความผิดปกติในการนอน และ ความขัดแย้งภายในจิตใจ สิ่งที่น่าผิดหวัง คือ การดำรงชีวิตประจำวัน (activities of daily living) นั้นไม่ได้ขึ้นตามระดับ Hct เลย จากการศึกษา Erythropoietin ใน phase IV ในผู้ป่วยกว่า 1000 คน ยืนยันการพัฒนาคุณภาพชีวิต แม้ระดับ Hct จะเพิ่มขึ้นเพียง 30 % รวมทั้ง Short Form-36 QOL questionnaire 4 ใน 6 ด้าน

ถ้าเพิ่มระดับ Hct ขึ้นสูงกว่า 36 % แล้วคุณภาพชีวิตจะดีขึ้นอีกหรือไม่ ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่. Moreno et al มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่า ทั้ง Kamofsky function scale และ Sickness Impact Profile มีความสัมพันธ์กับระดับ Hct ระหว่าง 29 –35 % ในทางบวก ในขณะที่ Canadian Erythropoietin Study กลับไม่พบมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น เมื่อระดับ Hb เพิ่มขึ้นจาก 10.2

เป็น 11.7 gm/dl โดยสรุปว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นอยู่ในระดับสูงอยู่แล้ว เป็น plateau effect ส่วน Eschbach et al พบว่า ระดับคุณภาพชีวิตสามารถดีขึ้นได้อีกเมื่อระดับ Hct สูงขึ้นถึง 42 %

สิ่งที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ Hct ที่สุด คือ cognitive function โดยเฉพาะเมื่อระดับ Hct สูงขึ้นถึง 33-36 % ส่วน electroencephalogram และ visual-event-related potential ก็ดีขึ้นด้วยเช่นกัน นอกจากนี้เมื่อระดับ Hct สูงขึ้นถึง 42 % แล้ว การทำงานของสมองรวมทั้ง cognitive function ก็สามารถดีขึ้นได้อีก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีการนำ oxygen ไปเลี้ยงสมองได้ดียิ่งขึ้นที่ระดับ Hct ประมาณ 40-45 % เร็ว ๆ นี้ยังพบว่ามี Erythropoietin receptor ในเซลล์ประสาท ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าการสร้าง Erythropoietin ในระบบประสาทส่วนกลางทำหน้าที่ในลักษณะของ paracrine function Erythropoietin อาจทำหน้าที่ป้องกัน Hypoxic-induced neuronal damage แต่ขนาดของ Erythropoietin ที่ใช้เพื่อให้ผ่านเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางนั้นต้องใช้มากกว่าปกติถึง 2-3 เท่า

Endocrine change

ภาวะ uremia แสดงออกทาง hormone ได้หลายชนิด เช่น การทำงานทางเพศผิดปกติ (sexual dysfunction) ซึ่งโดยทั่วไปจะดีขึ้นเมื่อภาวะโลหิตจางดีขึ้น โดย...ทั้งหมดทราบถึงกลไกพบว่า เมื่อภาวะโลหิตจางดีขึ้น จะมีระดับ prolactin ลดลง การตอบสนองต่อ thyroid releasing hormone (TRH) และ gonadotrophin-releasing hormone ดีขึ้น ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยสูงอายุกลับไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ prolactin, testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone, free T3, free T4 และ IGF-1 ส่วนระดับ growth hormone มีระดับลดลงเพียงเล็กน้อย โดยให้คำอธิบายว่า ความชราและ การเจ็บป่วยเรื้อรังทำให้การตอบสนองทาง hormone ลดลงไป อย่างไรก็ตาม การตรวจ gonadotrophins ด้วยวิธีทาง immunoreactive อาจก่อให้เกิดความเข้าใจผิด เนื่องจากพบในการศึกษาต่อมาว่า อัตราส่วนของ gonadotrophins ที่ตรวจด้วยวิธี immunoreactive ต่อ gonadotrophins ที่ตรวจด้วยวิธีทาง biologic นี้ มีค่าสูงขึ้น เมื่อได้รับการรักษาภาวะโลหิตจาง

Metabolic change

การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า มีสมดุล nitrogen balance เป็นบวก เมื่อทำการรักษาภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าทำให้เด็กมีการเจริญเติบโตหรือมี amino acid metabolism ดีขึ้น พบมีเพียงระดับ total cholesterol ลดลง ร่วมกับระดับ apoprotein B, serum triglyceride ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด atherosclerosis นอกจากนี้ ยังมีภาวะ diabetic retinopathy ดีขึ้น เมื่อเพิ่มระดับ Hct ขึ้นมา ประมาณ 33-36 % ทั้งนี้อาจใช้เป็นการรักษาเสริมในการป้องกัน hypoxia ของ retina

ผลต่อ Immune function

ตลอดเวลา 20 ปีที่ผ่านมา อุบัติการณ์การติดเชื้อที่รุนแรงถึงชีวิตในผู้ป่วย ESRD นี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งนี้เนื่องจากมีความบกพร่องของการเคลื่อนที่ของเม็ดโลหิตขาว, adherence, receptor expression และ phagocytosis ในภาวะ uremia นอกจากนี้ การทำ hemodialysis ยังกระตุ้นระบบ complement ทำให้ neutrophil มี phagocytosis หรือมี L-selectin expression ลดลง, ทำให้ monocyte ติดต่อการกระตุ้น โดยเป็นผลผ่านมาจากการทำหน้าที่ของ Fc receptor รวมทั้งการลดการสร้าง IL-2 จาก activated T cell ผลลัพธ์ทำให้มีอัตราการติดเชื้อมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อใช้ dialyzer ชนิด cellulose

การรักษาภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin ทำให้ความผิดปกติทาง immune ลดลง โดยมีจำนวนของ natural killer cell มากขึ้น, สัดส่วนของ helper ต่อ suppressor T cell มากขึ้น, การสร้าง immunoglobulin มากขึ้น และ phagocytic function ดีขึ้น การที่ phagocytic function ที่ดีขึ้นบ้าง สอนอาจเกิดขึ้นผ่านการลด iron overload ของ Erythropoietin

นอกจากนี้ cell-mediated immunity และ humeral function ก็ดีขึ้นเช่นเดียวกัน ในการฉีด hepatitis B vaccine จะพบมีระดับ Antibody titers ในผู้ป่วยที่ได้รับ Erythropoietin สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ Erythropoietin ถึง 8 เท่าตัว แม้ว่าจำนวนผู้ที่ตอบสนองต่อ vaccine จะมี สัดส่วนเท่ากัน ภาวะโลหิตจางก็ทำให้การหลั่ง cytokine ลดลง ซึ่งแก้ไขด้วยการเพิ่มระดับ Hct ไม่ว่าจะเป็นการให้เลือดหรือ Erythropoietin ก็ตาม อย่างไรก็ตาม ก็ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ Erythropoietin ต่ออุบัติการณ์การติดเชื้อโดยรวม

ผลของการแข็งตัวของเลือด (ตารางที่ 4)

ภาวะไตวายมีความสัมพันธ์กับการมีเลือดออกง่าย เนื่องจากความผิดปกติของ platelet, มี aggregation และ adhesiveness ลดลง และมีการหลั่ง platelet factor 3 ลดลง ทำให้ bleeding time ยาวนานขึ้น, platelet จะเกาะกับ vessel subendothelial ได้น้อยลงในผู้ป่วย dialysis เนื่องจากมีความผิดปกติของ platelet และ plasma factor และสาเหตุหลักที่ทำให้ platelet ทำงานผิดปกติ คือ activation-dependent binding activity ของ GP IIb-IIIa นอกจากนี้ ยังมีความผิดปกติใน multimeric structure ของ vWF ซึ่งกระทบต่อปฏิกิริยาเบื้องต้นของ GP Ib กับการกระตุ้นของ GP IIb-IIIa อันเป็นจุดเริ่มต้นของ platelet thrombi. Plasma ยังสามารถกระตุ้นให้ endothelial cell สร้าง nitric oxide ไปยับยั้งการทำงานของ platelet อีกอย่างด้วย

ตารางที่ 4 ผลของ Erythropoietin ต่อการแข็งตัวของเลือด

Bleeding time สั้นลง

เพิ่มจำนวนเม็ดโลหิตแดง

เพิ่มจำนวนเกร็ดเลือด(ชั่วคราว)

Platelet reactivity และ adhesion

เพิ่ม plasma vWF activity

เพิ่ม fibrinogen

ลด intracellular platelet calcium

Procoagulant

เพิ่ม Factor VII และ fibrinogen

Protein C, S และ anti-thrombin III เปลี่ยนแปลงไม่แน่นอน

Reference No. 57

หลังจากแก้ภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin แล้วความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดจะดีขึ้น platelet adhesion และ bleeding time จะดีขึ้น ทั้งนี้เพราะเกร็ดเลือดมี

จำนวนมากขึ้น และจากการแก้ไขภาวะโลหิตจางโดยตรง เนื่องจากการให้เม็ดเลือดแดงที่ผ่านการล้างโดยไม่ให้ผู้ป่วยได้รับ plasma หรือ cell อื่น ๆ ร่วมด้วย ในยุคก่อนที่จะมี Erythropoietin ใช้นั้น สามารถแก้ไข bleeding time และ platelet adhesion ได้ และการรักษาภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin ก็ยังยืนยันถึงผลของภาวะโลหิตจางในการทำให้เลือดออกได้ง่ายโดยตรง เมื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางจนระดับ Hct สูงถึง 30 % จะทำให้ bleeding time ที่ยาวอยู่ให้กลับสั้นเป็นปกติได้ จำนวน platelet มีจำนวนมากขึ้น แต่ไม่ค่อยมากจนมีค่าเกินปกติ การเปลี่ยนแปลงของ platelet reactivity และ adhesion มีมากบ้างน้อยมาก การรักษาด้วย Erythropoietin ยังเพิ่ม vWF activity, vWF antigen และ fibrinogen แต่เป็นผลที่เกิดทางอ้อม และสามารถลด intracellular platelet calcium ได้ ทำให้การทำงานของ platelet ดีขึ้น

ภายหลังการรักษาภาวะโลหิตจางจะมีการเปลี่ยนแปลงของ procoagulant และ anti coagulant factor แต่ผลที่ได้ยังคงค่อนข้างขัดแย้งกัน ผู้ป่วย hemodialysis ที่มีภาวะโลหิตจางจะมีระดับ total protein S สูงขึ้น แต่ระดับ free protein S ต่ำลง antithrombin III (ATIII) ก็ลดลงทั้งที่เป็นส่วน antigen และ functional activity แต่ผู้ป่วย CAPD และผู้ป่วย hemodialysis ที่ได้รับ Erythropoietin กลับไม่มี thrombogenesis มากขึ้น เนื่องจากมีสารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง การทำ hemodialysis เองดูเหมือนจะกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ anticoagulant มากขึ้น เช่น มีการสร้าง protein C มากขึ้นเป็นลำดับอย่างชัดเจน โดยที่การรักษาภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin ไม่ได้ทำให้การเปลี่ยนแปลง anticoagulant เหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นไปอีก การให้ Erythropoietin 20 unit/kg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 1 ปี จะทำให้ bleeding time ลดลงเป็นลำดับ, แต่ vWF antigen, resocetin cofactor ไม่มีการเปลี่ยนแปลง, และ fibrinogen กับ factor VIII activity เพิ่มขึ้นอันอาจเป็นเหตุให้เกิด thrombosis ได้ อย่างไร ก็ตาม บางการศึกษากลับพบว่า ระดับ fibrinogen, ATIII activity, protein C activity, protein S concentration ภายหลังการรักษาด้วย Erythropoietin

การรักษาภาวะโลหิตจางทำให้เกิด coagulation state แบ่งออกเป็น 2 ยุค ในยุคก่อนที่มี Erythropoietin ในชั้น มีการกล่าวการให้เลือดจนกระทั่ง Hct สูงขึ้นเกิน 30 % อาจทำให้มีเลือดออกตามที่ต่าง ๆ ได้ เช่น จากทางเดินอาหาร (telangiectasia), pericarditis, pleural effusion, spontaneous subcapsular hematoma, spontaneous retroperitoneal

bleeding แต่ในปัจจุบันกลับมีการกังวลว่า Erythropoietin จะเป็นสาเหตุของ thrombosis โดยเฉพาะ vascular access หรือไม่

การที่ bleeding time ดีขึ้น โดยที่ routine coagulation test ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เป็นผลมาจากการเพิ่ม red cell mass การศึกษาในระยะต้น ๆ พบว่ามีการเกิด clot ขึ้นมาอุดตัน dialyzer หรือใน blood time มากถึงร้อยละ 11 ของผู้ป่วย hemodialysis ที่ได้รับ Erythropoietin จนระดับ Hct สูงขึ้นจาก 30 เป็น 38% และต้องใช้ขนาดของ heparin มากขึ้นถึง 50 แต่ในสหรัฐอเมริกากลับไม่พบว่า thrombosis เพิ่มขึ้น เมื่อระดับ Hct สูงขึ้น ถึง 38 % และหลังจากนั้นกลับมีการศึกษา ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาขนาดเล็กหรือใหญ่ก็ตาม เช่น ใน Canadian multicenter trial ได้คัดค้านมาตลอด โดยยืนยันถึงความเสี่ยงต่อ thrombosis โดยเฉพาะใน synthetic bridge graft หรือในผู้ป่วยที่ vascular access ไม่ได้มาก่อน ส่วน native AV fistula ไม่ปรากฏว่าเสี่ยงต่อภาวะ thrombosis มากขึ้น อย่างไรก็ตามเรื่องนี้ยังเป็นเรื่องที่ต้องถกเถียงกันต่อไป

อัตราการเกิด thrombosis ขณะรักษาด้วย Erythropoietin นี้สามารถควบคุมให้ลดลงได้เหลือ 0.2 ครั้ง/ผู้ป่วย-ปี ได้เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า intra-access blood flow นี้เป็นปัจจัยที่กำหนดการคงอยู่ของ vascular access การศึกษาพบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ intra-access blood flow ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin จนระดับ Hct เพิ่มขึ้นเป็น 30-36 % หรือแม้แต่เพิ่มเป็น 42 % ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ vascular access hemodynamic อย่างไรก็ตาม เพื่อเฝ้าระวังปัญหา vascular access thrombosis จึงจำเป็นต้องตรวจดู vascular access อย่างสม่ำเสมอให้เป็นปกติวิสัย

ในหลอดทดลอง aspirin สามารถลด platelet aggregation ที่เพิ่มขึ้นจาก Erythropoietin ได้ อย่างไรก็ตาม ไม่ค่อยมีการศึกษาในเรื่องนี้เท่าใดนัก ยกเว้นการศึกษาเดี่ยวที่ใช้ aspirin ขนาดวันละ 30 mg ในผู้ป่วย hemodialysis แล้วไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของ bleeding time รวมทั้งอัตราการเกิด vascular access thrombosis

ผลต่อประสิทธิภาพของการทำ dialysis

หลังการรักษาภาวะโลหิตจางด้วย Erythropoietin แล้ว พบว่ามีระดับ serum potassium, phosphate , creatine สูงขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยเจริญอาหารมากขึ้น แต่เหตุที่สำคัญกว่าน่าจะเป็นจากประสิทธิภาพของ hemodialysis ลดลง การที่มี red cell mass มาก

ขึ้น ทำให้ plasma flow ลดลง อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีผลต่อผู้ป่วยในทางคลินิก เพราะสามารถแก้ไขได้ด้วยการเพิ่มขนาดของ hemodialysis สำหรับประสิทธิภาพของ dialyzer reuse พบว่ามีการลดลง แม้จะมีการเพิ่มขนาดของ heparin ขึ้นอีกด้วย 15-50 % ก็ตาม และการศึกษาเร็ว ๆ นี้พบว่า เมื่อระดับ Hct ของผู้ป่วยที่ทำ high flux hemodialysis เพิ่มขึ้นจาก 24 เป็น 36 % แล้วจะต้องเพิ่มเวลาในการทำ hemodialysis ขึ้น เฉลี่ยจาก 140 เป็น 169 นาที แต่ผู้ป่วย CAPD กลับไม่พบการเปลี่ยนแปลงใน clearance ของ sodium, potassium, urea รวมถึงการสูญเสียโปรตีนไปกับน้ำ dialysis หรือ glucose absorption

จลนศาสตร์ของ Erythropoietin ในผู้ป่วย ESRD

มีการศึกษาโดยใช้ crude Erythropoietin เมื่อมากกว่า 30 ปีก่อนหน้านี้ พบว่าการให้ Erythropoietin ทีละเล็กทีละน้อย จะมีการตอบสนองในการสร้างเลือดดีกว่า การให้ Erythropoietin รวมกันทั้งหมดในครั้งเดียว และปรากฏต่อมามีว่า การตอบสนองไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับ Erythropoietin สูงสุดในเลือด แต่ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ระดับ Erythropoietin ในเลือดที่สูงกว่าระดับวิกฤต ในปัจจุบัน จากความรู้เกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือด สามารถอธิบายได้ว่า เซลล์ที่จะเจริญขึ้นเป็นเม็ดเลือดนี้จะตายไป (apoptosis) หากระดับ Erythropoietin อยู่ต่ำกว่าระดับวิกฤต

การศึกษาจลนศาสตร์ของ Erythropoietin ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (ตารางที่ 5) พบว่า เมื่อให้ Erythropoietin ทางหลอดเลือดดำแล้ว จะมีระดับ Erythropoietin ในเลือดสูงที่สุดหลังจากให้ Erythropoietin 15 นาที โดยทุก ๆ ยูนิตต่อน้ำหนักตัวทำให้ระดับ Erythropoietin ในเลือดสูง 19 mU/ml และครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 6.8 ชั่วโมง (พิสัย = 4.3-11.3 ชั่วโมง) อัตราการขจัดเท่ากับ 8.0 ml/kg/hr ซึ่งไม่แตกต่างคนปกติ ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) = 70 ml/kg หรือประมาณ 2 เท่าของ plasma การศึกษาจำนวนมากในสัตว์โดยใช้สารกัมมันตภาพรังสี พบว่า Erythropoietin ส่วนใหญ่จะกระจายไปยังไขกระดูกและม้าม

การจัดของ Erythropoietin ในร่างกายขึ้นอยู่กับ sugar side chain ทั้งนี้ Erythropoietin ที่ไม่มี sugar side chain (desialiation) จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วที่ตับ ในขณะที่ถ้าแทนที่ tetraantennary sugar side chain ด้วย biantennary sugar side chain แล้ว Erythropoietin จะไปถูกทำลายที่ไตแทน และมีปัจจัยสำคัญเพียงปัจจัยเดียวที่ควบคุมค่าครึ่งชีวิตของ Erythropoietin คือ marrow erythroid proliferation

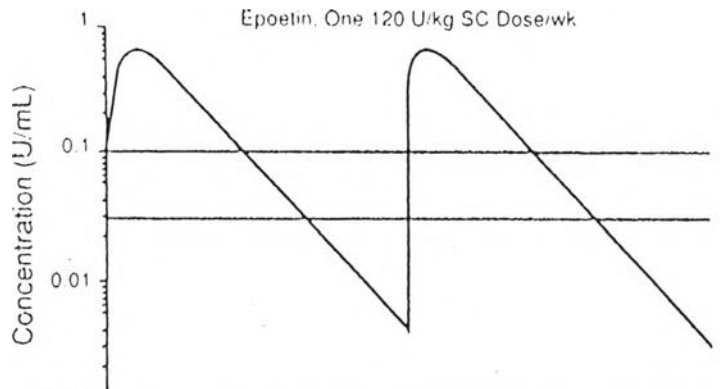
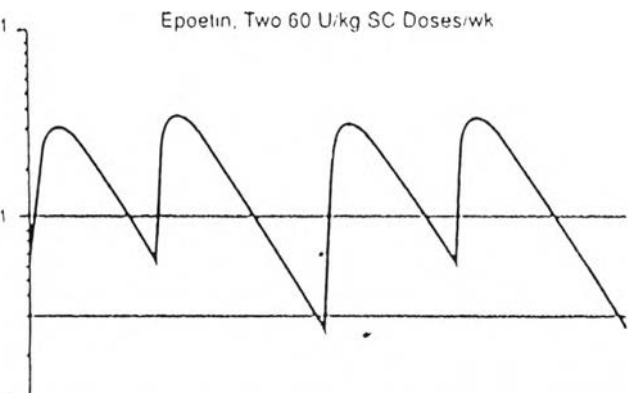
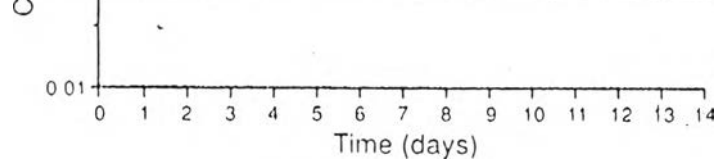
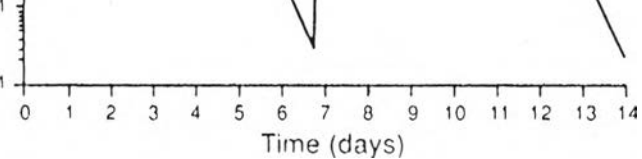
ตารางที่ 5 จลนศาสตร์ของ Erythropoietin ในผู้ป่วย ESRD

Pharmacokinetic Parameter	Mean \pm SEM	Range
Intravenous		
Half life (hr)	6.8 \pm 0.3	4.3 - 11.3
Clearance(ml/hr/kg)	8.0 \pm 0.4	2.9 - 11.3
Vdss (ml/kg)	70.0 \pm 5.2	53 - 103
Cmax /dose	19.1 \pm 1.3	11.2 - 25.2
Subcutaneous		
Bioavailability (F)	48.8 \pm 5.2 %	14.5- 96.5
Tmax (hr)	22.6 \pm 3.4	8 – 52
Cmax /dose	1.9 \pm 0.3	0.31 – 4.42

Vdss: volume of distribution steady state. Cmax / dose : maximum concentration adjusted for dose. Bioavailability (F) : area under the curve for subcutaneous dose as percentage of intravenous dose

Reference No. 57

การให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังจะมีความแตกต่างจากการให้ทางหลอดเลือดดำ โดยมีค่า bioavailability เพียงร้อยละ 48 ของการทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาที่ยาถึงระดับสูงสุดนั้นนานออกไปเป็น 22.6 ชั่วโมง และแต่ละยูนิตต่อน้ำหนักตัวทำให้ระดับ Erythropoietin สูงเพียงร้อยละ 10 ของการให้ทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในระยะยาวพบว่าไม่มีความแตกต่างกันกับการให้ยาในระยะสั้น



ในระยะแรกการศึกษาเป็นการศึกษาโดยการให้ Erythropoietin ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 3 ครั้งในผู้ป่วย hemodialysis และผู้ป่วยก่อน dialysis ต่อมาพบว่า การให้ Erythropoietin เพียงให้ระดับอยู่สูงกว่าระดับวิกฤตอย่างต่อเนื่อง จะประหยัดกว่าการให้ Erythropoietin ให้ระดับอยู่สูง ๆ เพียงช่วงเวลาสั้น ๆ ดังนั้น ระยะต่อมา การศึกษาจึงมุ่งไปที่การเปรียบเทียบระหว่างการให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังกับการให้ทางหลอดเลือดดำ

การศึกษาในคนปกติ รวมทั้งผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่า แม้ว่าการให้ทางใต้ผิวหนัง จะมีการดูดซึมที่ไม่สมบูรณ์ก็ตาม การให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังสามารถทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ดีกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ รวมทั้งระดับ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังสามารถคงระดับ Erythropoietin ให้คงอยู่ได้ในช่วง interdialytic period เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่ยังจำเป็นต้องอาศัย Erythropoietin ก็ยังคงอยู่ในไขกระดูก และทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอและมีประสิทธิภาพ ดังนั้น การให้ Erythropoietin เพียง 1 หรือ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ทำให้ต้องใช้ขนาดของ Erythropoietin มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการให้ทางหลอดเลือดดำหรือทางใต้ผิวหนังก็ตาม แม้ว่าการให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังจะสามารถคงระดับ Erythropoietin ในเลือดได้ดีกว่าก็ตาม แต่ได้มีการศึกษากันอย่างชัดเจนแล้วว่าไม่สามารถที่จะคงระดับได้นานเกินกว่า 3-5 วันได้(รูปที่ 5)

การให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนัง มีการดูดซึมที่แตกต่างกันมาก (ร้อยละ 14.5 - 96.5) ดังนั้น การเปรียบเทียบกับการให้ทางหลอดเลือดดำจะทำให้ผลแตกต่างกันมาก เช่น บางการศึกษาพบมีการดูดซึมได้เพียงร้อยละ 16 - 30 บางการศึกษาก็พบมีการดูดซึมได้ปานกลาง (ร้อยละ 50) เมื่อให้ทางใต้ผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบผลที่ดีของการให้ Erythropoietin ทั้ง 2 ทางแล้ว ผลการศึกษาไม่พบว่า มีความแตกต่างที่ชัดเจนแต่อย่างใด และจลนศาสตร์ก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา นอกจากนี้ ยังพบว่าการฉีดที่บริเวณต้นขาจะมีการดูดซึม (bioavailability) ที่ดีกว่าการฉีดที่บริเวณท้องหรือแขน

บางครั้งอาจพบว่า การให้ Erythropoietin ทางหลอดเลือดดำในระดับสูงมาก ๆ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ยังสามารถตอบสนองในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ หลังการฉีด Erythropoietin 450 U/kg นาน 1 ชั่วโมง และทำให้ระดับ Erythropoietin สูงขึ้นเกิน 8,000 - 10,000 U/ml ปรากฏการณ์นี้อาจอธิบายได้ จากเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนถูกกระตุ้นให้เจริญขึ้น จนพ้นระยะที่ต้องการ Erythropoietin ในจำนวนที่ยังเพียงพอต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง อย่างไรก็ตาม ขนาด

ของ Erythropoietin ที่ใช้เพื่อรักษาระดับ Hct ก็ยังมีขนาดสูงกว่าเกือบ 2 เท่า จึงไม่เป็นการประหยัด

ผู้ป่วยบางรายอาจมีการดูดซึม Erythropoietin ได้ไม่ดี ดังนั้นขนาดที่ให้ทางใต้ผิวหนังอาจมากกว่าขนาดที่ให้ทางหลอดเลือดดำ และการให้ทางใต้ผิวหนังอาจไม่เป็นประโยชน์ แต่โดยทั่วไปพบว่า การให้ Erythropoietin ทางใต้ผิวหนังจะสามารถลดขนาดลงได้ประมาณร้อยละ 25 - 50 ของขนาดที่ฉีดทางหลอดเลือดดำ ดังนั้นจึงประหยัดกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำอย่างมาก สำหรับผู้ป่วย chronic ambulatory peritoneal dialysis แล้ว การฉีดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง อาจดูถี่เกินไป แต่อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงความประหยัดไว้ด้วย

ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วย Dialysis หรือผู้ป่วย chronic ambulatory peritoneal dialysis นั้นยังสมควรที่จะฉีดทางใต้ผิวหนัง เนื่องจากการฉีดทางหลอดเลือดดำนั้นไม่ค่อยสะดวกและราคาแพง อย่างไรก็ตาม แม้ผู้ป่วยจะเปลี่ยนไปรักษาด้วย hemodialysis ก็ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนไปฉีดทางหลอดเลือดดำ และ NKF-DOQI ได้แนะนำให้ฉีดทางใต้ผิวหนัง เพื่อลดปริมาณการใช้ Erythropoietin ที่มีราคาแพงมาก

การดูดซึมของ Erythropoietin ทาง peritoneum นี้ต่ำมาก เพียงประมาณร้อยละ 2-12 เท่านั้น ทำให้ระดับ Erythropoietin ในเลือดต่ำกว่าการให้ทั้งทางหลอดเลือดดำและทางใต้ผิวหนังมาก โดยเมื่อทำการ dialysis ตามมาตรฐานนาน 4 ชั่วโมงแล้ว Erythropoietin จะสูญเสียออกมาทาง dialysate ถึงร้อยละ 80 อย่างไรก็ตาม Erythropoietin จะถูกดูดซึมได้ดีขึ้นในขณะที่ peritoneum แห้ง แต่การให้ในขณะที่ peritoneum แห้ง จะทำให้การทำ peritoneal dialysis มีเวลาทำลดลง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ Erythropoietin ทาง peritoneum

Iron Management in Hemodialysis Patients

Monitoring of Iron status ⁽⁵⁹⁾

ประมาณ 20 ปีก่อนหน้านี้ ไม่พบว่ามี การตรวจหา serum iron, total iron binding capacity และ serum ferritin เพื่อการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วย hemodialysis ⁽⁶⁰⁾ ปัจจุบันเป็นที่ชัดเจนแล้วว่า การตรวจดังกล่าวนี้มีความสำคัญในการดูแลปัญหาเรื่องซีดในผู้ป่วย hemodialysis โดย National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) แนะนำให้ใช้ TSAT และ serum ferritin ในการตรวจสถานะของธาตุเหล็กในร่างกาย

โดยให้ระดับ TSAT มากกว่า 20 % และ serum ferritin มากกว่า 100 ng/ml เพื่อให้ระดับ Hct คงอยู่ที่ระดับ 33-36 % ได้ ผู้ป่วยจะไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นหาก TSAT มากกว่า 50 % หรือ serum ferritin มากกว่า 800 mg/ml แม้จะยังไม่ทราบถึงความเหมาะสมว่าควรตรวจ TSAT และ serum ferritin บ่อยเพียงใด แต่ NKF-DOQI ก็แนะนำให้ตรวจ TSAT และ serum ferritin ทุกเดือนในผู้ป่วยที่ไม่ได้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 เดือนในผู้ป่วยที่ได้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำหรือเมื่อระดับ Hct สูงถึงเป้าหมาย และทุก 3-6 เดือนหากผู้ป่วยไม่ได้รับ Erythropoietin และมีปริมาณธาตุเหล็กเพียงพอแล้ว

NKF-DOQI แนะนำให้ตรวจ TSAT และ serum ferritin หลังจากให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ 2 สัปดาห์ เนื่องจากหลังการให้ธาตุเหล็กครั้งละ 100 mg จำนวน 10 ครั้ง ติดต่อกันทุกครั้งที่ทำ hemodialysis จะทำให้ระดับ TSAT สูงขึ้น จาก 11 ± 1.5 เป็น 80 ± 7.2 %ทันทีทันใด แล้วค่อย ๆ ลดลงสู่ระดับเดิมใน 2 สัปดาห์ ในขณะที่ serum ferritin ค่อย ๆ สูงขึ้นแล้วคงอยู่ในระดับนั้น หรืออาจจะลดต่ำลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การรักษาด้วยธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย Hemodialysis

การรักษาด้วยธาตุเหล็กไม่ว่าจะเป็นทางปากหรือทางหลอดเลือดดำล้วนแต่มีข้อดีข้อเสียด้วยกันทั้งสองทาง เมื่อต้องเลือกทางใดทางหนึ่งแล้วจะต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยต้องยอมรับความเสี่ยงจากพิษที่อาจเกิดขึ้นได้จากการให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามภาวะซีดเป็นภาวะที่มีอัตราการตายสูงขึ้นหรือสัมพันธ์กับการอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น การให้ธาตุเหล็กทางปาก

การให้ธาตุเหล็กทางปากเป็นวิธีที่ราคาถูก แม้จะมีผลข้างเคียงหลายชนิด แต่ไม่มีผลรุนแรงเหมือนกับการให้ทางหลอดเลือดดำ ไม่เป็นภาวะกับพยาบาลในการบริหารยา เป็นวิธีที่ NKF-DOQI แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วย chronic renal failure ที่ยังไม่ dialysis หรือในผู้ป่วยที่ทำ chronic ambulatory peritoneal dialysis เนื่องจากมีความสะดวกและไม่จำเป็นต้องใช้ vascular access แม้ว่า การให้ทางหลอดเลือดดำจะมีประสิทธิภาพดีกว่าก็ตาม

ผลของการให้ธาตุเหล็กทางปากในผู้ป่วย Hemodialysis ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาระยะสั้น พบความล้มเหลวในการรักษาระดับ Hct ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กเพียงพออยู่แล้ว ผู้ป่วยมักไม่ค่อยรับประทานยาเพราะทนต่อผลข้างเคียงในทางเดินอาหารไม่ได้ อีกทั้งถูกรบกวนการดูดซึมจากอาหารและยาที่รับประทานเข้าไปด้วย เช่น phosphate

binders, H₂ blockers หรือ proton pump inhibitors เป็นต้น ปัญหาดังกล่าวอาจแก้ด้วยการให้ผู้ป่วยรับประทานขณะทำ Hemodialysis ภายใต้การควบคุม แต่ผลที่จะเกิดขึ้นในระยะยาวยังเป็นเรื่องที่น่าสนใจให้ศึกษาต่อไป

แม้จะมีความพยายามให้ผู้ป่วยได้รับประทานธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอก็ตาม แต่พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางปากไม่เพียงพอที่จะคงระดับปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายได้

การวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วย End Stage Renal Disease ⁽⁶¹⁾

ปัจจุบันนี้ ได้มีความสนใจในการพัฒนาการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย End Stage Renal Disease ที่ได้รับการรักษาด้วย Erythropoietin มากขึ้น สาเหตุสำคัญที่ทำให้ตอบสนองต่อ Erythropoietin น้อยลงที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะการขาดธาตุเหล็ก การทำ Hemodialysis เป็นการรักษาที่ต้องมีการสูญเสียเลือด ทำให้เกิดการขาดดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย อีกทั้งการดูดซึมธาตุเหล็กทางอาหารก็บกพร่อง เนื่องจากการการใช้ Phosphate binders ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำสามารถทำให้ระดับ Hct ขึ้นได้ถึงเป้าหมายและสามารถลดขนาดของ Erythropoietin ลงได้ การตรวจหาภาวะการขาดธาตุเหล็กที่ถูกต้องจึงสำคัญอย่างยิ่งยวดในการรักษาผู้ป่วย ESRD การทดสอบ 2 ชนิดที่ใช้กันบ่อยที่สุดคือ Serum Ferritin และ Transferrin saturation (TSAT) อย่างไรก็ตาม พบว่าการทดสอบทั้ง 2 ชนิดนี้ก็ไม่ได้ถูกต้องนัก ความเข้าใจในปัญหาของการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กนั้น จำเป็นต้องมีความเข้าใจในการเปลี่ยนแปลงของ Iron metabolism

ในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ปกติ ร่างกายจะสามารถรักษาธาตุเหล็กไว้ได้เป็นอย่างดี หากไม่มีการเสียเลือดเรื้อรังแล้วก็แทบจะไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะการขาดธาตุเหล็กได้ ส่วนใหญ่เกิดจากการตกเลือดทางเดินอาหาร หรือจากการเสียเลือดทางประจำเดือน แต่ในผู้ป่วย Hemodialysis ยังมีการเสียเลือดเรื้อรังจากสาเหตุที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ เช่น เลือดที่คงค้างในท่อเลือด, ในตัวกรอง, และการเสียเลือดเพื่อนำไปตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น นอกจากนี้ยังเกิดขึ้นพร้อมกับที่มีการใช้ Erythropoietin ที่ทำให้ร่างกายต้องการใช้ธาตุเหล็กมากขึ้นในการสร้างเม็ดเลือดแดงเป็นจำนวนมากอย่างรวดเร็ว ทำให้เสียสมดุลระหว่างธาตุเหล็กในส่วนของกระแสโลหิตกับส่วนสะสมขึ้น ทั้ง ๆ ที่มีธาตุเหล็กสะสมอยู่ในร่างกายถึง 1,000 มิลลิกรัม แต่มีปริมาณ

ธาตุเหล็กไหลเวียนอยู่เพียง 3 มิลลิกรัม ซึ่งปริมาณเพียงเท่านี้ไม่เพียงพอกับการสร้างเม็ดเลือดแดงในสภาวะเช่นนี้ ซึ่งก็คือ Functional Iron Deficiency นั่นเอง การเสียสมดุลระหว่างธาตุเหล็ก 2 ส่วนนี้ก่อให้เกิดปัญหาขึ้นทางการวินิจฉัยในผู้ป่วย Hemodialysis ที่ได้รับ Erythropoietin ตัวชี้วัดที่ใช้ตรวจกันโดยทั่วไปจะบ่งบอกถึงธาตุเหล็กใน 2 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่ในกระแสโลหิต (TSAT) กับส่วนที่สะสม (Ferritin) ซึ่งตัวชี้วัดทั้งสองไม่สามารถบ่งบอกความเข้ากันไม่ได้ของธาตุเหล็กได้อย่างอิสระ ดังนั้น การวัดสภาวะของธาตุเหล็กในเม็ดเลือดแดง (หรือเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน) โดยตรงจะสามารถบ่งบอกได้ดีกว่า เช่น Reticulocyte hemoglobin content (CHr), Percentage of Hypochromic RBC อย่างไรก็ตาม แม้ Stainable iron ในไขกระดูกจะถือเป็น Gold standard ในกรณีทั่ว ๆ ไป แต่ในกรณีของ Functional iron deficiency นี้ ไม่อาจจะใช้ได้ เนื่องจากในคำจำกัดความแล้ว Functional iron deficiency นี้ยังสามารถพบ stainable iron ในไขกระดูกได้ จึงไม่มี Gold standard ที่สามารถใช้บ่งบอกความถูกต้องของการทดสอบอื่น ๆ ได้ในกรณี Functional iron deficiency

Serum Ferritin

เป็นสารโปรตีนเชิงซ้อนใน RE cell เช่น ดับ ม้าน และไขกระดูก โดย Ferritin เพียงเล็กน้อยเท่านั้นจะเข้าสู่กระแสโลหิตอย่างต่อเนื่อง ซึ่งความเข้มข้นในกระแสโลหิตจะบ่งบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย ถ้า Ferritin มีค่าต่ำกว่า 15- 30 ng/ml จะบ่งถึงภาวะการขาดธาตุเหล็ก อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วย ESRD นั้นจะมีข้อจำกัดอยู่ 2 ประการ คือ ไม่สามารถบ่งถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จะนำไปสร้างเม็ดเลือดแดงได้ทันที และเป็นสาร Acute phase reactant ซึ่งจะมีระดับเพิ่มขึ้นโดยสัมพันธ์อยู่ดับภาวะการอักเสบ เช่น การติดเชื้อ มะเร็ง connective tissue disease โรคตับ การสูบบุหรี่ เป็นต้น ดังนั้นการอักเสบเล็กน้อยที่ซ่อนอยู่ในผู้ป่วย ESRD ทำให้ค่า Ferritin มีค่าสูงขึ้นจนไม่สามารถใช้ค่าปกติที่ใช้ในคนทั่วไปได้

หากใช้การตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำเป็น Gold standard แล้วใช้ระดับ Ferritin ที่ต่ำกว่า 100 ng/ml เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กแล้วจะมีความไวและความจำเพาะต่ำ (48 % และ 75 %ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตาม ก็มีการใช้เกณฑ์นี้ในการวินิจฉัยกันโดยทั่วไป ซึ่งจำเป็นต้องมีข้อมูลทางคลินิกประกอบการวินิจฉัยด้วย

Transferrin saturation

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

ค่า TSAT ยังถูกกำหนดด้วยปริมาณของ Transferrin ซึ่งอาจถูกเปลี่ยนแปลงได้จากปัจจัยหลายอย่าง ในภาวะการขาดธาตุเหล็ก ร่างกายจะมีการสังเคราะห์เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า TIBC สูงขึ้น นอกจากนี้ยังเปลี่ยนแปลงจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับเหล็ก ได้แก่ ภาวะขาดอาหารก็ทำให้การสังเคราะห์ Transferrin ลดลง โดย Kalantar-Zadeh et al ได้แสดงให้เห็นว่า Transferrin เป็นตัวบ่งบอกภาวะทางโภชนาการที่ดีที่สุดในผู้ป่วย dialysis และเป็นสาร Negative acute-phase reactant ดังนั้นด้วยปัจจัยทั้งทาง serum iron และ TIBC อาจทำให้ค่า TSAT ไม่ถูกต้องในการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วย ESRD ได้

โดยทั่วไป ถ้าวัดค่า TSAT ต่ำกว่า 20 % ในการวินิจฉัยการขาดธาตุเหล็ก โดยพบว่ามีค่าความไว 80 % และความจำเพาะ 63 % ในผู้ป่วย Hemodialysis แต่ถ้าหารผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ Hypoproteinemia แล้วจะมีความไวและความจำเพาะเพิ่มขึ้นเป็น 100 และ 80 % ตามลำดับ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจหาระดับ protein ร่วมกับ TSAT แม้จะยุ่งยากมากขึ้นก็ตาม

Serum Soluble Transferrin Receptor

การตรวจหาระดับ soluble Transferrin Receptors (sTfR) เป็นวิธีการใหม่ในการตรวจหาภาวะการขาดธาตุเหล็ก ปกติแล้ว Transferrin Receptor จะพบอยู่บน cell membrane ของทุก cell มีหน้าที่จับกับ Transferrin ในกระแสโลหิตแล้วนำเอาธาตุเหล็กเข้าไปใน cell Transferrin receptor บางส่วนอาจหลุดออกจาก cell เข้าไปในกระแสโลหิต ซึ่งจะเป็นสัดส่วนเดียวกับส่วนที่อยู่บน cell ในภาวะของการขาดธาตุเหล็กจะมีการสร้าง Transferrin receptor มากขึ้น Beguin พบว่า ระดับ sTfR จะมีระดับสูงขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วย ESRD ที่มี Functional iron deficiency sTfR สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กได้ แม้ผู้ป่วยจะมีโรคตับหรือภาวะการติดเชื้อเฉียบพลันก็ตาม อย่างไรก็ตาม พบว่าระดับ sTfR นี้จะเพิ่มขึ้นตามระดับ Serum

Ferritin Punnonen ใช้ค่าดัชนี TfR-F ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่าง Transferrin receptor กับ log Ferritin เป็นตัวชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย

Junca พบว่า sTfR นี้อาจมีค่าต่ำลงได้ถึง 50 % ในภาวะการขาดธาตุเหล็ก และมีค่าสูงลงได้ 27 % ในภาวะที่ไม่ขาดธาตุเหล็ก ดังนั้น การตรวจ sTfR นี้ยังจะต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีก

Percentage Hypochromic RBCs

MacDougall et al. และ Schaefer & Schaefer ได้เสนอวิธีการตรวจโดยใช้ “จำนวนร้อยละของเม็ดเลือดแดงที่ติดสีจาง” Percentage Hypochromic RBCs วิธีนี้สามารถตรวจได้ด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดแบบอัตโนมัติ โดยดูจำนวนร้อยละของเม็ดเลือดแดงที่ติดสีจาง (Hypochromic) โดยปกติแล้วจะเม็ดเลือดแดงที่มีความเข้มข้นของ Hemoglobin น้อยกว่า 28 ng/ml จะมีจำนวนน้อยกว่าร้อยละ 2.5 ถ้าหากว่ามีจำนวนมากกว่าร้อยละ 10 แล้วแสดงว่ามีภาวะของการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งสามารถทำนายถึงการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำได้ และความสามารถในการลดขนาดของ Erythropoietin ลงได้ นอกจากนี้ ในระยะหลังยังพบการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำแม้ในผู้ป่วยที่มีค่า PHRC ลงไปเพียงร้อยละ 3 และในผู้ป่วยที่มี PHRC มากกว่าร้อยละ 22 การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำจะทำให้ PHRC มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

การตรวจ PHRC นี้มีค่าความจำเพาะ 80 % แต่มีค่า false negative สูงถึง 57 % ซึ่งในระยะหลังกลับพบว่า ค่า PHRC นี้จะมีความถูกต้องสูงเมื่อใช้ระดับที่ร้อยละ 3 เป็นเกณฑ์ตัดสิน แสดงว่าเกณฑ์ตัดสินที่ร้อยละ 10 นั้นสูงเกินไป และควรสมที่จะต้องศึกษาต่อไปให้ถ่องแท้ก่อนจะนำไปใช้อย่างกว้างขวางทั่วไป

Reticulocyte Hemoglobin content

Reticulocyte Hemoglobin content (CHR) เป็นการตรวจดูสภาวะของเหล็กวิธีใหม่ โดยมีหลักการที่ Reticulocyte เป็นเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่เพิ่งเข้าสู่กระแสโลหิต ดังนั้นจึงเป็น Cell ในอุดมคติที่แสดงถึงสภาวะของธาตุเหล็กในขณะนั้น การศึกษาเม็ดเลือดแดงตัวเต็มวัยอาจไม่สามารถตรวจได้ไวเพียงพอ เนื่องจากเป็นผลที่ได้เป็นค่าที่เฉลี่ยสำหรับเม็ดเลือดแดงทั้งหมด การวัดระดับ CHR นี้ต้องการเพียงเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดแบบอัตโนมัติ เช่น เครื่อง

Technicon H*3 hematology analyzer ของ Bayer Diagnostic Inc. เป็นต้น ซึ่งจะทำให้การวัดค่า CHr ทุกครั้งที่วิเคราะห์ reticulocyte เพียงใช้น้ำยาเพิ่มเติมสำหรับการวิเคราะห์ reticulocyte เท่านั้น ทำให้ง่ายสำหรับการตรวจหา CHr ดังนั้นจึงสามารถตรวจสถานะของธาตุเหล็กได้ในสม่ำเสมอยิ่งขึ้น

เร็ว ๆ นี้ พบว่า ค่า CHr ในผู้ป่วย Hemodialysis ที่มีค่าต่ำกว่า 26 pg สามารถใช้เป็นตัวชี้บ่งที่ถูกต้องว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะของการขาดธาตุเหล็ก โดยมีความไวและความจำเพาะเป็น 100 และ 80 % ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงระดับ CHr ที่เวลาต่าง ๆ พบว่ามีปฏิสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับ Hb และ Hct ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กที่ให้ Iron dextran 500 mg ทางหลอดเลือดดำ โดยจะทำให้ระดับ CHr เพิ่มขึ้น 2 pg

ธาตุเหล็กสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ ⁽⁶²⁻⁶³⁾

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

Iron dextran

Iron dextran เป็นธาตุเหล็กที่อยู่ในสารประกอบโมเลกุลสูงที่เสถียร 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 ชนิด ในผู้ป่วย hemodialysis สามารถให้ทั้งทาง intramuscular และทาง intravenous เนื่องจากสามารถพบ anaphylactic reaction ดังนั้นจึงต้องทดสอบด้วยขนาด 25 mg แล้วสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงก่อนที่จะให้การรักษาครั้งแรก

iron dextran มีความเป็นพิษต่ำ สามารถหยุดเข้ากระแสโลหิตได้ถึง 2,550 mg ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กอย่างรุนแรง (ที่การทำหน้าที่ของไตปกติ) หลังจากเข้าสู่กระแสโลหิตแล้ว จะถูกจับไว้โดย 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 ดังนั้น

จึงมีการแนะนำให้ชะลอการตรวจ serum iron และ ferritin ออกไปเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากมีการให้ Iron dextran มากกว่า 500 mg

Fishband et al ได้ให้ IV iron dextran 100 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 เดือนกับผู้ป่วย hemodialysis ที่ได้ Erythropoietin เทียบกับการให้เหล็กโดยการกิน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ IV iron มีระดับ Hct สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถลดขนาด Erythropoietin ลงได้ร้อยละ 46 แล้วเสนอให้ตั้งเป้าระดับ ferritin ให้มากกว่า 200 $\mu\text{g/l}$ Sepandj et al ได้ให้ iron dextran 100 mg ทุก 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วย hemodialysis ที่ได้รับ Erythropoietin จำนวน 50 คน พบว่า ระดับ Hb สูงขึ้นจาก 8.77 เป็น 10.0 g/dl และลดขนาด Erythropoietin ลงจาก 96 เป็น 63 unit/kg/week ซึ่งสามารถประหยัดเงินได้ประมาณปีละ 3,166 canadian dollars/patient

MacDougall ศึกษาการให้ธาตุเหล็กแก่ผู้ป่วยไตวายที่ไม่ขาดธาตุเหล็ก 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ให้ IV iron dextran 250 mg ทุก 2 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ให้ oral ferrous sulfate 200 mg วันละ 3 ครั้ง และกลุ่มที่ 3 ไม่ให้ธาตุเหล็กเลย พบว่า ระดับ Hb สูงขึ้นจาก 7.3 ± 0.8 เป็น 11.9 ± 1.2 ในกลุ่มที่ 1 มากกว่าอีก 2 กลุ่มที่เหลือ และสามารถลดขนาด Erythropoietin ลงได้มากกว่าด้วย

Iron dextran สามารถให้ผู้ป่วย peritoneal dialysis ทาง intramuscular หรือทาง intraperitoneal ได้ มีรายงานว่า ทำให้ peritoneal dialysate เป็นสีสนิมหลังจากได้ IV iron dextran ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ rifampicin

ผลข้างเคียงของ iron dextran แบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะสั้น ได้แก่ anaphylaxis, urticaria, hypotension, nausea, vomiting, bronchospasm, pruritus, fever, seizure, arthralgia, headache, flushing, chest pain, back pain, abdominal pain กับระยะยาว ได้แก่ ภาวะ iron overload. Fishbane พบผลข้างเคียงในผู้ป่วย 27 คนจากการให้ iron dextran ในผู้ป่วยทั้งหมด 573 คน โดย 4 คนจัดอยู่ในกลุ่มที่รุนแรง และ 10 คนจัดอยู่ในกลุ่ม anaphylactoid ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ 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 ในขณะที่ให้ test dose และไม่มีข้อมูลว่าการให้ iron dextran ซ้ำ ๆ จะทำให้เกิด anaphylaxis มากขึ้นหรือน้อยลง

ปัจจุบันแนะนำให้ในขนาดทดแทนต่อเนื่องไปกับการให้เพื่อทดแทนการขาดธาตุเหล็กเพื่อมิให้เกิดการขาดธาตุเหล็กในอนาคต อย่างไรก็ตาม พบว่ายังมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กไม่เพียงพอ

Iron Sucrose (Iron Saccharate)

Iron Saccharate มีให้ใช้กันทั่วโลกมาเป็นเวลาหลายปีแล้วในสูตรทางเคมีที่แตกต่างกัน ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะ Iron sucrose (Venofer®), Vifor International, Inc, St Gallen, Switzerland) ซึ่งเป็นธาตุเหล็กที่ใช้กันในทวีปยุโรปมากกว่า 40 ปีแล้ว และคาดว่าจะมีใช้ในอเมริกาในไม่ช้า Iron sucrose เป็นสารประกอบในรูปของ polynuclear iron hydroxide sucrose complex มีน้ำหนักโมเลกุล 43.3 kd มีความเสถียรน้อยกว่า iron dextran ในทางปฏิบัติแล้วไม่พบปฏิกิริยาภูมิแพ้ แต่อาจเป็นพิษขึ้นได้ หลังจากเข้าไปในกระแสโลหิตแล้ว จะถูกจับโดย RE cell ในตับ ม้าม และไขกระดูก โดยมีครึ่งชีวิตประมาณ 90 นาที

การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเล็กน้อยถึงปานกลางจำนวน 33 คนที่มีภาวะซีดและได้รับธาตุเหล็กโดยการกิน แต่ไม่ได้รับ Erythropoietin มาก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose ครั้งละ 200 mg เดือนละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 เดือน พบว่า ระดับ 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 และ ferritin นั้นมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่เดือนที่ 3 ไปจนกระทั่งเดือนที่ 6 ในการศึกษาไม่พบมีผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องจากการให้ธาตุเหล็ก ผู้ทำการศึกษาสรุพบว่า แม้ผู้ป่วยจะได้รับธาตุเหล็กโดยการกินก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนมากก็ยังมีภาวะขาดธาตุเหล็กในสัดส่วนที่สูง และการให้ IV Iron sucrose สามารถให้ได้โดยมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

Silverberg et al ศึกษาในผู้ป่วย Hemodialysis 64 คน, Peritoneal dialysis 9 คน โดยผู้ป่วย Hemodialysis ให้ IV Iron sucrose 100 mg ในช่วงเวลา 30 นาทีสุดท้ายของ Hemodialysis เดือนละ 2 ครั้ง ส่วนผู้ป่วย peritoneal dialysis ให้ IV Iron sucrose 100 mg เดือนละ 2 ครั้งเช่นกัน พบว่า

1. ผู้ป่วย hemodialysis 41 คนที่ได้รับ Erythropoietin มาก่อนอย่างน้อย 6 เดือน เมื่อให้ 100 mg ของ IV Iron sucrose เดือนละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 ปี และจะปรับลดขนาดของ

Erythropoietin เมื่อระดับ Hct ต่ำกว่า 33 % พบว่า ในช่วง 6 เดือนแรก ขนาดของ Erythropoietin ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในระดับคงที่ และสามารถลดขนาดลงได้ร้อยละ 61.1 ในช่วง 6 เดือนหลัง ระดับ Hct สูงขึ้นจาก 28.7 ± 1.5 % เป็น 33.7 ± 2.2 % ได้ในช่วง 6 เดือนแรก ส่วน TSAT และ ferritin สูงขึ้นตั้งแต่ 6 เดือนแรก แล้วคงอยู่ไม่เปลี่ยนแปลงใน 6 เดือนหลัง

2. ผู้ป่วย hemodialysis 11 คนที่ไม่เคยได้รับ Erythropoietin มาก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose พร้อมกับ Erythropoietin พบว่า Hct เพิ่มขึ้นจาก 28.1 ± 1.4 % เป็น 34.1 ± 2.5 % ใน 6 เดือนแรก และในช่วง 6 เดือนหลัง Hct อยู่ในระดับคงที่ และลดขนาด Erythropoietin ลงได้ ร้อยละ 75.7 TSAT และ ferritin เพิ่มขึ้นใน 6 เดือนแรก และคงที่ใน 6 เดือนหลัง

3. ผู้ป่วย hemodialysis 12 คนที่ไม่เคยได้รับ Erythropoietin มาก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose เพียงอย่างเดียว โดยไม่ให้อินทรีย์เหล็ก พบว่า Hct สูงขึ้นจาก 30.5 ± 1.7 % เป็น 37.5 ± 3.8 % ใน 6 เดือนแรก และคงที่ใน 6 เดือนหลัง TSAT และ ferritin สูงขึ้นทั้งใน 6 เดือนแรกและหลัง

4. ผู้ป่วย peritoneal dialysis ที่ได้รับ Erythropoietin อยู่ก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose โดยไม่เปลี่ยนแปลงขนาดของ Erythropoietin พบว่า Hct สูงขึ้นจาก 28 ± 1.0 % เป็น 33.3 ± 2.2 % ใน 6 เดือน TSAT และ ferritin ก็สูงขึ้นเช่นเดียวกัน

5. ผู้ป่วย peritoneal dialysis ที่ไม่ได้รับ Erythropoietin อยู่ก่อน เมื่อให้ IV iron sucrose เพียงอย่างเดียว พบว่า ระดับ Hct สูงขึ้นจาก 27.7 ± 1.7 % เป็น 35.6 ± 2.4 % ใน 6 เดือน TSAT และ ferritin ก็สูงขึ้นเช่นเดียวกัน

การให้ IV iron sucrose อาจลดขนาดของ Erythropoietin ลงได้ และอาจแก้ไขโลหิตจางโดยไม่ต้องอาศัย Erythropoietin เลย อย่างไรก็ตาม ระดับ TSAT และ ferritin ไม่อาจทำนายถึงการตอบสนองต่อ Erythropoietin หรือ IV iron ได้

ผู้ป่วย peritoneal dialysis 17 คน เมื่อให้ IV iron sucrose 100 mg เดือนละ 1 ครั้ง ถ้า TSAT สูงกว่า 20 % และ 200 mg เดือนละ 1 ครั้ง ถ้า TSAT ต่ำกว่า 20 % พบว่า TSAT เพิ่มขึ้นอยู่มีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ Hct และ ferritin จะเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และที่สำคัญคือ สามารถลดขนาดของ Erythropoietin ได้ในช่วงเวลา 6 เดือน ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ hypotension, back pain, vomiting, vertigo โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.9 ในกลุ่มที่ได้ครั้งละ 100 mg และร้อยละ 5.9 ในกลุ่มที่ได้ครั้งละ 200 mg

การศึกษาในสัตว์พบว่า Iron sucrose มีความปลอดภัยกว่าเมื่อเทียบกับ IV iron ชนิดอื่น ๆ จากการศึกษาความเป็นพิษจากเหล็กในหนู mice โดยให้ในขนาด 100-200 mg/kg ของน้ำหนักตัว พบว่า มีเหล็กสะสมอยู่ใน RE cell ของตับตั้งแต่เวลา 10 นาทีหลังจากได้รับธาตุเหล็ก และคงอยู่นานถึง 2 สัปดาห์ พบ liver necrosis เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบธาตุเหล็กสะสมอยู่ในอวัยวะอื่น ๆ อีก เช่น ไต, ต่อมหมวกไต, ปอด หลังจากให้ในขนาดสูง แต่ไม่พบว่ามีการทำลายของเนื้อเยื่อเหล่านั้น สรุปว่า การให้ IV iron sucrose ในขนาด 100-200 mg ทุก 1-2 วัน ไม่ก่อให้เกิด iron overload หรือ cell damage

Hoigne et al ได้ศึกษาในผู้ป่วยสูติศาสตร์ที่ให้ IV iron sucrose ขณะหรือหลังตั้งครรภ์จำนวน 400 คน พบ generalized skin reaction 7 คน โดยเป็น flushing 4 คน และ exanthema 3 คน และได้ศึกษาต่อในผู้ป่วย hemodialysis 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/ท้องเสีย อีกอย่างละ 1 case

Nyvad et al ศึกษาในผู้ป่วย dialysis 34 คนที่ได้ IV iron sucrose มีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มีอาการบวมของลิ้นและริมฝีปาก คันและลมพิษ หลังจากได้รับยา 48 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยคนนี้ได้รับยาปฏิชีวนะด้วย และอาการหายเป็นปกติใน 2 วันหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะ

Silverberg et al ไม่พบผลข้างเคียงในผู้ป่วย dialysis 73 คนที่ได้รับ IV iron sucrose 100 mg เดือนละ 2 ครั้ง ไม่พบแม้กระทั่ง cardiovascular effect, ไข้, ผื่น, คัน, คลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดข้อ

Iron Gluconate

Iron gluconate มีใช้ในทวีปยุโรปมากกว่า 40 ปีเช่นกัน เพิ่งได้รับการรับรองจาก U.S. Food and Drug Administration ให้ใช้ในผู้ป่วย acute และ chronic hemodialysis ที่ขาดธาตุเหล็ก iron gluconate มีธาตุเหล็ก (ferric sodium gluconate complex, $[\text{NaFe}_2\text{O}_3(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})_{5-200}]$ เป็นส่วนประกอบ 62.5 mg ในสารละลาย sucrose 5 ml มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 350 ± 23 kd จัดเป็นสารที่ไม่ค่อยเสถียร พร้อมทั้งจะปลดปล่อยเหล็กได้เร็วกว่า Iron dextran หลังจากเข้าสู่กระแสโลหิตแล้วจะถูกจับโดย RE cell ในตับ

Iron gluconate มีประสิทธิภาพทั้งในการรักษาและป้องกันภาวะการขาดธาตุเหล็ก ในผู้ป่วย hemodialysis ที่ขาดธาตุเหล็ก 88 คนที่ได้ iron gluconate 62.5 หรือ 125 mg ต่อ hemodialysis session จำนวน 8 doses (รวมทั้งสิ้น 500 หรือ 1,000 mg) โดยไม่มีการปรับขนาด Erythropoietin พบว่า ธาตุเหล็กขนาด 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

Pascual et al ให้ Iron gluconate ในขนาด 125 mg จำนวน 8 doses ในผู้ป่วย 63 คน ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีภาวะซีดและมีภาวะการขาดธาตุเหล็ก กลุ่มที่มีภาวะซีด มีภาวะการขาดธาตุเหล็กและได้รับ IM nandrolone decanoate 200 mg/wk และกลุ่มสุดท้ายมีภาวะการขาดธาตุเหล็กซึ่งไม่ตอบสนองต่อ Erythropoietin พบว่าสามารถเพิ่มระดับ Hb และ ferritin ได้ทั้ง 3 กลุ่ม แต่ระดับจะค่อย ๆ ลดลงในเวลา 3 เดือน พบผลข้างเคียงที่รุนแรงพอให้หยุดการรักษา 3 คน สรุปว่า การให้ Iron gluconate สามารถเพิ่มการสะสมธาตุเหล็กและเพิ่มการตอบสนองทางโลหิตวิทยา แต่จำเป็นต้องให้การรักษารักษาซ้ำในเวลา 3 เดือน

การให้ Iron gluconate ในขนาดน้อย ๆ อย่างสม่ำเสมอ นั้น มีการศึกษาในขนาด 62.5 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์, ทุกสัปดาห์, ทุก 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ขนาดธาตุเหล็ก หรือ 62.5 mg ทุก เดือนในผู้ป่วยที่ไม่ขาดธาตุเหล็ก และ 31.25 mg ทุกครั้งของการทำ hemodialysis พบว่าสามารถเพิ่มระดับ Hct, Hb และ TSAT อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ถือเป็นวิธีที่ประหยัด ปลอดภัย มีประสิทธิภาพในการรักษาระดับปริมาณการสะสมธาตุเหล็กในผู้ป่วย hemodialysis

มีรายงานพบปฏิกิริยาระหว่าง iron gluconate กับ enalapril 3 คนที่ไตทำหน้าที่ปกติ โดยทำให้เกิด erythema, nausea, vomiting, abdominal cramps และ hypotension คาดว่าอาจเกิดจาก enalapril อาจมีฤทธิ์ขยายผลข้างเคียงที่เกิดจาก iron gluconate โดยการลด kinin catabolism

ผลข้างเคียง ได้แก่ hypotension, flushing, nausea, vomiting, diarrhea และ paresthesias เกิดขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วของการให้ iron gluconate คาดว่าทำให้เกิดภาวะ transferrin oversaturation คือ TSAT มากกว่า 100 % มี free iron ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตพร้อมที่จะทำให้เกิดพิษได้

Pascual et al รายงานผลข้างเคียงชนิดรุนแรงในผู้ป่วย 3 คน จากผู้ป่วย 63 คนที่ได้รับ iron gluconate อย่างช้า ๆ ได้แก่ malaise, heat, vomiting, loin pain, sever epigastric pain, และ anaphylactoid reaction (severe hypotension, paresthesias of lip, fingers, genitalia) สรุปว่า iron gluconate สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงเช่นเดียวกับ iron dextran อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทั้ง 3 คนก็สามารถทนต่อ iron gluconate ได้ด้วยการผสมกับน้ำเกลือ 50 ml แล้วให้ในเวลา 30 นาทีโดยไม่มีผลข้างเคียง

Zanen et al ศึกษาระดับ TSAT ในการรักษาผู้ป่วย hemodialysis ที่ขาดธาตุเหล็กด้วย Iron gluconate ใน 4 วิธี คือ 125 หรือ 62.5 mg ใน 30 นาทีสุดท้ายของ hemodialysis, 125 หรือ 62.5 mg ใน 4 ชั่วโมงของ hemodialysis พบว่า การให้ iron gluconate ด้วยอัตรา 62.5 mg ใน 4 ชั่วโมงของ hemodialysis เท่านั้นที่ไม่มี TSAT มากกว่า 100 % แต่ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นกับผู้ป่วยคนใด ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้อัตราดังกล่าวในการให้ iron gluconate

Faich และ Strobos 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 รายงาน ตลอด 20 ปีของการศึกษา แต่สำหรับ iron dextran พบมีการตายถึง 31 คนในจำนวนผู้ป่วยที่แพ้ทั้งหมด 196 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 15.8 ($p < 0.001$) สรุปว่า iron gluconate มีความปลอดภัยมากกว่า iron dextran

Iron gluconate สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่แพ้หรือไม่สามารถใช้ iron dextran ได้ โดยมีผู้ป่วยที่เคยมีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น anaphylaxis ประสบความสำเร็จในใช้ iron gluconate ถึง 9 คน