



บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดอุบัติการณ์ของโรคนี้แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลก ในทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกาพบได้ 1-2% ของประชากร^(13,14) บางรายงานแถบสแกนดิเนเวียอาจพบได้ถึง 5% ของประชากร

โรคสะเก็ดเงินพบได้ทุกช่วงอายุ ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงวัยชรา อย่างไรก็ตามหลายการศึกษาพบว่าช่วงอายุที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคสะเก็ดเงินอยู่ระหว่าง 20-30 ปี⁽¹⁵⁾

โรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ Farber et al พบว่าใน monozygotic twins เมื่อแฝด⁽¹⁶⁾ คนหนึ่งเป็นโรคสะเก็ดเงิน อีกคนหนึ่งก็มีโอกาสเป็นโรค 70%

ใน dizygotic twins พบโอกาสที่แฝดอีกคนหนึ่งจะเป็นโรคด้วย 20%

โรคนี้เกี่ยวข้องกับ HLA^(17,18,19) คือ HLA B13, B17, B37, Cw6, DR7 HLA ที่เกี่ยวข้องมากที่สุด คือ Cw6 และ D7^(20,21,22)

พยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด ในปัจจุบันเชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นการปรวนแปร^(23,24) ของระบบภูมิคุ้มกันของ T-cell (T-cell mediated immune disorder) กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง cytokines หลายชนิด เช่น interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-2, IL-12, IL-20 เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ผิวหนัง การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโรคสะเก็ดเงิน มีดังนี้

- เซลล์ผิวหนัง(keratinocyte)จะแบ่งตัว(proliterate)เร็วกว่าปกติและเปลี่ยนแปลงสร้างสารเคอราติน(differentiate) ที่ผิดปกติไป พบว่า keratin 14, 6, 16 เพิ่มขึ้น keratin 1,10 ลดลง และมี keratin 17 ในชั้น suprabasal layer ซึ่งไม่พบในผิวหนังปกติ^(25,26,27)
- ในทางจุลพยาธิวิทยา พบมี CD4+T lymphocyte เข้ามาที่ชั้นหนังแท้ ก่อนที่จะมีการแบ่งตัวที่^(28,29)เร็วกว่าปกติของเซลล์ผิวหนัง ทำให้เชื่อว่า T lymphocyte มีบทบาทที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน

โรคสะเก็ดเงินมีอาการแสดงทางผิวหนังได้หลายแบบ ดังนี้⁽³⁰⁾

1. Psoriasis vulgaris(Chronic plaque psoriasis) พบได้บ่อยที่สุด ลักษณะเป็นผื่นแดง มีสะเก็ดคลุม ผื่นนี้คงอยู่ได้เป็นเดือนถึงปี โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงของสะเก็ด รูปร่างผื่น

และการกระจายผื่นน้อยมาก บริเวณที่พบได้บ่อย คือ ข้อศอก เข่า หน้าศีรษะ หลัง หู เอว สะดือ

2. Eruptive (Guttate) psoriasis ผื่นจะมีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.5-1.5 ซม. มักพบที่ลำตัวด้านบน แขนงาส่วนบน ผื่นชนิดนี้มักพบในคนอายุน้อย โดยมีปัจจัยกระตุ้น เช่นการติดเชื้อแบคทีเรียStreptococcusในลำคอก่อนหน้าที่จะเกิดผื่นและการหยุดรับประทาน corticosteroids ทันที
3. Psoriatic erythroderma ลักษณะเป็นผื่นผิวหนังแดง มีสะเก็ดไม่มากเมื่อเทียบกับ psoriasis vulgaris เกิดในทุกส่วนของร่างกาย คือ ใบหน้า มือ เท้า เล็บ ลำตัว แขนงา ความรุนแรงของผื่นมีหลายระดับ ตั้งแต่ผื่นแดงทั่วตัวแบบเฉียบพลัน หรือผื่นขยายค่อยเป็นค่อยไปจากchronic plaque psoriasis เป็นผื่นทั่วตัวหรืออาจเปลี่ยนแปลงมาจาก generalized pustular psoriasis
4. Generalized pustular psoriasis(Von Zumbusch) ผู้ป่วยอาจมีไข้ก่อน 2-3 วัน และตามมาด้วยตุ่มหนองฉับพลันขนาด 2-3 มม. ทั้งลำตัวและแขนงา รวมทั้งฐานเล็บ ฟ่ามือและฝ่าเท้า แต่ส่วนมากจะไม่มีผื่นที่ใบหน้า ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบต่างๆมาก คือ มีไข้ น้ำหนักลด กล้ามเนื้ออ่อนแรง เม็ดเลือดขาวสูง แคลเซียมในเลือดต่ำ ERS สูง อาจมีภาวะหัวใจล้มเหลว และติดเชื้อแทรกซ้อนซึ่งทำให้เสียชีวิตได้
5. Annular pustular psoriasis พบได้น้อย ลักษณะเป็นผื่นหนองรูปร่างวงแหวนโดยมักเกิดขึ้นระหว่างการเกิด generalized pustular psoriasis
6. Localized pustular psoriasis ลักษณะเป็นผื่นหนองพองเฉพาะที่ไม่มีอาการทางระบบอื่นร่วมด้วยมี 2 แบบคือ Pustulosis palmaris et plantaris และ Acrodermatitis continua Hallopeau

การรักษาโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบัน มี 3 วิธีใหญ่ๆ คือ⁽³¹⁾

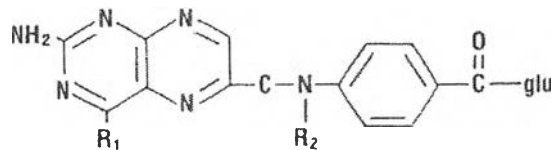
1. Topical therapy เช่น corticosteroids, anthralin, tars, topical vitamin D analogs, retinoids
2. Phototherapy เช่น ultraviolet B(UVB), psoralen plus ultraviolet A(PUVA), narrow band ultraviolet B(NB-UVB)
3. Systemic therapy เช่น methotrexate, retinoids, cyclosporine A, tacrolimus(FK 506), mycophenolate mofetil

การรักษาแต่ละวิธีมีทั้งผลดีและผลเสียต่างๆ กัน เช่น ยา corticosteroids เป็นการรักษาที่ใช้แพร่หลายในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ยามีราคาไม่แพง แต่การเลือกใช้ยากลุ่มที่มีความแรงมากอาจกวดการทำงานของ hypothalamic-pituitary axis และถ้าใช้ในปริมาณมากหรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานทำให้ผิวหนังบาง เส้นเลือดขยาย ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด tachyphylaxis การฉายแสงก็เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งการคัดเลือกผู้ป่วยมีความสำคัญ และผู้ป่วยต้องสามารถรับการรักษอย่างต่อเนื่อง

เม็ทโทเทรีกเซท ได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคสะเก็ดเงินตั้งแต่ปลาย ค.ศ. 1971 ได้มีการปรับปรุงขนาดยาและวิธีการบริหารยามาโดยตลอด เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด และผลข้างเคียงต่ำสุด

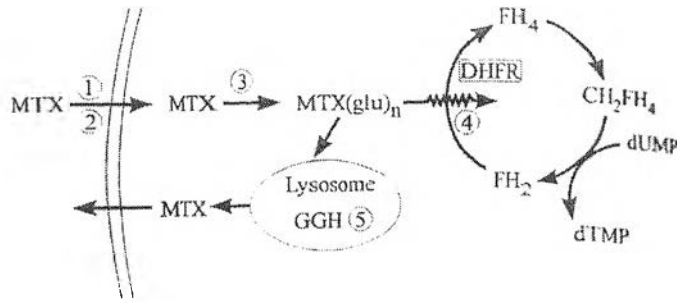
เภสัชวิทยา

เม็ทโทเทรีกเซทเป็นสารต่อต้านกรดโฟลิกโดยจะแย่งเกาะแน่นกับเอนไซม์ dihydrofolate^(23,32,33) reductase เอนไซม์นี้เปลี่ยน dihydrofolate (DHF) ที่ได้จากอาหารเป็น tetrahydrofolate (THF) สาร THF จำเป็นต่อการสังเคราะห์ DNA RNA และ gene ภายในเซลล์

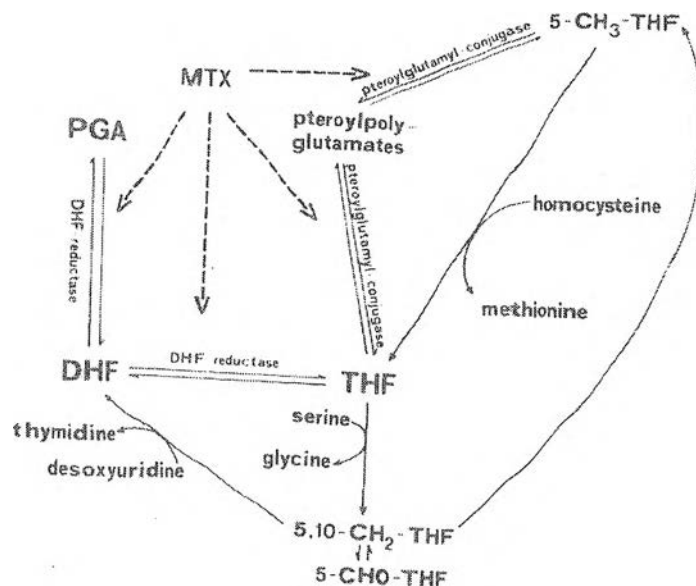


Folic Acid: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
 Aminopterin: $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{H}$
 Methotrexate: $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$

ยาเม็ทโทเทรีกเซท(4 amino 10 methyl pteroylglutamic acid) จะมีสูตร โครงสร้างคล้ายกรดโฟลิกมีเพียงตำแหน่ง 4 และ 10 ในโครงสร้างที่แตกต่างกัน หลังรับประทานยาเม็ทโทเทรีกเซทพบว่า ร้อยละ 67 ของยาจะถูกซึมเข้ากระแสโลหิต ระดับยาจะสูงภายใน 1-2 ชั่วโมง ยาร้อยละ 60 จับกับแอลบูมินและระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ยาเม็ทโทเทรีกเซท จะถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 60-95 โดยยาเม็ทโทเทรีกเซท ในโครงสร้างเดิมกรองผ่าน glomerular และถูกขับออกทาง proximal renal tubule ภายใน 48 ชั่วโมง บางส่วนของเม็ทโทเทรีกเซทเปลี่ยนเป็น 17hydroxy methotrexate (17OHMTX) โดยเอนไซม์ hepatic aldehyde oxidase สาร 17 OHMTX จะไม่ค่อยละลายน้ำจึงมีพิษต่อไต



เม็ทโทเทร็กซ์เซท ส่วนใหญ่จะเข้าไปทำหน้าที่แทนโฟเลทภายในเซลล์โดยจับกับ folate protein binding บนผนังเซลล์ ผ่านเข้าภายในเซลล์และเปลี่ยนเป็น polyglutamate methotrexate โดยเอนไซม์ folylglutamate synthetase สารนี้มีประสิทธิภาพแรงกว่าและออกฤทธิ์นานกว่า monoglutamate methotrexate โดย polyglutamate methotrexate จะแย่งเกาะกับ เอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ขัดขวางการสร้าง polyglutamate folate ดังนั้นการแบ่งตัวของเซลล์จึงลดลงเมื่อได้รับยา เม็ทโทเทร็กซ์เซท และทำให้เกิดการสะสมของโฟเลทในรูป oxidized folate นอกจากนี้เม็ทโทเทร็กซ์เซทจะแย่งจับกับเอนไซม์ pteroylglutamyl conjugase ทำให้การสังเคราะห์ pteroylpolyglutamates ลดลง และส่งผลให้ folate ที่สะสมในเซลล์ลดลงในที่สุด



การเปลี่ยนแปลงเป็น polyglutamate ของ เม็ทโทเทร็กซ์เซท จะเกิดภายในเซลล์ ปริมาณสาร polyglutamate methotrexate จะมากหรือน้อยมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้อง คือความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด ระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสยา และชนิดของเซลล์ของแต่ละอวัยวะ พบว่าเซลล์แต่ละส่วนของ

ร่างกายจะมี folate binding protein ต่างกัน ดังนั้นระดับยาในเซลล์แต่ละชนิดจึงแตกต่างกัน พบว่าไตและตับจะมีปริมาณยาสูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นจึงพบผลข้างเคียงของยาต่อดับและไตสูง

กลไกการออกฤทธิ์ของยาเม็ทโทเทรีกเซท

ยาเม็ทโทเทรีกเซท ในขนาดสูงที่ใช้รักษาโรคมะเร็งจะกีดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง โดยลดการสร้าง DNA, RNA ของเซลล์ในระยะ S phase แต่ยาเม็ทโทเทรีกเซท ในขนาดต่ำกว่า 25 มิลลิกรัมที่ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินและโรคข้อรูมาตอยด์จะมีฤทธิ์ต่อ T lymphocyte โดย ยาเม็ทโทเทรีกเซท ไม่มีผลต่อเซลล์ผิวหนังของโรคสะเก็ดเงินซึ่งแบ่งตัวมากกว่าปกติ เพราะจากการศึกษาที่ยืนยัน⁽³⁴⁾ สมมุติฐานนี้ คือ พบว่าเมื่อรับประทานยาเม็ทโทเทรีกเซท รอยผื่นราบลงแต่ ทางพยาธิวิทยาไม่พบเซลล์ผิวหนังตาย และเมื่อฉีดยาเม็ทโทเทรีกเซท เข้ารอยผื่น โดยตรงเพื่อให้ยาสะสมในชั้นผิวหนังก็ไม่ทำให้ผื่นผิวหนังทุเลา แสดงว่ายาไม่มีผลกับเซลล์ผิวหนังโดยตรงและไม่พบความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดกับประสิทธิภาพการลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง

ข้อบ่งชี้การใช้ยา MTX

แพทย์ผิวหนังนิยมใช้ยาเม็ทโทเทรีกเซท รักษาโรคสะเก็ดเงิน เพราะประสิทธิภาพสูง วิธีบริหารอย่างง่ายและราคาถูก การบริหารยานิยมใช้ขนาดต่ำ 7.5-25 มิลลิกรัมรับประทานสัปดาห์ละครั้ง โดยอาจแบ่งให้ 3 ครั้งใน 36 ชั่วโมง ข้อบ่งชี้การใช้ยาเม็ทโทเทรีกเซท ควรใช้ ยาเม็ทโทเทรีกเซท เมื่อผื่นเป็นรุนแรง ผื่นกระจายทั่วตัวมากกว่าร้อยละ 20 ของผิวหนัง

ผื่น pustular psoriasis ซึ่งเป็นรุนแรงหรือเป็นเรื้อรังเฉพาะที่ ผื่นสะเก็ดเงินซึ่งมีอาการปวดข้อร่วมด้วย ผื่นที่มีรอยขีดขวางการทำงานหรือ ผื่นไม่ตอบสนองต่อยาอื่น

ยาเม็ทโทเทรีกเซท ยังใช้รักษาโรคผิวหนังอื่นเช่น pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, lymphomatoid papulosis, pityriasis rubra pilaris, granulomatous vasculitis, rheumatoid vasculitis, cutaneous T cell lymphoma, polymyositis, pemphigus vulgaris, lupus erythematosus, pyoderma gangrenosum, Reiter's syndrome, graft versus host disease และ sarcoidosis โดยอาจใช้ยาเม็ทโทเทรีกเซท เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อลดผลข้างเคียงของยา

การประเมินผู้ป่วย⁽³⁵⁾

ควรใช้ยาเม็ทโทเทรีกเซท ในผู้ป่วยซึ่งมีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ และให้ความร่วมมือ ไม่ควรใช้ยาเม็ทโทเทรีกเซท รักษาผู้ป่วยซึ่งมีโรคตับ โรคไต ต้มสุราจัด หรือเมื่อ

ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติของตับไตหรือเม็ดเลือด และไม่ตั้งครรภ์ในระหว่างรักษา ถ้าต้องการมีบุตรต้องหยุดยา 3 เดือนในชายและ 1 เดือนหลังมีประจำเดือนในหญิง ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อโรคอื่นร่วม ส่วนผู้สูงอายุจะต้องให้ยาอย่างระมัดระวัง เพราะการทำงานของไตที่เสื่อมลงตามวัยอาจทำให้เกิดพิษจากยาเม็ทโทเทร็กซ์เซทได้ง่าย

เมื่อตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ การให้ยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท ครั้งแรก ควรให้ขนาดต่ำ 5-10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยให้แบบ 3 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมงต่อสัปดาห์หรือ สัปดาห์ละครั้งในขนาดยา 15-25 มิลลิกรัมและตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำทุก 1-2 เดือน เมื่อฟื้นทุเลาให้ลดขนาดยาลง ถ้าผู้ป่วยไม่ทุเลาในขนาดยา 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ควรหยุดยา เม็ทโทเทร็กซ์เซท และใช้ยาอื่นแทน ในต่างประเทศถ้าผู้ป่วยรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลานานจะ แนะนำให้เจาะตับตรวจทางพยาธิวิทยา โดยตรวจครั้งแรกเมื่อได้รับยาสะสมเกิน 1.5 กรัม และเจาะทุก 1-1.5 กรัมที่มีการสะสมของยาเพิ่ม

ผลข้างเคียง

ระบบทางเดินอาหาร: ยาในขนาดสูงจะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน บางรายมีแผลในช่องปาก และถ้าขนาดยาสูงจนเกิดพิษอาจพบแผลบริเวณรอยพื้นผิวหนัง แต่ในบางรายมีอาการรุนแรงแม้จะใช้ ยาในขนาดต่ำ การเกิดแผลในช่องปากจะไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด การอักเสบของตับ ในบาง รายไม่มีอาการแสดงออกให้เห็นและตรวจก็ไม่พบความผิดปกติของการทำงานของตับ แต่มีการ อักเสบของตับเรื้อรังกลายเป็น โรคตับแข็งตามมา การวินิจฉัยจะต้องเจาะตับตรวจทางพยาธิวิทยา

ไขกระดูก : ระดับยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท ซึ่งสูงจะกดการทำงานของไขกระดูก ควรตรวจหา ระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดเป็นระยะ แต่ในบางรายมีการเปลี่ยนแปลงของ ไขกระดูกแม้ในขนาดยาต่ำ จึงต้องระมัดระวังในระยะเริ่มให้ยาครั้งแรก

ยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท ขับออกทางไต ถ้าการทำงานของไตลดลงจากการเจ็บป่วย อายุขัยหรือได้รับ ยาซึ่งลดการทำงานของไต เช่น NSAIDs หรือยาซึ่งแย่งจับกับแอลบูมินจะทำให้ระดับยาในเลือดสูง จนเกิดพิษได้ การแก้ไขพิษของยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท ให้ยา leucovorin (folinic acid) 10-20 มิลลิกรัม รับประทานทันทีที่เกิดพิษ และอาจให้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง

ระบบสืบพันธุ์: ยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท จะทำให้เกิดการแท้งบุตร ในหญิงจะต้องคุมกำเนิด ระหว่างรับประทานยา ส่วนในชายควรหยุดยาเป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 3 เดือนถ้าต้องการมีบุตร

ปอด: มีรายงานการเกิดพังผืดในปอดหลังได้รับยาเม็ทโทเทร็กซ์เซท รักษาโรคสะเก็ดเงิน การติดเชื้อฉวยโอกาสและมะเร็ง: มีรายงานพบน้อย

ตารางที่ 1 Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines

A. Premethotrexate evaluation

1. CBC count with differential count
2. Serum creatinine, blood urea nitrogen, urinalysis, creatinine clearance
3. AST; ALT; alkaline phosphatase; bilirubin; albumin; hepatitis A, B, and C serology
4. HIV antibody determination in patients at risk for AIDS

B. Early-treatment (2-4 mo) liver biopsy should be considered if any of the following risk factors are present to a significant degree:

1. Historic of or current excessive alcohol consumption
2. Persistent abnormal liver chemistry studies
3. History of liver disease including chronic hepatitis B or C
4. Family history of inheritable liver disease
5. Diabetes mellitus
6. Obesity
7. History of significant exposure to hepatotoxic drugs or chemicals

C. Continuing laboratory studies

1. CBC count with differential and platelet count weekly for 2 wk, biweekly for the next month, then approximately monthly depending on leukocyte count and stability of patient
2. Blood urea nitrogen and serum creatinine at 3 to 4-mo intervals
3. AST, ALT, alkaline phosphatase, and albumin every 4-8 wk (more frequent liver chemistry monitoring in lieu of initial liver biopsy)

D. More frequent monitoring may be useful in the following circumstances:

1. During initial treatment
2. When increasing dose
3. During episodes of increased concomitant medications (eg, NSAIDs)

E. Liver biopsy is recommended after a cumulative methotrexate dose of approximately 1.5 gs and thereafter at 1.0 to 1.5-gs intervals

เนื่องจากยาเม็ดโทเทร็กซ์เซท เป็นยาซึ่งมีประสิทธิภาพสูง แต่มีผลข้างเคียงระยะยาวต่อดับและไม่สามารถตรวจสอบด้วยวิธีการตรวจเลือดธรรมดาได้ ต้องใช้วิธีเจาะตับตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งเป็นวิธีการที่มีความเสี่ยงสูง ดังนั้นจึงควรใช้ยาเม็ดโทเทร็กซ์เซท เฉพาะในรายที่จำเป็นและใช้ในขนาดต่ำเพื่อลดการสะสมของยา แต่แพทย์ผิวหนังก็ยังคงมีความกังวลต่อการเกิดโรคตับแข็งเมื่อให้ยาเม็ดโทเทร็กซ์เซท โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังมีผลทางจิตใจสูง ผู้ป่วยไม่ต้องการให้มีรอยผื่นเหลือ และเมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเม็ดโทเทร็กซ์เซทดี ก็มักต้องการรับประทานยาต่อเนื่องจึงควรให้ยาเพื่อควบคุมโดยให้มีรอยผื่นบ้างในบางแห่งเพื่อป้องกันการให้ยาสูงเกินความจำเป็น และอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจก็จะช่วยให้พ้นจากการสะสมของยาลดลง

แพทย์ผิวหนังจะแบ่งผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งรับประทานยาเม็ดโทเทรีกเซท เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มซึ่งมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดตับอักเสบ คือ ผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุราจัด มีความผิดปกติของตับเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้งที่ตรวจ เคยเป็นไวรัสตับอักเสบนชนิด บี และซี มีประวัติโรคตับแบบถ่ายทอดทางพันธุกรรม เป็นเบาหวาน โรคอ้วน หรือเคยได้รับสารหรือยาซึ่งมีพิษต่อตับ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้รับยาเม็ดโทเทรีกเซทเป็นระยะเวลา 2-4 เดือน ถ้าไม่พบผลข้างเคียงอื่นที่จำเป็นต้องหยุดยา ควรเจาะตรวจตับเพื่อเป็นมาตรฐานก่อนและเมื่อได้รับยาสะสมถึง 1-1.5 กรัมจะต้องตรวจตับซ้ำและตรวจซ้ำอีกทุก 1 กรัมของขนาดยาที่สะสมเพิ่มขึ้น แต่ในผู้ป่วยซึ่งไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงไม่จำเป็นต้องเจาะตับก่อน แต่จะเจาะตับตรวจหลังได้รับยาสะสม 1-1.5 กรัม และเจาะซ้ำครั้งที่ 2 เมื่อยาสะสม 3 กรัม และครั้งที่ 3 เมื่อยาสะสม 4 กรัม(ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ข้อเสนอแนะการตรวจพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งรับประทานยาเม็ดโทเทรีกเซท

Liver biopsy	ปริมาณยาสะสม (กรัม)
ผู้ป่วยกลุ่มไม่มีความเสี่ยง	
ครั้งที่ 1	1.0-1.5
ครั้งที่ 2	3.0
ครั้งที่ 3	4.0
ผู้ป่วยเสี่ยงที่จะเกิดโรคตับ	
ครั้งแรกหลังได้รับยา	2-4 month of therapy
ครั้งที่ 2	1.0-1.5
ครั้งที่ 3	3.0
ครั้งต่อไป	4.0

ตารางที่ 3 ระยะเวลา (เดือน) ที่รับประทานยาเม็ดโทเทรีกเซท และมียาสะสมครบ 1.5 กรัม

ขนาดยาต่อสัปดาห์ (มิลลิกรัม)	จำนวนเดือน
7.5	50
15.0	25
22.5	17

ในปัจจุบันมีการเจาะเลือดตรวจหาระดับ amino-terminal propeptide ของ type III collagen⁽³⁶⁾ (P III NP) เพราะถ้าสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องแสดงว่าตับมีการอักเสบมีการซ่อมแซมและเกิด fibrinogenesis ขึ้นภายในตับ จากรายงานพบมีความสัมพันธ์ของระดับสารนี้กับผลความผิดปกติของตับเมื่อตรวจพยาธิวิทยา แต่ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งมีอาการข้ออักเสบร่วมด้วยก็มีระดับ P III NP สูงขึ้น จึงจำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจหาระดับ P III NP เป็นระยะๆ และต้องไม่มีอาการของข้อในขณะตรวจเลือด จึงจะสรุปได้ว่า P III NP สูงจากตับอักเสบ

ในประเทศไทยแพทย์ผิวหนังใช้ยาเม็ดโทเทรีกเซท รักษาโรคสะเก็ดเงินมาเป็นเวลานาน แต่การเจาะตับตรวจคงไม่ได้ทำ เพราะทั้งแพทย์และผู้ป่วยต่างมีเหตุผลส่วนตัว เช่น แพทย์เกรงว่าจะเกิดผลข้างเคียงและแพทย์ระบบทางเดินอาหารไม่ยินดีที่จะทำ ผู้ป่วยก็ยินดีที่จะตรวจ และ ปัญหาการเกิดโรคตับแข็งในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในประเทศไทยพบน้อยกว่าต่างประเทศอาจเพราะพันธุกรรมซึ่งต่างกัน และการดื่มสุราของคนไทยจะน้อยกว่าชาติตะวันตก ซึ่งทำให้ปัจจัยการเกิดโรคตับแข็งลดลง ดังนั้นเพื่อให้ได้ปริมาณยาสะสมลดลง ควรเลือกสั่งยาในขนาดต่ำโดยได้มีรอยผื่นเหลือบ้าง จะช่วยให้การใช้ยาอยู่ในระดับต่ำพอควบคุมโรคได้ และการให้ยาอื่นสลับหมุนเวียนก็คงจะช่วยให้การเกิดโรคตับแข็งช้าลง

ปฏิกิริยาเสริมหรือต่อต้านฤทธิ์ของยาเม็ดโทเทรีกเซท (drug interaction)

ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งรับประทานยาเม็ดโทเทรีกเซท จะต้องระมัดระวังการเกิด drug interaction เพราะในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินอาจมีอาการปวดข้อหรือพบร่วมกับโรคอื่น ซึ่งรักษาด้วยยาหลายชนิด

ตารางที่ 4 Potential Drug Interactions with Methotrexate

Mechanism	Drugs
Decreased renal elimination of methotrexate	Nephrotoxins (e.g., aminoglycosides, cyclosporine) Many nonsteroidal anti-inflammatory agents Sulfonamides* Probenecid Salicylates Penicillins Colchicine Cisplatin and all renal-toxic drugs*
Additive or synergistic toxicity	Trimethoprim-sulfamethoxazole* Ethanol Pyrimethamine
Displacement of methotrexate from protein binding	Salicylates Probenecid Barbiturates Phenytoin Retinoids Sulfonamides* Sulfonylureas Tetracyclines
Intracellular accumulation of methotrexate	Dipyridamole
Hepatotoxicity	Retinoids Ethanol*
Other	Allopurinol

* Near-absolute contraindication

การให้โฟเลทเสริม^(37,38,39,40,41)

เมื่อรับประทาน โฟเลทเสริม โฟเลทจะเข้าไปในเซลล์และไม่ลดประสิทธิภาพของยาเม็ทโทเทร็กเซท พบว่าโฟเลทจะช่วยลดผลข้างเคียงของยาเม็ทโทเทร็กเซท เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน การอักเสบในช่องปาก นอกจากนี้ อาจช่วยลดอาการอักเสบของตับ ลดการกดไขกระดูก จึงไม่ทำให้เกิด megaloblastic anemia แต่โฟเลทไม่ช่วยลดอัตราการเกิดโรคตับแข็ง ดังนั้นการให้โฟเลทเสริม อาจช่วยให้ผู้ป่วยบางรายทนต่อผลข้างเคียงของยาเม็ทโทเทร็กเซทได้มากขึ้น และมีรายงานว่า โฟเลทจะช่วยลดระดับ homocysteine ในเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยง⁽⁴²⁾ ของโรคหัวใจได้

การใช้ยาอื่นร่วมหรือการสลับยา (combination and rotatory therapy)⁽³⁴⁾

ปัจจุบันนิยมใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อลดผลข้างเคียง เช่นการให้ยาเม็ดโทเทรีกเซท ร่วมกับ cyclosporine พบว่าจะได้ผลดีเพิ่มขึ้น แต่ต้องระวังผลข้างเคียงต่อไต เพราะ cyclosporine ทำลายเนื้อไต มีผลให้การขับถ่ายยาเม็ดโทเทรีกเซทลดลงจึงมีผลให้ระดับยาเม็ดโทเทรีกเซทสูงขึ้น

การให้ยาเม็ดโทเทรีกเซท ร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเล็ต เช่น UVB, Narrow band UVB, UVA หรือให้รับประทาน retinoid ร่วมด้วยจะช่วยให้สามารถควบคุมโรคได้เร็วขึ้น

โฟเลท

นักวิทยาศาสตร์ได้มีการค้นคว้าศึกษาวิตามินชนิดต่างๆมาตั้งแต่ ค.ศ. 1900 ใน ค.ศ. 1931^(9,10,43,44,45) นักวิจัยชื่อ Lucy Wills พบว่าโฟเลทเป็นสารอาหารที่จำเป็นในการป้องกันภาวะโลหิตจางในหญิงตั้งครรภ์โดยได้มีการแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยตั้งครรภ์ด้วยการให้สารสกัดจากยีสต์ และสามารถสกัดสารโฟเลทได้จากใบผักขมใน 11 ปีต่อมา ชื่อโฟเลทมาจากภาษาลาติน คือ folium แปลว่า ใบไม้ โฟเลทมีความสำคัญอย่างยิ่งในการสร้างเซลล์ใหม่เพื่อทดแทนเซลล์ซึ่งหมดอายุขัยอยู่ตลอดเวลา และยังมีส่วนในการเพิ่มปริมาณเซลล์อย่างรวดเร็วในช่วงทารกและขณะตั้งครรภ์ นอกเหนือจากนั้นการสร้าง DNA หรือ RNA ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของเซลล์ก็ต้องใช้โฟเลท ดังนั้นโฟเลทจึงมีความสำคัญกับมนุษย์ทุกคน ตั้งแต่ในครรภ์มารดาจนกระทั่งสูงอายุ

กรดโฟลิก คือ วิตามินบีชนิดหนึ่งที่ละลายน้ำได้ กรดโฟลิก หมายถึง Pteroylglutamic acid (PtGlu) เป็นวิตามินที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้ในทางการแพทย์ หรือเติมลงไปในอาหารเพื่อเพิ่มปริมาณโฟเลทให้ร่างกาย

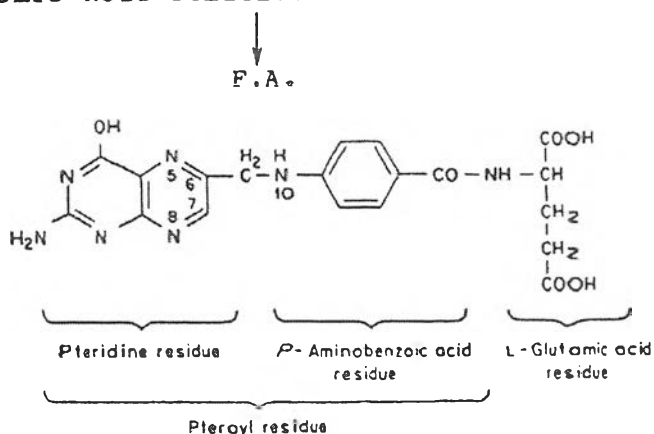
โฟเลท หรือ folacin หมายถึง กลุ่มของสารที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติจากอาหารชนิดต่างๆ มีคุณสมบัติทางชีววิทยาและเคมีเหมือนกรดโฟลิก

โฟเลทเมตาบอลิซึม^(46,47)

กรดโฟลิกเป็น oxidised monoglutamate มีโครงสร้างของสาร 3 กลุ่มต่อเชื่อมกันคือ

1. Pteridine residue คือ 2-amino 4-hydroxylpterin
2. Para-amino benzoic acid residue (PABA) ซึ่งต่อกับ pteridine residue ที่ตำแหน่ง methylene bridge รวมเรียกว่า pteroyl residue
3. L-glutamic acid เป็นกลุ่มกรดอะมิโนที่จับกับ pteroyl residue

FOLIC ACID POLYGLUTAMATES IN FOOD



ในขั้นตอนการดูดซึม ส่วน pteroyl residue จะถูกเปลี่ยนแปลงขั้นแรกเป็น dehydrofolate และ tetrahydrofolate ตามลำดับ โดยอาศัย enzyme dihydrofolate reductase จากตับ tetrahydrofolate จะเป็นองค์ประกอบหลักในพลาสมาและมีบทบาทสำคัญในขบวนการต่างๆ ของเซลล์ เช่น การสังเคราะห์ DNA เป็นต้น

ซึ่งภายหลังจากรับประทานประมาณ 30-60 นาที ระดับโฟเลทจะสูงสุดในกระแสเลือด และจะกระจายสู่ส่วนต่างๆ ของร่างกายรวมทั้งเก็บสะสมที่ตับ โดยอยู่ในรูปแบบของ tetrahydrofolate ดังนั้นภาวะที่มีผลต่อขบวนการสังเคราะห์ tetrahydrofolate ย่อมส่งผลให้ tetrahydrofolate ในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ลดลง เช่น การขาดโฟเลทจากการรับประทานอาหารที่มีโฟเลทน้อย ขาดวิตามินบี12 หรือการได้รับยาเม็ดโทเทอริกเซท เพื่อรักษาโรคมะเร็งเพราะยาเม็ดโทเทอริกเซท จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ dihydrofolate reductase ในเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็วมากกว่าเซลล์ที่แบ่งตัวตามปกติ และยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนรวมถึง epithelial cells ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็วของระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น

การดูดซึม^(48,49,50)

โฟเลทจะถูกดูดซึมโดยส่วนของลำไส้เล็กส่วนต้น (proximal third of the small intestine) เป็นส่วนใหญ่ ส่วนอื่นๆ ของลำไส้เล็กสามารถดูดซึมได้บ้างโดย โฟเลทที่ได้จากอาหารจะอยู่ในรูป polyglutamate เมื่อต้องถูกดูดซึมจะถูก enzyme conjugase (pteroylpolyglutamate hydrolase) ตัดส่วน glutamate ออกจนเหลือเป็น monoglutamate แล้วจึงถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้เล็กเข้าสู่กระแสเลือด จึงอาจกล่าวได้ว่าโฟเลทที่อยู่ในกระแสเลือดที่สำคัญจะอยู่ในรูป monoglutamate เมื่อไปถึงเซลล์จะถูกเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูป polyglutamate อีกครั้งหนึ่ง โดยอาศัยเอนไซม์ folylpolyglutamate synthase การเพิ่ม glutamates ให้มากขึ้นเมื่อโฟเลทอยู่ในเซลล์ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้โฟเลทผ่านผนังเซลล์ออกสู่ภายนอกได้ยาก ซึ่งการทำงานของเอนไซม์ conjugase อาจถูกยับยั้งหรือรบกวนได้จากหลายสาเหตุ เช่น ปฏิกิริยาจากอาหาร ภาวะความเป็นกรด โรคบางชนิดที่ทำให้ brush border เสียหาย ยาบางชนิด เช่น sulfa pyridine, แอลกอฮอล์ และ diphenylhydantoin

การขนส่งและการกระจาย^(10,51,52)

โฟเลทในร่างกายมีอยู่ 3 ชนิด 1. โฟเลทอิสระ เป็น โฟเลทที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด 2. โฟเลทที่จับกับ low-affinity binders อย่างหลวมๆ ซึ่ง low-affinity binders คือ พลาสมาโปรตีน เช่น แอลบูมิน ซึ่งจะมีความสามารถในการจับกับโฟเลทได้มากถึงกว่า 100 เท่าของปริมาณโฟเลทที่มีในกระแสเลือด 3. โฟเลทส่วนที่จับกับ high-affinity binders ซึ่ง high-affinity binders คือ

glycoproteins ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 40,000 kD โดย high-affinity binders จะทำหน้าที่นำโฟเลทไปยังตับ และ ควบคุมการกระจายของโฟเลทไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย

การเก็บสะสม⁽⁵³⁾

คนปกติทั่วไปจะเก็บสะสมโฟเลทไว้ราว 5-10 mg(11.3-22.6 μmol) โดยกว่าครึ่งหนึ่งถูกเก็บอยู่ในตับ การสะสมของ โฟเลทมักอยู่ในรูปของ polyglutamate ซึ่งต่างจากโฟเลท monoglutamate มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าและมีประจุน้อยกว่าจึงเหมาะสมที่จะเป็นโฟเลทที่ไหลเวียนในกระแสเลือด

การขับถ่าย⁽⁵⁴⁾

โฟเลทจะถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะและทางน้ำดีทั้งในรูป metabolically active และ inactive โดยเมื่อโฟเลทอิสระถูกกรองผ่าน glomeruli ของไตออกมา บางส่วนของโฟเลทจะถูกดูดซึมสู่กระแสเลือด ที่เหลือจะถูกขับทิ้งออกทางไต ส่วนของโฟเลทที่ขับออกมาทางน้ำดีในแต่ละวันมีปริมาณราว 100 μg โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็น biological inactive form โดยโฟเลทที่ถูกขับออกมาทางน้ำดีจะเข้าสู่ขบวนการ enterohepatic circulation พบว่าโฟเลทในส่วนนี้มีปริมาณ 0.1 mg ของ biological active โฟเลทต่อวันและใช้เป็นส่วนควบคุมดูแลระดับพลาสมาโฟเลทให้อยู่ในสมดุล ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์จะรบกวนขบวนการนี้ส่งผลให้เกิดภาวะขาดโฟเลท

ความต้องการโฟเลท^(55,56)

นิยมใช้ Recommended Dietary Allowance(RDA) เป็นค่าเฉลี่ยของปริมาณโฟเลทที่ควรได้รับเข้าไปให้เพียงพอแก่ความต้องการของร่างกายในประชากรปกติรวมถึงสามารถสะสมไว้ได้อย่างเพียงพอต่อไปอีกระยะหนึ่งแม้ว่าจะไม่ได้รับโฟเลทจากภายนอกเข้าไปอีกเลย โดย RDA สำหรับโฟเลทใช้คำว่า Dietary Folate Equivalent (DFE) เป็นตัวกำหนดปริมาณโฟเลทที่ควรได้รับในแต่ละวัน การใช้ DFE มีประโยชน์ตรงที่โฟเลทที่มีในธรรมชาติมีหลากหลายชนิด ยกแก่การประเมินให้เป็นรูปแบบเดียวกัน และเข้าใจได้โดยง่ายในระดับประชาชนทั่วไป

ปริมาณโฟเลทที่ควรได้รับในแต่ละวัน

ผู้ชาย	400	$\mu\text{g}/\text{day}$
ผู้หญิง	400	$\mu\text{g}/\text{day}$
ผู้หญิงตั้งครรภ์	600	$\mu\text{g}/\text{day}$
ระยะให้นมบุตร	500	$\mu\text{g}/\text{day}$

ภาวะขาดโฟเลต^(47,57)

ภาวะขาดโฟเลตสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ระยะ คือ

- ระยะที่ 1 เริ่มมีการขาดโฟเลตจากการได้รับอาหารที่มีโฟเลตไม่เพียงพอจะตรวจพบซีรั่มโฟเลตน้อยกว่า 3 ng/ml (6.8 nmol/L) แต่โฟเลตที่สะสมในร่างกายยังไม่ลดลง โฟเลตในเม็ดเลือดยังมีค่าสูงกว่า 200 ng/ml (453.3 nmol/L)
- ระยะที่ 2 เป็นระยะที่ตรวจพบว่าซีรั่มโฟเลตลดลง โฟเลตในเม็ดเลือดแดงลดลงต่ำกว่า 160 ng/ml (362.67 nmol/L)
- ระยะที่ 3 เป็นระยะที่มีผลกระทบต่อการสร้างเม็ดเลือด(erythropoiesis) โดยพบความบกพร่องในการสังเคราะห์ ดีเอ็นเอ และจะพบเม็ดเลือดขาวเป็นแบบ hypersegmentation
- ระยะที่ 4 เป็นระยะที่ตรวจพบอาการทางคลินิกชัดเจน โดยจะตรวจพบว่าซีดเม็ดเลือดแดงเป็นแบบ macroovalocytosis และ mean corpuscular volume (MCV) มีค่าสูงกว่าปกติ

สาเหตุของการขาดโฟเลต⁽⁴⁷⁾

ร่างกายจะขาดโฟเลต เมื่อร่างกายมีความต้องการโฟเลตสูงแต่ได้รับเท่าปกติ , ร่างกายมีความต้องการปกติแต่ได้รับเข้าไปน้อยกว่าปกติ ,ร่างกายได้รับโฟเลตในระดับปกติ แต่มีการสูญเสียออกไปนอกร่างกายมากเกินไปหรือ ได้รับยาบางชนิดที่รบกวนการออกฤทธิ์ของโฟเลตในร่างกาย เป็นต้น โดยสามารถแบ่งสาเหตุกลุ่มต่างๆ ออกได้ดังนี้ คือ

1. ได้รับโฟเลตไม่เพียงพอ(poor diet)

การดื่มน้ำแอลกอฮอล์เป็นประจำ เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยขาดโฟเลตเนื่องจากคนที่ดื่มน้ำแอลกอฮอล์เป็นประจำ มักได้รับอาหารไม่ครบหมู่ตามสุขอนามัย

อีกกลุ่มหนึ่งที่มีโอกาสขาดโฟเลตได้บ่อย คือ ผู้สูงอายุซึ่งได้รับอาหารไม่เพียงพอหรือไม่ครบทั้ง 5 หมู่รวมถึงการเตรียมอาหารที่ไม่ถูกวิธี เช่น การที่อาหารที่มีโฟเลตสูงถูกความร้อนจากการปรุงอาหารทำลายหรือ ถูกน้ำหรือสารน้ำในการเตรียมหรือปรุงอาหารทำให้โฟเลตเจือจางลงจนได้รับเข้าไปไม่เพียงพอ ยกตัวอย่าง เช่น การต้มผักให้เดือดในน้ำจำนวนหนึ่ง โฟเลตจะถูกทำลายไปกว่า 50% นอกจากนั้นก็สูญเสียไปกับน้ำที่ต้ม ข้อควรคำนึงถึงถึงอีกประการหนึ่งก็คือ โฟเลตในรูปของ tetrahydrofolate มีคุณสมบัติที่ไม่คงที่ไม่ว่าจะโดนความร้อน การแช่ในน้ำนานๆ หรือการแช่ในช่องแข็งสามารถทำลายโฟเลตได้ทั้งสิ้น ดังนั้นอาหารที่สด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผักและผลไม้สดเป็นอาหารที่อุดมด้วยโฟเลต

2. ดูดซึมโฟเลทได้ไม่ดี (inadequate absorption)

โฟเลทจะถูกดูดซึมมากที่สุดบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น และเนื่องจากโฟเลทที่ได้รับจากอาหารส่วนใหญ่เป็นรูป polyglutamate จึงจำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์และเอนไซม์ γ -glutamyl-conjugase ในการลดจำนวน glutamates ลงให้เหมาะสมต่อการดูดซึม ดังนั้นสาเหตุใดก็ตามที่กระทบต่อลำไส้เล็กส่วนต้นย่อมส่งผลต่อการดูดซึมโฟเลทไม่มากนักน้อย การดูดซึมโฟเลทได้ไม่ดีนั้นอาจแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 3 กลุ่ม คือ

- ก) malabsorption syndrome
- ข) specific malabsorption สำหรับ โฟเลท
- ค) blind loop syndrome

3. การนำโฟเลทไปใช้ได้ไม่เพียงพอ (inadequate use)

ถึงแม้ว่าร่างกายจะได้รับโฟเลทอย่างเพียงพอ ดูดซึมได้ดีแต่โฟเลทที่มีอยู่กลับไม่สามารถนำกลับมาใช้ได้มีประสิทธิภาพ เนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น ยา หรือสารเคมีบางชนิดมีคุณสมบัติเป็น folate antagonists

4. การใช้โฟเลทมากขึ้น (increased requirement)

ในหลายสภาวะที่ร่างกายต้องการใช้โฟเลทเพิ่มขึ้น เช่น ภาวะที่กำลังเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว การตั้งครรภ์ ภาวะซีดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงและมีการสร้างใหม่เพิ่มขึ้น (increase hematopoiesis) หรือมีการเพิ่มขึ้นของ metabolic activity ต่างๆ

5. มีการขับถ่ายหรือสูญเสียโฟเลทเพิ่มขึ้น (increase excretion)

การขาดวิตามินบี 12 มีผลทำให้ลำไส้สูญเสียโฟเลทที่ขับออกทางน้ำดีไปโดยไม่สามารถดูดกลับไปใช้งานใหม่ได้ เพราะการดูดกลับของโฟเลทที่ลำไส้เล็กส่วนต้นต้องอาศัยวิตามินบี 12 ในการดูดซึม นอกจากนั้นโรคตับก็มีผลทำให้การสะสมของโฟเลทมีน้อยลง หรือการล้างไตในผู้ป่วยไตวายมีผลทำให้การสูญเสียโฟเลทออกไปกับน้ำล้างไตเพิ่มขึ้น และโรค chronic exfoliative dermatitis จะมีการสูญเสียเซลล์ผิวหนังไปเป็นจำนวนมากในแต่ละวันจะต้องได้รับการสร้างเซลล์ใหม่อยู่ตลอดเวลา จึงต้องใช้โฟเลทมากขึ้นเนื่องจากสูญเสียออกไปมาก

อาการและอาการแสดงของภาวะขาดโฟเลต

อาการและอาการแสดงของภาวะขาดโฟเลต มักไม่ค่อยชัดเจนอาจประกอบด้วยอาการระวังก่อนอาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เป็นแผลร้อนในที่ลิ้น ปวดศีรษะ ส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดโฟเลตจะคลอดบุตรที่มีน้ำหนักน้อยหรือคลอดก่อนกำหนด และอาจมีความผิดปกติแบบ neural tube defects ในเด็กพบว่าการขาดโฟเลตทำให้มีการเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ส่วนในผู้ใหญ่อาการซีดข่มบ่งชี้ถึงการขาดโฟเลตอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามอาการแสดงทางด้านโลหิตวิทยาอาจคล้ายกันได้

ผลที่เกิดขึ้นจากการขาดโฟเลต

เมื่อร่างกายขาดโฟเลตถึงระดับที่มีอาการแสดงออกทางคลินิก สิ่งที่จะตรวจพบอย่างชัดเจนคือ ภาวะ megaloblastic anemia โดย hematopoietic precursors ในไขกระดูกจะหยุดเจริญเติบโตในระยะต่างๆ และไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้ ซึ่งเป็นการบอกถึงการเจริญเติบโตของ cytoplasm เป็นไปอย่างเหมาะสมแต่มีความผิดปกติในการเจริญเติบโตของ nucleus ซึ่งจะมีขนาดใหญ่ขึ้น ขนาดของเซลล์ใหญ่กว่าปกติ ทำให้ตรวจพบ MCV มีขนาดโตขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าราว 25 % ของผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตตรวจพบ MCV มีขนาดปกติ เนื่องจากมีเซลล์ที่มีขนาดใหญ่หลบซ่อนอยู่ โดยจะสังเกตได้ว่าหลังการให้การรักษาแล้วขนาดของ MCV จะลดลงอย่างเห็นได้ชัด สิ่งที่เกิดขึ้นจากการขาดโฟเลต และส่งผลทำให้เกิดภาวะซีด คือ ineffective hematopoiesis โดยประมาณ 90% ของเม็ดเลือดแดงจะตายอยู่ในไขกระดูก เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดก็อยู่ในภาวะเดียวกัน การตรวจพบ hypersegmented neutrophils มักจะเห็นได้ก่อนการเกิด macrocytosis

พิษจากกรดโฟลิก

อัตราเสี่ยงในการเกิดพิษจากการรักษาโดยกรดโฟลิกค่อนข้างต่ำ โดยทั่วไปการใช้กรดโฟลิกในการรักษาผู้ป่วยขนาด 0.5-5 mg ต่อวันไม่ก่อให้เกิดอันตรายแต่อย่างใด มีบางรายที่ให้กรดโฟลิกในขนาดสูงถึง 15 mg ต่อวันเพื่อลดระดับ homocysteine ในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังและผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไตก็ไม่พบภาวะพิษจากกรดโฟลิกเลย โดยพบว่าหลังการให้กรดโฟลิกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะพบการสะสมของโฟเลตในเม็ดเลือดแดงและเนื้อเยื่อต่างๆ มีปริมาณสูงขึ้นอย่างมาก และระดับของโฟเลตในเม็ดเลือดแดงจะลดลงสู่ระดับเดิมก่อนให้การรักษา ต้องใช้เวลาประมาณ 8-9 เดือนแสดงให้เห็นว่าการให้กรดโฟลิกรับประทานติดต่อกันไม่ว่าจะในขนาดปกติ หรือในขนาดสูงสามารถเพิ่มระดับของโฟเลตในเนื้อเยื่อโดยเฉพาะในเม็ดเลือดแดงได้อย่างดีและไม่ก่อให้เกิดพิษใดๆ ต่อร่างกาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^(5,58,59,60,61)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาระดับโฟเลทได้มีการพัฒนาขึ้นตามลำดับ เพื่อให้ได้การวิเคราะห์ที่ถูกต้องและแม่นยำที่สุด ซึ่งวิธีที่ใช้ตรวจมีดังต่อไปนี้

1. Hemotologic methods

การตรวจพบทางโลหิตวิทยาที่ช่วยบอกภาวะขาดโฟเลท คือ การตรวจ blood smear จะพบ hypersegmented neutrophils คือ พบเป็น 6-10 lobes แทนที่จะเป็น 2-4 lobes ตามปกติ โดยอาจใช้เกณฑ์พบ neutrophils ที่มี 5 lobes ตั้งแต่ 3 เซลล์ขึ้นไปในการนับแยกชนิดเม็ดเลือดขาวจำนวน 100 เซลล์ เป็นเครื่องบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายนั้นอาจอยู่ในภาวะขาดโฟเลทนอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงก็สามารถเป็นเครื่องชี้นำได้อีกทางหนึ่งว่าผู้ป่วยอาจอยู่ในสภาวะขาดโฟเลท โดยจะพบว่าเม็ดเลือดแดงชนิด erythroblasts มีการเพิ่มจำนวนขึ้นในไขกระดูกและค่อยๆ ออกมาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้ค่าเฉลี่ยของปริมาตรเม็ดเลือดแดง(MCV) มีขนาดใหญ่ขึ้นแต่ผู้ป่วยกลับซีดลง เรียกว่า megaloblastic anemia โดย MCV จะเพิ่มขึ้นจาก 82-92 fl เป็น 95-130 fl ขึ้นกับความรุนแรงของโรค ซึ่ง hypersegmentation ของ megaloblastic anemia สามารถเกิดจากการขาดโฟเลทหรือวิตามินบี 12 หรือขาดทั้ง 2 ชนิดก็เป็นได้

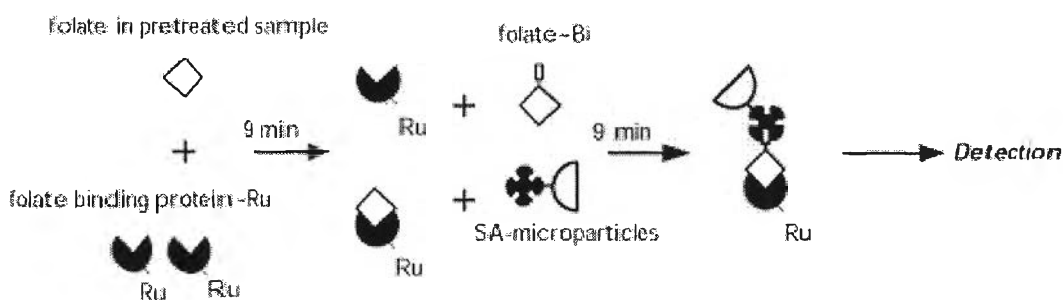
2. Microbiological assay

หลักการ คือ การประเมินความต้องการโฟเลทของ microorganism โดยใช้ Lactobacillus ซึ่งเป็น lactic acid bacteria ที่มีคุณสมบัติเหมือนกับสิ่งมีชีวิตทั่วไป คือ ต้องการอาหารและวิตามินในการตรวจหาโฟเลทในเลือดสามารถทำได้โดยใช้ special growth medium ที่มีอาหารและวิตามินทุกชนิดที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของ Lactobacillus แต่ขาดโฟเลทจึงทำให้ bacteria เจริญเติบโตไม่ได้จนกว่าจะเติมโฟเลทลงไป โดยปกติจะใช้เวลาในการเพาะเชื้อนานประมาณ 20 ชั่วโมง โดยทั่วไปพบว่าซีรั่มโฟเลทในคนปกติมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 6.0 ng/ml ถ้าซีรั่มโฟเลทลดลงเหลือ 3.0 ng/ml หรือน้อยกว่าแสดงถึงภาวะขาดโฟเลทอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามระดับของซีรั่มโฟเลทมิได้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับโฟเลทในเนื้อเยื่อ การตรวจหาโฟเลทในเม็ดเลือดแดง มีประโยชน์อย่างยิ่งในการติดตามดูปริมาณโฟเลทในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย โดยพบว่าโฟเลทในเม็ดเลือดแดงที่ระดับ 160 ng/ml หรือมากกว่า แสดงว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้าตรวจพบโฟเลทในเม็ดเลือดแดงมีค่า 140 ng/ml หรือน้อยกว่าแสดงว่าขาดโฟเลทอย่างชัดเจน

แต่ข้อเสียของวิธีนี้ก็คือ ระดับโฟเลทอาจถูกรบกวนโดยยาปฏิชีวนะ และสารต่างๆ ใช้ในขบวนการวิเคราะห์เพื่อทำให้อยู่ในสภาวะปลอดเชื้อ อีกทั้งขั้นตอนการทำที่ยุ่งยากและใช้เวลานาน และผลที่ได้ไม่ค่อยมีความถูกต้องแม่นยำ ดังนั้นวิธี microbiological assay จึงไม่จำเป็นที่นิยมในการตรวจหาระดับโฟเลท จึงมีการพัฒนาการตรวจวัดระดับโฟเลทต่อไป

3. Chemiluminescence immunoassay (CLIA)

โดยอาศัยหลักการของ Competitive binding assay โดยใช้ natural folate binding protein ที่จำเพาะต่อโฟเลตที่อยู่ในเลือดแย่งจับกับโฟเลตที่ถูกติดฉลากด้วย biotin ทำให้เกิด binding sites สำหรับ ruthenium labeled FBP-complex โดยตรวจในเครื่อง Elecsys 2010 (Roche Diagnostis, Switzerland) ใช้เวลาตรวจทั้งสิ้น 27 นาที เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก รวดเร็ว ถึงแม้ราคาจะสูงกว่าวิธีดั้งเดิม แต่ก็ยังเป็นวิธีที่มีความแม่นยำสูงเนื่องจากการตรวจโดยใช้เครื่องตรวจอัตโนมัติ มีส่วนทำให้ค่าสัมประสิทธิ์การเบี่ยงเบน (coefficient of variation) มีค่าน้อยกว่า 5 เปอร์เซ็นต์



มีการศึกษาถึงเภสัชวิทยาของยาเม็ดโทเทรีกเซทในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน⁽⁸⁾ จำนวน 25 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ยของระดับโฟเลตในเม็ดเลือดแดงเท่ากับ 320 ng/ml และพบว่าระดับความเข้มข้นของเม็ดโทเทรีกเซทในเม็ดเลือดแดงมีการเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จนเข้าสู่ระดับคงที่ที่ 4-6 สัปดาห์หลังรับประทานยาเม็ดโทเทรีกเซท และคงอยู่ในระดับนี้ไปตลอดเป็นระยะเวลา 6 เดือน ของการศึกษาวิจัย และพบว่าระดับของโฟเลตในเม็ดเลือดแดงไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดช่วงระยะเวลา 6 เดือนของการศึกษาวิจัยนี้