

นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะพร่องฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียสัมพันธ์กับระดับเฟอร์ริตินที่มากกว่า 3,000 ไมโครกรัมต่อลิตร

ศศิณี ฮันตระกูล อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง ชาตรี ชัยอติศักดิ์โสภาคเมตตากรณ์ พิมพ์พิไล สมเดช ศรีชัยรัตนกุล กานดา ฝั่งจักษ์สาย และ พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียผู้ใหญ่ที่นั่นยังมีข้อมูลที่จำกัด **วัตถุประสงค์** การศึกษาแบบ cross-sectional study ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียอายุ 18 ปีขึ้นไปที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2554 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2555 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐาน ทำการตรวจปริมาณธาตุเหล็กและตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาภาวะผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ภาวะเบาหวาน ต่อมไทรอยด์และฮอร์โมนเพศ **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 118 คน อายุเฉลี่ย 28 ปี เป็นผู้ป่วย β -thalassemia/hemoglobin E, homozygous β -thalassemia, hemoglobin H ร้อยละ 49.2, 28.8 และ 20.3 ตามลำดับ ความชุกของภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อพบความชุกของภาวะเบาหวานร้อยละ 11.9 ภาวะไทรอยด์ต่ำร้อยละ 7 ภาวะ subclinical hypothyroidism ร้อยละ 23.5 และภาวะ hypogonadism ร้อยละ 34.8 ค่าสูงสุดของ serum ferritin ในอดีตที่มากกว่า 3,000 $\mu\text{g/L}$ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะเบาหวาน ภาวะไทรอยด์ และภาวะ hypogonadism อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป** ความชุกของภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่สูงและระดับ ferritin ที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ

คำสำคัญ: ● Ferritin ● ภาวะต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ ● ธาลัสซีเมีย

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2562;29:109-19.

ได้รับต้นฉบับ 13 กันยายน 2561 แก้ไขบทความ 27 กุมภาพันธ์ 2562 รับลงตีพิมพ์ 18 เมษายน 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถนนห้วยแก้ว ตำบลสุเทพ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

Original Article

Elevated serum ferritin levels > 3,000 $\mu\text{g/L}$ are highly associated with endocrinopathies among thalassemia patients

Sasinee Hantrakool, Adisak Tantiworawit, Lalita Norasetthada, Ekarat Rattarittamrong, Chatree Chai-adisaksopha, Mattabhorn Phimphilai, Somdet Srichairattanakool, Kanda Fanhchaksai and Pimlak Charoenkwan
Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract:

Background: Endocrinopathies are well recognized serious complications among thalassemia patients with iron overload. The predicting serum ferritin level for endocrinopathies has not been determined. **Objective:** The study aimed to evaluate the correlation between serum ferritin levels and endocrinopathies among thalassemia patients. **Materials and Methods:** This study employed a cross-sectional design. All patients with thalassemia, age >18 years were enrolled between August 2011 and December 2012. Fasting blood sugar, thyroid and gonadal functions were evaluated. Serum ferritin, non-transferrin binding iron (NTBI) and labile plasma iron (LPI) were measured simultaneously. **Result:** In all, 118 patients with thalassemia with a median age of 28 years (18-71) were enrolled. The majority of patients presented β -thalassemia/hemoglobin E (49.2%), followed by homozygous β -thalassemia (28.8%) and hemoglobin H disease (20.3%). Most patients (58.5%) underwent splenectomy while two thirds (62.7%) were transfusion dependent thalassemia (TDT). The mean spot and maximum ferritin levels were 2,379 $\mu\text{g/L}$ (279-9,817) and 4,914 $\mu\text{g/L}$ (279-37,656), respectively. The prevalence of diabetes mellitus, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and hypogonadism were 11.9%, 7%, 23.5% and 34.8%, respectively. NTBI correlated well with LPI, serum iron and transferrin saturation. The maximum ferritin level of > 3,000 $\mu\text{g/L}$ was independently associated with diabetes [OR 9.94 (95%CI: 1.34-79.27), $p = 0.004$], hypothyroidism [OR 3.73 (95%CI: 1.51-9.20), $p = 0.003$] and hypogonadism [OR 3.54 (95%CI: 1.63-7.69), $p = 0.001$]. **Conclusion:** A high prevalence of endocrinopathies was found among adults with thalassemia. The maximum ferritin level of > 3,000 $\mu\text{g/L}$ proved a major risk factor of developing diabetes, hypothyroidism and hypogonadism.

Keywords : ● Ferritin ● Endocrinopathy ● Thalassemia

J Hematol Transfus Med. 2019;29:109-19.

บทนำ

ภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อเป็นปัญหาที่พบบ่อย ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย ที่มีธาตุเหล็กเกินในร่างกาย โดยธาตุเหล็กจะสะสมและทำลายอวัยวะต่างๆ ทำให้เป็นตับแข็ง โรคเบาหวาน ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และฮอร์โมนเพศ¹⁻⁴

ในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยเด็ก⁵⁻⁸ พบผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ร้อยละ 17.6⁶ เป็นโรคเบาหวาน ร้อยละ 4.1⁷ และพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต ร้อยละ 45.8⁸ แต่การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่เกี่ยวกับความชุกของภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่ออื่นๆ ยังค่อนข้างจำกัด

นอกจากนี้การตรวจปริมาณเหล็กในอวัยวะต่างๆ โดยตรงนั้นทำได้ยาก การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาจึงใช้ระดับ serum ferritin เป็นค่าที่แสดงภาวะเหล็กเกินในร่างกาย แต่ระดับ serum ferritin มีค่าเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยแวดล้อมหลายอย่าง⁹ และไม่ได้แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กที่เป็นพิษกับเนื้อเยื่อโดยตรง การวัดปริมาณ non-transferrin-bound iron (NTBI) และ labile-plasma iron (LPI) ซึ่งเป็นธาตุเหล็กที่หลุดจากการจับกับ transferrin จนอิ่มตัว และสามารถ กระตุ้นปฏิกิริยา oxidation ก่อให้เกิด oxygen free radical ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อโดยตรง¹³⁻¹⁰ NTBI และ LPI จึงเป็นค่า ที่แสดงปริมาณเหล็กที่เกินในร่างกาย ได้ดีกว่า serum ferritin

มีรายงานว่าระดับ NTBI มีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ และมีผลให้ การทำงานของหัวใจแยลง¹⁴ และมีความสัมพันธ์กับภาวะการเจริญพันธุ์ที่ลดลง¹⁵ ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับ ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ NTBI และ LPI กับความผิดปกติทางฮอร์โมน และต่อมไร้ท่ออื่นๆ

อีกทั้งโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย ซึ่งพบผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียประมาณ ร้อยละ 1 ของประชากรและพบผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียประมาณร้อยละ 30 คิดเป็น ประชากรกว่า 20 ล้านคน¹⁶⁻¹⁸ การดูแลรักษา ตลอดจนการป้องกันและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเหล็กเกิน เนื่องจากร่างกายมีการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ทำให้ได้รับธาตุเหล็กปริมาณมากทั้งจากทางเดินอาหารและการได้รับเลือด ในขณะที่ร่างกายไม่มีกลไก ในการขับธาตุเหล็กส่วนเกินออก จึงเกิดภาวะเหล็กเกิน ซึ่งธาตุเหล็กส่วนเกินนี้จะไปสะสมตามอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะหัวใจ ตับ และอวัยวะในระบบฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อต่างๆ เช่น ต่อมไต้สมอง ไทรอยด์ ตับอ่อน ต่อมหมวกไต และอวัยวะ

สืบพันธุ์ เป็นต้น¹⁹ ทำให้เกิด cardiomyopathy, liver cirrhosis และภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ (endocrinopathies) หลายชนิด⁴⁻¹

การศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นการศึกษาในต่างประเทศและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่าผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) ร้อยละ 1-31²⁰⁻³¹ โรคเบาหวาน ร้อยละ 3.2-17^{20-23,25-27} พบ impaired fasting glucose ร้อยละ 13.9-28.6^{23,26} พบการเจริญเติบโตช้า เนื่องจากขาด growth hormone (growth hormone deficiency) ร้อยละ 7.9-9.6²³⁻²⁴ และภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) ร้อยละ 12-69^{21-23,25,32-33}

ในประเทศไทย มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยเด็ก⁵⁻⁸ พบผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ร้อยละ 17.6⁶ เป็นโรคเบาหวาน ร้อยละ 4.1⁷ และพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต ร้อยละ 45.8⁸ แต่ข้อมูลที่ศึกษาเกี่ยวกับความชุกของภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ โดยเฉพาะภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) นั้นยังมีข้อมูลที่จำกัด

การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า ระดับ serum ferritin มีความสัมพันธ์แปรผันตรงกับความรุนแรง ของภาวะผิดปกติทางระบบฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ²⁵ โดยระดับ serum ferritin ที่มากกว่า 2,000 µg/L สัมพันธ์กับ ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ^{25, 33} และระดับ serum ferritin ที่มากกว่า 3,000 µg/L สัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และโรคเบาหวาน²⁵ อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า ระดับ serum ferritin เป็นค่าที่เปลี่ยนแปลง ตามปัจจัยแวดล้อม เช่น ภาวะที่ถูกกระตุ้น ภาวะการติดเชื้ออักเสบ โรคตับเรื้อรัง และโรคเมเร็งบางชนิด จะทำให้ค่าที่ตรวจวัดได้มีปริมาณมากขึ้นกว่าปกติ⁹ และตรวจวัดได้ต่ำกว่าปกติในผู้ป่วย thalassemia intermedia เมื่อเทียบกับปริมาณเหล็กในเนื้อเยื่อต่างๆ³⁴ การวัดระดับ serum ferritin จึงอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของปริมาณธาตุเหล็กเกินในร่างกายอย่างแท้จริงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ธาตุเหล็กเป็นสารประกอบโลหะที่จำเป็นต่อหลายกระบวนการในร่างกาย เช่น oxidative energy production, oxygen transport, mitochondrial respiration, inactivate harmful oxygen radical และใช้ในกระบวนการ การสังเคราะห์ DNA เป็นต้น ธาตุเหล็กไม่ละลายน้ำ และสามารถกระตุ้นปฏิกิริยา oxidation reduction ทำให้เกิด สารอนุมูลอิสระ (free oxygen radical) ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อในร่างกาย ร่างกายจึงต้องสร้างกลไกที่ซับซ้อน เพื่อดูดซึม เปลี่ยนเหล็กให้อยู่ในรูปที่ไม่เป็นพิษ และนำธาตุเหล็กเหล่านี้ไปสะสมยังอวัยวะต่างๆ^{9,35-37}

เมื่อธาตุเหล็กเข้าสู่ร่างกายจะจับกับโปรตีน transferrin อย่างแน่นหนา เรียก transferrin-bound iron (TBI) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น redox inactive ไม่กระตุ้นให้เกิดสารอนุมูลอิสระ ไม่เป็นพิษกับร่างกาย ในภาวะที่มีธาตุเหล็กมากเกินไป เหล็กจะจับกับ transferrin จนอิ่มตัว เหลือเหล็กส่วนเกิน เรียกว่า non-transferrin-bound iron (NTBI) ซึ่งประกอบด้วยธาตุเหล็กที่อยู่อย่างอิสระ และส่วนที่จับกับสารประกอบอื่นๆ เช่น albumin หรือ citrate ซึ่งจะจับกันไม่แน่น จึงสามารถกระตุ้นปฏิกิริยา oxidation ทำให้เกิด harmful free oxygen radical ได้¹⁰⁻¹¹

ส่วนของ NTBI ที่มีคุณสมบัติเป็น redox active และสามารถ chelate ได้ เรียก labile-plasma iron (LPI) สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์และมีผลทำลายเนื้อเยื่อได้โดยตรง¹²⁻¹³ NTBI และ LPI จึงเป็นค่าที่แสดงภาวะเหล็กเกินได้ดี สามารถบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กที่มีผลทำลายเนื้อเยื่อได้โดยตรง และยังสามารถใช้ในการติดตามการรักษา และติดตามประสิทธิภาพของยาขับเหล็กได้อีกด้วย

มีรายงานว่าปริมาณ NTBI มีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในกล้ามเนื้อหัวใจ และการทำงานของหัวใจที่ลดลง¹⁴ และยังสัมพันธ์กับภาวะการเจริญพันธุ์ที่ลดลง ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน ในร่างกาย¹⁵ แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ของปริมาณ NTBI และ LPI กับภาวะความผิดปกติทางระบบฮอร์โมนและต่อมไร้ท่ออื่นๆ ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อีกทั้งยังไม่มีความสัมพันธ์ที่แน่ชัดเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

จุดประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อทราบความชุก (prevalence) ของภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้แก่ โรคเบาหวาน ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) และภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism)

2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยง (risk factor) ที่สัมพันธ์กับภาวะความผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของธาลัสซีเมีย ความเข้มข้นเลือดก่อนได้รับเลือด ปริมาณการรับเลือด การตัดม้าม การใช้ยาขับเหล็ก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum ferritin NTBI และ LPI

แบบแผนของงานวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study

ประชากรที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ.2554 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2555

เกณฑ์การเข้าร่วมงานวิจัย (inclusion criteria)

1. อายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/hemoglobin E, homozygous β -thalassemia และผู้ป่วย hemoglobin H disease

วิธีการศึกษา

โดยรวบรวมผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/hemoglobin E, homozygous β -thalassemia และผู้ป่วย hemoglobin H disease ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการยืนยันการวินิจฉัย โดยวิธีการตรวจ hemoglobin typing ผู้ป่วยจะถูกสัมภาษณ์ เก็บข้อมูลพื้นฐาน ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม นำผลที่ได้ไปวิเคราะห์และประมวลผลทางสถิติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล โดยสืบค้นจากเวชระเบียน สัมภาษณ์ผู้ป่วย เกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดของโลหิตจางธาลัสซีเมีย ประวัติการตัดม้าม ความต้องการและปริมาณการได้รับเลือด ค่า hemoglobin concentration ที่ต่ำที่สุดก่อนได้รับเลือด ประวัติการใช้ยาขับเหล็ก ระดับ serum ferritin ตลอดช่วงที่ติดตามการรักษาในโรงพยาบาล ก่อนเริ่มการรักษา ด้วยยาขับเหล็ก ค่าสูงสุดระหว่างติดตามการรักษา และ ค่าเฉลี่ยของ serum ferritin

การวัดปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย ได้แก่ serum ferritin, NTBI, LPI, serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC) ณ วันที่เข้าสู่การศึกษา ซึ่งผู้ป่วยจะต้องหยุดใช้ยาขับเหล็กก่อนการตรวจ อย่างน้อย 72 ชั่วโมง

นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับภาวะสุขภาพของตนเอง เพื่อหาภาวะผิดปกติทางฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ ได้แก่ CBC, liver function test, endocrine functions ได้แก่ diabetes mellitus โดยตรวจ FBS, hypothyroidism โดยตรวจ TSH, FT3, FT4, hypogonadism โดยตรวจ FSH, LH, estradiol (female), testosterone (male)

วิธีการตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กในพลาสมา³⁸

หลักการ

ทรานส์เฟอร์รินในพลาสมาผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีความอิ่มตัวด้วยธาตุเหล็กเพิ่มมากขึ้น (transferrin saturation ร้อยละ 95-105)

เมื่อเทียบกับของคนปกติ (ร้อยละ 30-33) ทำให้มีธาตุเหล็กในรูป non-transferrin-bound iron (NTBI) และ labile plasma iron (LPI) ในพลาสมาของผู้ป่วย ซึ่งธาตุเหล็กทั้งสองรูปดังกล่าวนี้มีฤทธิ์ในการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (redox reaction) ที่เร่งการสร้างอนุมูลอิสระ และเข้าไปสู่ภายในเซลล์ต่างๆ ได้ ทำให้มีการทำลายสารชีวโมเลกุลที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของเซลล์และเนื้อเยื่อ ส่งผลให้อวัยวะสำคัญภายในร่างกายทำงานผิดปกติ เกิดพยาธิสภาพหลายอย่างตามมา และทำให้เสียชีวิตได้

วิธีการ

เติมสารละลาย nitrilotriacetic acid (NTA) ความเข้มข้น 800 mM (ความเข้มข้นสุดท้าย 80 mM) ปริมาตร 50 μ M ลงในพลาสมาตัวอย่าง (450 μ L) เพื่อดึงธาตุเหล็กรูป NTBI ให้กลายเป็น $\text{Fe}(\text{NTA})_2$ นำไปปั่นผ่าน ultrafiltration membrane (30-kD molecular weight cut-off) เพื่อกำจัดโปรตีนต่างๆ ในพลาสมาออกไป นำสารละลายกรองที่ปั่นได้ไปวิเคราะห์หาปริมาณเหล็กรูป NTBI ด้วยวิธี reverse-phase high performance liquid chromatography (HPLC) โดยสาร 1-propyl-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one (CP22) ความเข้มข้น 3 mM ในตัวทำละลายซึ่งประกอบด้วย 19% acetonitrile ใน 5 mM 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS buffer), pH 7.0 จะเข้าแย่งจับธาตุเหล็กจากสารประกอบ $\text{Fe}^{3+}(\text{NTA})_2$ ทันทีแล้วเปลี่ยนเป็นสารประกอบ $\text{Fe}^{3+}(\text{CP22})_3$ ซึ่งมีสีแดงและสามารถตรวจวัดการดูดกลืนแสงได้ที่ความยาวคลื่น 450 nm นำค่า peak area ของ NTBI peak ที่แยกได้ไปหาปริมาณโดยเทียบกับกราฟมาตรฐาน (standard Fe curve) ที่สร้างขึ้นจากสารละลาย Fe-NTA ความเข้มข้น 0-32 μ M

สิ่งส่งตรวจ

ซีรัมหรือพลาสมาที่ใช้เฮพารินเป็นสารกันเลือดแข็งตัว สามารถเก็บแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสได้นาน 6 เดือน

การแปลผล

NTBI ในพลาสมาคนปกติมีค่า < 0 μ M

NTBI ในพลาสมาของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย > 0.5 μ M

NTBI ที่วัดได้ในช่วง 0-0.5 μ M นั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

วิธีการตรวจวัดปริมาณ LPI ด้วยวิธี rhodamine B fluorescence technique¹²⁻¹³

หลักการ

ธาตุเหล็กรูป LPI ในพลาสมาเป็นองค์ประกอบของ NTBI ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กซึ่งไม่เสถียรและไวต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (redox-active iron) ต่อสารชีวโมเลกุลต่างๆ เกิด

เป็นสารอนุมูลอิสระได้ ปฏิกิริยาดังกล่าวถูกยับยั้งได้โดยสารหรือยาที่มีคุณสมบัติจับตรึงเหล็ก ในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ LPI ส่วนที่เป็นไอออนเฟอร์ริก (Fe^{3+}) ถูกรีดิวซ์ต่อเนื่องด้วย ascorbic acid ให้กลายเป็นไอออนเฟอร์รัส (Fe^{2+}) ที่สามารถออกซิไดซ์สารเคมี dihydrorhodamine 123 (DHR123) เป็นสารที่มีคุณสมบัติเรืองแสงสีแดงได้ ความเข้มของสัญญาณการเรืองแสงที่วัดได้แปรผันโดยตรงกับปริมาณสาร LPI ในพลาสมา

วิธีการ

เติมซีรัมหรือพลาสมาลงใน 96-well plate (Nunc[®] FluoroNunc[™] 96-well plate black, Nunc, Roskilde, Denmark) 2 หลุม หลุมละ 20 μ L เติมสารละลาย reagent 1 [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES buffered saline) + 40 μ M ascorbic acid] ปริมาตร 180 μ L ลงไปในหลุมที่หนึ่ง และเติมสารละลาย reagent 2 (HEPES buffered saline + 40 μ M ascorbic acid + 50 μ M DFO) ปริมาตร 180 μ L ลงไปในหลุมที่สอง เขย่าให้ผสมกัน แล้วเติมสารละลาย dihydrorhodamine 123 (DHR123) ปริมาตร 10 μ L ลงไป เขย่าให้ผสมกัน ติดตามวัดและบันทึกค่าการเรืองแสง [fluorescence index (FI)] ทันทีด้วยเครื่องมือ 96-well plate spectrofluorometer ที่ค่า excitation wavelength 485 nm และค่า emission wavelength 538 nm เป็นเวลานาน 60 นาที เลือกค่าความเข้มการเรืองแสง (y-axis) ที่ช่วงเวลา 15-40 นาที (x-axis) เพื่อนำไปหาค่าความชัน (r) ของกราฟ (FI minute⁻¹) ใช้สารละลาย ferric-NTA ความเข้มข้น 0-20 μ M ทำปฏิกิริยาเหมือนกับซีรัมหรือพลาสมาแล้วสร้างกราฟมาตรฐานขึ้น ระหว่างความเข้มข้นของ ferric-NTA (x-axis) กับค่าความชัน (y-axis) เทียบหาค่า LPI ในซีรัมหรือพลาสมาตัวอย่าง จากกราฟมาตรฐาน

สิ่งส่งตรวจ

ซีรัมหรือพลาสมาที่ใช้เฮพารินเป็นสารกันเลือดแข็งตัว สามารถเก็บแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสได้นาน 6 เดือน

การแปลผล

LPI ในพลาสมาคนปกติมีค่า < 0 μ M

LPI ในพลาสมาของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย > 0.5 μ M

LPI ที่วัดได้ในช่วง 0-0.5 μ M นั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

- ข้อมูลเชิงพรรณนาจะรายงานเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัย)
- จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีและไม่มีการผิดปกติของต่อมไร้ท่อแต่ละชนิด เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วย เช่น ชนิดของธาลัสซีเมีย ประวัติการตัดม้าม การได้รับ

เลือด การใช้ยาขับเหล็ก ระดับธาตุเหล็ก ได้แก่ serum ferritin ณ ที่ก่อนให้การรักษาด้วยยาขับเหล็ก ระดับสูงสุดขณะติดตามการรักษา, ค่าเฉลี่ยของระดับ serum ferritin และค่า serum ferritin, NTBI และ LPI ณ วันที่เข้าสู่การศึกษา โดยใช้ Chi square หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลชนิด categorical data และใช้ Student's t test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลชนิด continuous data

3. หาความเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ของภาวะผิดปกติของต่อมไร้ท่อ โดยใช้ univariable และ multivariable logistic regression analysis จะรายงานเป็น odds ratio และ 95% confidence interval

ระดับความสำคัญ p-value < 0.05 ใช้โปรแกรม SPSS version 20 ในการประมวลผล

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยธาลัสซีเมียตั้งแต่ สิงหาคม พ.ศ. 2554 จนถึง ธันวาคม พ.ศ. 2555 พบมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จำนวนทั้งสิ้น 118 ราย โดยเป็นเพศชาย 71 ราย (ร้อยละ 60.2), ค่ากลางของอายุ 28 ปี (พิสัย 18-71 ปี) ผู้ป่วย 74 ราย (ร้อยละ 62.7) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำ (transfusion dependent thalassemia) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด (58 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.2) เป็น β -thalassemia/hemoglobin E รองลงมาเป็น homozygous β -thalassemia 34 ราย (ร้อยละ 28.8)

นอกจากนั้นเป็น Hemoglobin H disease และ AE Bart's disease สองในสามของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตัดม้าม (69 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.5) โดยค่าเฉลี่ยของระดับ ฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือด มีค่ากลางที่ 5.9 g/dL และ กว่าสองในสามของผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก ในขณะที่เข้าร่วมการศึกษา โดยจำแนกออกตาม Table 1

เมื่อตรวจติดตามระดับธาตุเหล็กในผู้ป่วย โดยศึกษาระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุดในผู้ป่วยแต่ละราย เกือบทั้งหมดเป็นค่า serum ferritin ก่อนรับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 49.2) ที่มีระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุด มากกว่า 3,500 $\mu\text{g/L}$ และเมื่อติดตามการรักษาด้วยยาขับเหล็กพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด มีระดับธาตุเหล็กลดลง โดย 79 ราย (ร้อยละ 66.9) มีค่าเฉลี่ยของ serum ferritin ตลอดช่วงที่ติดตามการรักษาไม่เกิน 2,500 $\mu\text{g/L}$

ความชุกของภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อต่างๆ ดังนี้ โรคเบาหวาน 14 ราย (ร้อยละ 11.9) ภาวะ impaired fasting glucose 14 ราย (ร้อยละ 11.9) ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ 35 ราย (ร้อยละ 30.5) โดยแบ่งเป็น primary hypothyroidism 8 ราย (ร้อยละ 7) และ subclinical hypothyroidism 27 ราย (ร้อยละ 23.5) พบ hypogonadism 33 ราย (ร้อยละ 34.8) ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็น secondary hypogonadism (31 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.6) (Table 2)

Table 1 Basic characteristics of patients

Characteristics	Number of patients (n = 118) (%)
Male	71 (60.2)
Median age (year)	28 (18-71)
Thalassemia genotype	
Homozygous β -thalassemia	34 (28.8)
β -thalassemia/Hemoglobin E	58 (49.2)
Hemoglobin H disease	20 (16.9)
AE Bart's disease	4 (3.4)
Splenectomy	69 (58.5)
Median pre-transfusion hemoglobin level (g/dL)	5.9 (2.6-10.2)
Transfusion dependent thalassemia (TDT)	74 (62.7)
Iron chelators:	
None	37 (31.4)
Desferioxamine	30 (25.4)
Deferiprone	37 (31.4)
Deferasirox	14 (11.9)

Table 2 Prevalence of endocrinopathies

Endocrinopathies	Number of patients (n = 118) (%)
Impaired fasting glucose	14 (11.9)
Diabetes mellitus	14 (11.9)
Primary Hypothyroidism Subclinical hypothyroidism	8 (7.0)
	27 (23.5)
Primary hypogonadism	2 (2.2)
Secondary hypogonadism	31 (32.6)

Table 3 Mean maximum ferritin in thalassemia patients with endocrinopathies

Endocrinopathies	Mean maximum ferritin ($\mu\text{g/L}$)	Standard deviation (SD)	
Diabetes	8,887	8,992	
Non-diabetes	4,379	3,597	p = 0.001
Hypothyroidism	6,789	6,679	
Euthyroidism	4,095	3,451	p = 0.005
Hypogonadism	6,139	5,977	
Non-hypogonadism	3,808	2,892	p = 0.007

Table 4 Mean NTBI and LPI in thalassemic patients with endocrinopathies

Endocrinopathies	Mean NTBI (μM)	SD		Mean LPI (μM)	SD	
Diabetes	7.45	4.99		2.75	1.61	
Non-diabetes	7.19	6.52	p = 0.459	4.57	4.14	p = 0.415
Hypothyroidism	7.77	5.28	p = 0.167	4.09	4.16	
Euthyroidism	6.98	6.79		4.49	3.92	p = 0.547
Hypogonadism	7.97	7.10		3.60	3.86	
Non-hypogonadism	6.49	5.53	p = 0.463	5.17	3.98	p = 0.053

พบว่าระดับ serum ferritin ของผู้ป่วย ในกลุ่มที่มีภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุดของผู้ป่วย ในกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และฮอร์โมนเพศ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าว อยู่ที่ 8,887 เทียบกับ 4,379 $\mu\text{g/L}$ (p = 0.001), 6,789 เทียบกับ 4,095 $\mu\text{g/L}$ (p = 0.005), 6,139 เทียบกับ 3,808 $\mu\text{g/L}$ (p = 0.007) ตามลำดับ (Table 3)

พบว่าระดับค่าเฉลี่ยของ NTBI และ LPI ที่ตรวจในขณะผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย ไม่มีความสัมพันธ์ กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ (Table 4)

เมื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อแต่ละชนิด พบว่าในแต่ละภาวะมีปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์แตกต่างกันไป (Table 5) ซึ่งเมื่อนำแต่ละปัจจัยมาศึกษา โดยวิธี multivariate analysis พบว่า ระดับค่า serum ferritin ที่สูงที่สุด เป็นเพียงปัจจัยเดียว ที่มีความสัมพันธ์ กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อดังกล่าว

และเมื่อศึกษา ถึงระดับค่า serum ferritin ที่สูงที่สุดพบว่า ที่ระดับ serum ferritin ที่เกิน 3,000 $\mu\text{g/L}$ สัมพันธ์กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อทั้งสามชนิด ทั้งโรคเบาหวาน ไทรอยด์ และฮอร์โมนเพศ (Table 6)

อภิปรายผล

การศึกษาฉบับนี้แสดงให้เห็นว่า มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินในร่างกายจำนวนมากที่มีภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษากับที่มีรายงานไว้ในต่างประเทศ พบว่าความชุกของโรคเบาหวานในรายงานฉบับนี้ พบร้อยละ 11.9 ซึ่งเป็นสัดส่วนใกล้เคียงกับที่พบในต่างประเทศ (ร้อยละ 3.2-17)^{20-23, 25-27} ข้อมูลในต่างประเทศยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในจำนวนที่แตกต่างกันไป (ร้อยละ 1-31)²⁰⁻³¹ การศึกษาฉบับนี้ พบผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจำนวนมากถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 30.5) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนนี้ส่วนใหญ่เป็น subclinical hypothyroidism ซึ่งมักไม่แสดงอาการ

Table 5 Factors associated with endocrinopathies in thalassemia patients (univariable analysis)

Endocrinopathies	Factors	p value
Diabetes	Maximum serum ferritin	0.004
	Mean serum ferritin	0.011
Hypothyroidism	Thalassemia genotype	0.011
	Splenectomy	0.021
	Liver span	0.024
	Type of iron chelation	0.049
	Lowest hemoglobin level	0.044
	Maximum serum ferritin	0.003
	Mean serum ferritin	0.030
Hypogonadism	Hb typing	0.006
	Transfusion dependent	0.014
	Splenectomy	0.0001
	Liver span	0.011
	Type of iron chelation	0.023
	Lowest hemoglobin level	0.021
	Maximum serum ferritin	0.001
	Mean serum ferritin	0.002

Table 6 The cut-off value of maximum ferritin > 3,000 µg/L and the prevalence of endocrinopathies.

Endocrinopathies	Number of patients (%) with Maximum Ferritin (µg/L)		p value OR (95%CI)
	≤ 3,000	> 3,000	
Diabetes	1 (7.1)	13 (92.9)	p = 0.004
Non-diabetes	49 (47.1)	55 (52.9)	9.94 (1.34-79.27)
Hypothyroidism	8 (22.9)	27 (77.1)	p = 0.003
Euthyroidism	42 (52.5)	38 (47.5)	3.73 (1.51-9.20)
Hypogonadism	15 (26.8)	41 (73.2)	p = 0.001
Non-hypogonadism	35 (56.5)	27 (43.5)	3.54 (1.63-7.69)

และยังไม่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทน มีเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่เป็น primary hypothyroidism และจำเป็นต้องได้รับการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลในประเทศไทย โดยการศึกษาของสมจิตร์ จารุรัตนศิริกุล และคณะ⁶⁻⁷ ได้รายงานข้อมูลผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ จำนวน 51 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 16.5 ปี พบว่าผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียมีความชุกของโรคเบาหวานและภาวะ subclinical hypothyroidism ทั้งสิ้น ร้อยละ 4.1 และ 17.6 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่า ที่พบในการศึกษาฉบับนี้

จากการศึกษานี้พบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) เป็นภาวะผิดปกติทางระบบต่อมไร้ท่อที่พบมากที่สุด ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกินในร่างกาย โดยข้อมูลจากต่างประเทศ^{21-23,25,32-33}

พบจำนวนผู้ป่วยที่แตกต่างได้ตั้งแต่ ร้อยละ 12-69 สำหรับประเทศไทย ยังไม่มีรายงานความชุกของภาวะดังกล่าว ซึ่งการศึกษาฉบับนี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยไทยก็มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศมากถึงหนึ่งในสามของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

จะเห็นว่า เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเหล็กเกินต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา นาน อวัยวะในการสร้างฮอร์โมนต่างๆ ทั้ง ต่อมใต้สมอง ต่อมไทรอยด์ ต่อมหมวกไต และอวัยวะเพศ ต่างได้รับผลกระทบจากภาวะเหล็กเกินแทบทั้งสิ้น เมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยในการสร้างฮอร์โมนเหล่านี้ ก็ถูกทำลายจากสารอนุมูลอิสระอย่างช้าๆ ทำให้สร้างฮอร์โมนต่างๆ ลดลง เมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น ส่วนหนึ่งก็จะเริ่มแสดงอาการผิดปกติทางระบบฮอร์โมน และต่อมไร้ท่อ และหากผู้ป่วยใน

กลุ่มนี้ยังคงมีธาตุเหล็กเกินในร่างกายต่อไป การทำงานของอวัยวะดังกล่าว ก็จะถูกทำลายอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงของโรคทางระบบต่อมไร้ท่อมากขึ้นในได้อินาคต ซึ่งภาวะผิดปกติดังกล่าวย่อมส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งทางร่างกายและสภาพจิตใจ

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ พบว่า มีปัจจัยที่มีผลกระทบต่อระบบฮอร์โมนแตกต่างกันไปตาม Table 5 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นปัจจัยที่มีผลเกี่ยวเนื่องกับความรุนแรงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางที่รุนแรงมากก็มักมีตับโตมากต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ และส่วนหนึ่งจำเป็นต้องได้รับการตัดม้าม แต่เมื่อพิจารณาถึงปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย พบว่า ระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุด และระดับ serum ferritin เหลือตลอดช่วงที่ติดตามการรักษาทั้งก่อนและหลังได้รับยาขับเหล็กมีความสัมพันธ์กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติดังกล่าวเกือบทั้งหมดเคยมีระดับธาตุเหล็กสูงมากในอดีต การที่เคยมีธาตุเหล็กที่สูงในอดีตต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานานนี้เอง ทำให้อวัยวะในการสร้างฮอร์โมนได้ถูกทำลายอย่างมากตั้งแต่นั้นมา แม้ในภายหลังผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้รับการขับเหล็กอย่างดี จนระดับเหล็กลดลงมาก อวัยวะดังกล่าวก็ยังไม่สามารถสร้างฮอร์โมนได้ตามปกติ จึงทำให้ระดับธาตุเหล็กที่ตรวจวัดในปัจจุบัน ไม่ว่าจะ เป็น ระดับ SI TIBC serum ferritin รวมทั้ง NTBI และ LPI ซึ่งตรวจวัด ในวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาก็ไม่สัมพันธ์ กับภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่ถูกทำลายไปแล้วในอดีตดังกล่าว

NTBI และ LPI เป็นปริมาณธาตุเหล็กที่ตรวจพบเฉพาะในภาวะที่มีเหล็กเกิน และไวต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันสามารถก่อให้เกิดสารอนุมูลอิสระ ซึ่งส่งผลเสียต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกายได้โดยตรง NTBI และ LPI จึงเป็นตัวแทนปริมาณเหล็กเกินที่ดีที่สุดจากการศึกษาของ Singer และคณะ พบว่า ระดับ NTBI ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับปริมาณ anti-mullerian hormone (AMH) ที่ลดลง¹⁵ แสดงให้เห็นว่า NTBI น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบฮอร์โมนเพศ ในการศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดระดับ AMH แต่จากการตรวจระดับฮอร์โมน LH FSH estrogen และ testosterone นั้นกลับพบว่า ระดับ NTBI และ LPI ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ NTBI และ LPI ถึงความสัมพันธ์ ต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย โดยควรติดตามระดับ NTBI และ LPI อย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่มีเหล็กเกิน ซึ่งอาจแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของระดับ NTBI และ LPI กับการเกิดภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ รวมทั้งอาจทราบระดับของ NTBI และ LPI ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียต่อไปในอนาคต

จาก multivariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่เคยมีระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุด เกิน 3,000 $\mu\text{g/L}$ เป็นเพียงปัจจัยเดียว ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ ซึ่งช่วยเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกรายควรได้รับการตรวจติดตามปริมาณธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ และควรได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่จะเกิดตามมา

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษาแบบ cross sectional study การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงครั้งเดียว เช่น NTBI หรือ LPI อาจไม่สามารถบอกถึงการเปลี่ยนแปลงของ iron status และความสัมพันธ์กับ ภาวะ endocrinopathies ต่างๆ เนื่องจากการเกิด endocrinopathies เป็น long term complication of secondary hemochromatosis การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงครั้งเดียวอาจไม่สามารถพบความสัมพันธ์ได้นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลบางอย่างที่อาจจะส่งผลต่อผลการวิจัย เช่น ขนาดและระยะเวลาของการได้รับยาขับเหล็ก ปริมาณการได้รับเลือด นอกจากนี้การศึกษานี้ยังไม่ได้ตรวจภาวะต่อมไร้ท่ออื่นๆ เช่น parathyroid hormone, growth hormone และ adrenal insufficiency ทำให้ขาดข้อมูลภาวะพร่องการทำงานของต่อมไร้ท่อเหล่านี้ ในอนาคตน่าจะทำการศึกษาแบบ prospective longitudinal study ต่อไป เพื่อติดตามในระยะยาวและเพิ่มการศึกษาให้ครอบคลุมเพื่อลดข้อจำกัดในการศึกษาต่างๆ

สรุป

ภาวะผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกินในร่างกาย โดยผู้ที่เคยมี ระดับ serum ferritin ที่สูงที่สุดเกิน 3,000 $\mu\text{g/L}$ เป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวาน ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ และฮอร์โมนเพศ จึงควรให้ความสำคัญกับภาวะเหล็กเกิน โดยให้การรักษาด้วย ยาขับเหล็กอย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353:1135-46.
2. Origa R, Galanello R. Pathophysiology of beta thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;8:263-70.
3. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;38(Suppl 1):30-6.
4. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1461-7.

5. Vannasaeng S, Ploybutr S, Visutkul P, Tandhanand S, Suwanik R, Wasi P. Endocrine function in thalassaemia. *Clin Endocrinol*. 1981;14:165-73.
6. Jaruratanasirikul S, Wongchamchailert M, Laosombat V, Sangsuvapanich P, Leetanaporn K. Thyroid function in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with suboptimal iron-chelating therapy. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90:1798-802.
7. Jaruratanasirikul S, Chareonmuang R, Wongchamchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Prevalence of impaired glucose metabolism in beta-thalassemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167:873-6.
8. Jaruratanasirikul S, Tanchotikul S, Wongchamchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. A low dose adrenocorticotropin test (1 microg ACTH) for the evaluation of adrenal function in children with beta-thalassemia receiving hypertransfusion with suboptimal iron-chelating therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1183-8.
9. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:7-15.
10. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Non-specific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol*. 1978;40:255-63.
11. Domenica Cappellini M, Tavazzi D, Duca L, Marelli S, Fiorelli G. Non-transferrin-bound iron, iron-related oxidative stress and lipid peroxidation in beta-thalassemia intermedia. *Transfus Sci* 2000;23:245-6.
12. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003;102:2670-7.
13. Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron overloaded beta-thalassemia/Hb E patients treated with an oral chelator. *Blood*. 2004;104:1504-10.
14. Piga A, Longo F, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2009;84:29-33.
15. Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, van Disseldorp J, Rosen M, Cedars M. Reproductive capacity in iron overload women with thalassemia major. *Blood*. 2011;118:2878-81.
16. Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro RC. Major hematologic diseases in the developing world-new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malaria anemia, and acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:479-98.
17. Pansatiankul B, Saisorn S. A community-based thalassemia prevention and control model in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2003;86:S576-82.
18. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1992;23:1-6.
19. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal iron metabolism and the pathophysiology of overload disorders. *Clin Biochem Rev*. 2006;27:5-16.
20. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5:646-8.
21. Ong CK, Lim SL, Tan WC, Ong EE, Goh AS. Endocrine complications in transfusion dependent thalassaemia in Penang Hospital. *Med J Malaysia*. 2008;63:109-12.
22. Shamsheer AA, Bekheir MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord*. 2003;12:3:4.
23. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146:546-56.
24. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:249-55.
25. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6:158-69.
26. Najafipour F, Aliasgarzadeh A, Aghamohammadzadeh N, Bahrami A, Mobasri M, Niafar M, et al. A cross-sectional study of metabolic and endocrine complications in beta-thalassemia major. *Ann Saudi Med*. 2008;28:361-6.
27. Mehrvar A, Azarkeivan A, Faranoush M, Mehrvar N, Saberinedjad J, Ghorbani R, et al. Endocrinopathies in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:187-94.
28. Malik SA, Syed S, Ahmed N. Frequency of hypothyroidism in patients of beta-thalassaemia. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:17-20.
29. De Sanctis V, De Sanctis E, Ricchieri P, Gubellini E, Gilli G, Gamberini MR. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6:174-80.
30. Jain M, Sinha RS, Chellani H, Anand NK. Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major. *Indian Pediatr*. 1995;32:213-9.
31. Filosa A, Di Maio S, Aloj G, Acampora C. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:1397-404.

32. Soumitra Ghosh, Sanjay K Bandyopadhyay, Ranjana Bandyopadhyay, Dipankar Roy, Indira Maisnam, Moley K Ghosh. A study on endocrine dysfunction in thalassemia. *J Indian Med Assoc.* 2008;106:655-6, 658-9.
33. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta-thalassemia major. *Arch Iran Med.* 2006;9:329-34.
34. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:329-332.
35. Taher TA, Musallam MK, Inati A. Iron overload: consequence, assessment and monitoring. *Hemoglobin.* 2009;33:S46-S57.
36. Bleackley MR, Wong AY, Hudson DM, Wu CH, Macgillivray RT. Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transfus Med Rev.* 2009;23:103-23.
37. Porter JB, Garbowski M. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 ;28:683-701.
38. Singh S, Hider RC, Porter JB. A direct method for quantification of non-transferrin bound iron. *Anal Biochem.* 1990;186:320-3.

