บทความฟื้นวิชา

Adenine in Blood Transfusion Services

พิณทิรา ตันเถียร

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ในปัจจุบันนี้งานบริการโลหิตได้นำ adenine มาใช้อย่างเป็นที่แพร่หลายในน้ำยาเก็บโลหิต ซึ่งนิยมใช้อยู่ 2 สูตร คือ Anticoagulant Citrate Dextrose Solution (ACD) และ Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution (CPD) การเพิ่ม adenine จะสามารถเก็บรักษาเม็ดโลหิตแดง (RBC) ได้มากกว่า 21 วัน การเพิ่มระยะเวลาในการเก็บโลหิตจะช่วยลดจำนวนการสูญเสียจากโลหิตหมดอายุ และช่วยให้มีโลหิตเพียงพอให้แก่ผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น แต่ในระยะแรกของการนำ adenine มาใช้ปรับปรุงสูตรน้ำยาเก็บโลหิต ได้มีการถกเถียงในหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1. Adenine toxicity
2. ความปลอดภัยของการใช้ RBC ที่เก็บมากกว่า 21 วัน โดยน้ำยาที่มีadenine เป็นส่วนประกอบ
3. อายุของการเก็บ red blood cell concentrate (PRC) ในน้ำยาที่มี adenine
4. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของส่วนประกอบโลหิตที่แยกได้จากโลหิตที่เก็บในน้ำยาที่มี adenine
5. มีปัญหาจากการเพิ่มของ oxygen affinity ของ RBC หรือไม่
6. มีความจำเป็นหรือไม่ที่ต้องการเก็บโลหิตได้นานขึ้น เพราะอาจใช้โลหิตหมดไปก่อน 21 วัน

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 20 พฤศจิกายน 2543 และให้ตีพิมพ์ 3 มกราคม 2544
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ภญ.พิณทิรา ตันเถียร ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ถนนอังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

จากข้อถกเถียงนี้ได้มีการศึกษามากมาย เพื่อให้ได้ข้อมูลนำมาพิจารณา โดยได้ข้อสรุปว่าน้ำยาเก็บโลหิตที่มี adenine จะสามารถเก็บ RBC ได้นานขึ้นถึง 35 วันรวมถึงพบว่า คุณสมบัติของ RBC ที่เก็บจะดีขึ้นในช่วง 10 วันแรกของการเก็บ สำหรับปัญหา oxygen affinity พบว่า Anticoagulant Citrate Dextrose Adenine Solution (ACD-adenine) จะดีกว่า ACD แต่ Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution (CPDA-1) จะไม่ดีเท่า CPD โดยแตกต่างกันเล็กน้อย การใช้ adenine พบว่า ปลอดภัยเพียงพอหากใช้กับผู้ป่วยไม่เกิน 60 units ของ CPDA-1 whole blood หรือ 120 units ของ PRC ในคราวเดียวกัน

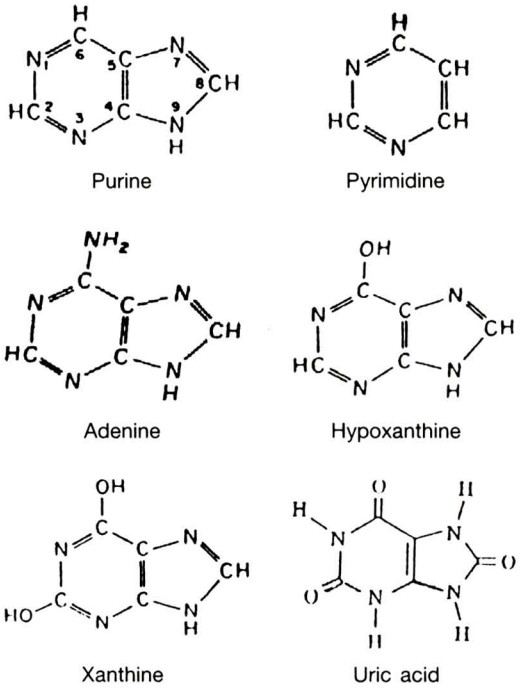
การศึกษาเกี่ยวกับ adenine ในงานบริการโลหิตแบ่งเป็น

- Chemistry of adenine
- Adenine in anticoagulant and red cell preservative
- Metabolism and catabolism
- Adenine experience, toxicity and clinical evaluation
- Other uses

Chemistry of Adenine

Adenine (6- amino purine) จัดเป็นสารเคมีในกลุ่ม purine เกิดจากการ fuse pyrimidine และ imidazole rings purines ที่พบมากที่สุดในธรรมชาติได้แก่ adenine และ guanine โดยปกติจะอยู่ในรูป

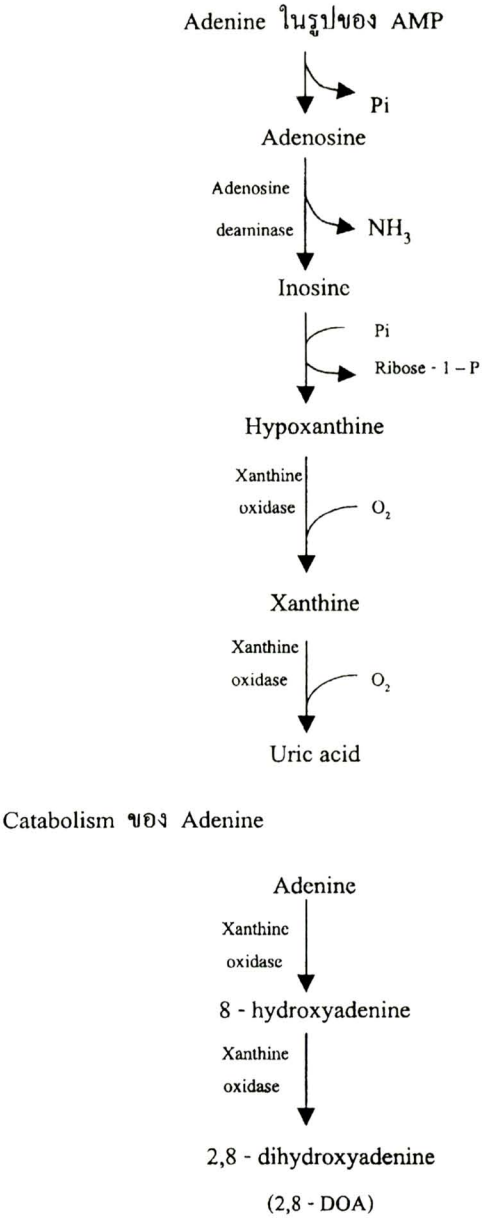
ของ nucleotide โดยส่วน purine จะต่อที่ตำแหน่ง N 9 ด้วย glycosidic linkage ที่ C-1 ของทั้ง ribose หรือ 2-deoxyribose phosphate adenine nucleotide จะสลายตัวจากปฏิกิริยา biosynthesis ได้เป็น hypoxanthine และ xanthine และจะ catabolism ต่อได้เป็น กรดยูริค ที่พบในโลหิต หรือในปัสสาวะ[1] (รูป 1 และ 2)



รูปที่ 1 สูตรเคมีของ purine, pyrimidine, adenine, hypoxanthine, xanthine และ uric acid

Kossel เป็นผู้พบ adenine เป็นคนแรก โดยแยกจากการ hydrolyse nucleic acid ในตับอ่อนของวัว และตั้งชื่อตามภาษากรีก αδην ซึ่งหมายถึง ต่อม ปัจจุบัน adenine เตรียมได้จากกรดยูริค หรือโดยการสังเคราะห์ทางเคมี[1]

Adenine $C_5H_5N_5$ เป็นของแข็งสีขาว MW 135.14 ประกอบด้วย C 44.45% H 3.73% N 51.82% มี lethal dose 50: 745 มก./กก. ในหนู orthorhombic needles, anhydrous ที่ 110°C สลายตัวที่ 360-365°C



รูปที่ 2 Catabolism ของ AMP, adenine[15]

ระเหิดที่ 220°C uv max (pH 7.0):207, 260.5 nm 1 กรัมของสาร anhydrous ละลายในน้ำ 2,000 มล. น้ำเดือด 40 มล. ละลายได้เล็กน้อยในแอลกอฮอล์ ไม่ละลายในอีเธอร์ และคลอโรฟอร์ม[2] ไม่ละลายในสารละลายไขมัน สารละลายเป็นกลางใช้ผสมได้กับกรดและด่าง ละลายได้เล็กน้อยในน้ำ (ประมาณ 6 mM ที่อุณหภูมิห้อง) การละลายเพิ่มขึ้นในภาวะกรดหรือด่าง

เช่น 64 mM ใน 0.1 N HCl และ 53 mM ใน 0.1 N NaOH สามารถเกิดเป็นผลึก acid "salts" ได้ง่าย และละลายได้ในน้ำเกิดเป็นสารละลายอิ่มตัวของกรด เช่น adenine. HCl. 1/2 H_2O และ $(adenine)_2 . H_2SO_4 . 2H_2O$ แต่ถ้าทำให้เป็นกลาง adenine จะตกตะกอน การละลายของ adenine จะเพิ่มขึ้น 50 เท่าในน้ำเดือด เมื่อเทียบกับน้ำที่อุณหภูมิห้อง สารละลาย supersaturated จะคงตัวหลายชั่วโมง adenine ค่อนข้างคงตัว สามารถเก็บในที่แห้งและป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้องได้หลายปีโดยไม่เปลี่ยนแปลง adenine ในน้ำยาเก็บโลหิตซึ่งประกอบด้วย citrate phosphate และ glucose ในถุงพลาสติก PVC จะมี shelf life ยาว[1]

Adenine in anticoagulant and red cell preservation

การให้โลหิตในช่วง 10 ปีแรกของศตวรรษที่ 19 จะเป็นการให้โดยตรง (direct transfusion) โดยวิธี surgical anastomosis จาก artery ของ donor ไปยัง vein ของผู้ป่วย หรือใช้ cannula ต่อระหว่าง blood vessels ส่วนวิธีที่ใช้ในปัจจุบันเป็นวิธี indirect transfusion ซึ่งจะมีการเก็บโลหิตของผู้บริจาคโลหิตไว้ในน้ำยากันโลหิตแข็งตัว (anticoagulant) ในระยะหนึ่งก่อนนำไปให้ผู้ป่วย ซึ่งจะมีข้อดีกว่า ทำให้การให้โลหิตมีปริมาณแน่นอนและลดอันตรายกับ blood vessel ของผู้บริจาคโลหิตและผู้ป่วย[3]

การป้องกันการแข็งตัวของโลหิตในช่วงแรกจะใช้วิธี defibrination หรือใช้สารเคมี เช่น sodium bicarbonate, sodium oxalate และ sodium phosphate แต่ไม่ประสบความสำเร็จ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1914 ได้เริ่มนำ sodium citrate มาใช้เก็บโลหิต ซึ่งได้ผลดี และถือเป็น anticoagulant ที่ปลอดภัย Weil ได้ศึกษาพบว่า citrated blood สามารถเก็บได้ 5 วันก่อน transfusion ในปี ค.ศ. 1916 Rous และ Turner ได้พบว่าการเพิ่ม dextrose ใน citrated blood จะรักษารูปร่างของ RBC ได้ดี แต่อัตราส่วนของน้ำยากับโลหิตยังสูงมาก จึงจำเป็นต้องแยกน้ำยาออกจากโลหิต ก่อนนำไปให้ผู้ป่วย ต่อมาได้ปรับปรุงวิธีการเพื่อให้การเก็บรักษาโลหิตได้นานขึ้น Loutit, Mollison และ Young ได้เพิ่ม citric acid เข้าใน solution เพื่อลด pH ลง ซึ่งจะป้องกันการเกิด caramelization ของ dextrose ในระหว่างการนึ่งฆ่าเชื้อ รวมทั้งพบว่าสามารถเพิ่ม RBC viability ด้วย ได้น้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิตชนิด ACD[3]

ในปี ค.ศ. 1943 มีการประชุมตกลงถึงการกำหนดระยะเวลาการเก็บโลหิต ให้ใช้เกณฑ์การเก็บโลหิต โดยจะต้องรักษา RBC viability อย่างน้อย 70% หลังจากให้ผู้ป่วยแล้ว 48 ชั่วโมง ปี ค.ศ. 1950 Gibson และคณะพบวิธีการรักษาระดับ 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) ใน RBC เกิดสูตรน้ำยาชนิด CPD ซึ่ง phosphate ถูกเพิ่มเข้าไปเพื่อเพิ่ม pH และมีผลทำให้เพิ่มการเก็บโลหิตได้เป็น 28 วัน Nakao และคณะ ค้นพบว่า adenine สามารถเก็บรักษา RBC ซึ่งการค้นพบนี้เกิดหลังจากการค้นพบ ACD ถึง 20 ปี พบว่าการเพิ่ม inosine และ adenine ให้ cell ซึ่งเก็บรักษา 8 สัปดาห์ยังคงรักษา adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งเป็นแหล่งพลังงานของ RBC ทำให้รักษารูปร่าง และ post-infusion viability ของ RBC ได้ดี แต่มีข้อสงสัยถึงข้อเสียของ adenine ที่อาจทำให้เกิด toxicity ต่อมาได้พัฒนาน้ำยาชนิด CPDA-1 ในกลางปี ค.ศ. 1970 ซึ่งเก็บโลหิตได้ 35 วัน การปรับปริมาณ adenine glucose และการเพิ่ม mannitol จะเพิ่มการเก็บได้ถึง 42 วัน โดยมีข้อยกเว้นโลหิตจากผู้บริจาคที่เป็น G-6-PD-deficiency จะไม่สามารถเก็บได้ถึงระยะเวลาที่กำหนดปกติ[3-5]

การใช้ CPDA-1 ในงานบริการโลหิต ใช้เกณฑ์กำหนดการเก็บรักษาเม็ดโลหิตแดงได้ 35 วัน โดยใช้หลักการที่ว่า การเก็บรักษาโลหิตจะต้องคงความมีชีวิตของเม็ดโลหิตแดง 70% หลังจากการให้โลหิตแก่ผู้ป่วย 48 ชั่วโมง[3] มีการศึกษาจากห้องปฏิบัติการ 6 แห่งในผู้ป่วย 50 ราย การให้ CPDA-1 whole blood อายุ 35

วัน ได้ค่าเฉลี่ยของ RBC survival หลังการให้โลหิต 24 ชั่วโมง เท่ากับ 79%, SD±10%[5] การเพิ่มระยะเวลาการเก็บโลหิตจาก 3 สัปดาห์ เป็น 5 สัปดาห์ จะสามารถลดปริมาณโลหิตในสต๊อกหมดอายุได้ถึง 50%[6]

เหตุผลที่ adenine สามารถทำให้การเก็บโลหิตนานขึ้นเป็นเพราะการเก็บรักษาโลหิตที่อุณหภูมิ 1-6°C RBC จะยังคงมี metabolic activity มีการใช้อาหาร ทำให้แหล่งพลังงานภายในเซลล์ลดลง ซึ่งระดับ ATP ระหว่างการเก็บ RBC จะสัมพันธ์กับความมีชีวิตของ RBC ภายหลังการรับโลหิตของผู้ป่วย dextrose ในน้ำยาเก็บโลหิต ทำให้เกิด ATP โดย glycolytic pathways แต่การเก็บที่อุณหภูมิต่ำจะทำให้ glycolytic activity ช้าลง การเพิ่ม adenine ใน CPDA-1 จะเป็น substrate ให้เม็ดโลหิตแดงสร้าง ATP ซึ่งมีผลให้ความมีชีวิตของเซลล์ดีขึ้น[2]

Anticoagulant citrate phosphate dextrose adenine solution (CPDA-1)[2]

สารเคมี	g/ L
Trisodium citrate	26.30
Citric acid	3.27
Dextrose	31.90
Monobasic sodium phosphate	2.22
Adenine	0.275 (0.25 mM)

Citrate ion จะ chelates calcium ทำให้ calcium ไม่สามารถไปทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของโลหิต ส่วน citric acid, sodium citrate และ sodium biphosphate เป็น buffer solution ทำให้ pH เหมาะสม กับการเก็บโลหิต และส่วนประกอบโลหิต dextrose เป็น substrate ของ glycolysis จะเพิ่มความมีชีวิตของ RBC ทั้งระหว่างการเก็บ และเมื่อ transfuse ให้กับผู้ป่วยไปแล้ว[7]

Adenine จะมีผลต่อระดับ 2,3-DPG ซึ่งทำหน้าที่ลด oxygen affinity ของ hemoglobin ให้ต่ำ ทำให้ RBC สามารถใช้ oxygenได้ง่ายขึ้น หากเพิ่มปริมาณ adenine ขึ้น 2,3- DPG จะลดลงเร็วขึ้น CPDA-1 จะรักษาระดับที่พอดีของ 2,3- DPG จนถึงวันที่ 12-14 ของการเก็บ ซึ่งช่วงระยะเวลาจะน้อยกว่าการเก็บใน CPD เล็กน้อย แต่จะมากกว่าการเก็บใน ACD[8]

ในปี ค.ศ. 1970 มีการเริ่มงานบริการโลหิตแบบใหม่ โดยเจาะเก็บโลหิตในน้ำยาป้องกันการแข็งตัวของโลหิต ACD หรือ CPD ก่อน และเมื่อปั่นแยก plasma ออกแล้ว เก็บส่วน PRC ใน additive solutions ซึ่งจะรักษาระดับ 2, 3-DPG ของเม็ดโลหิตแดง และลดการเกิด microaggregate โดย ใน additive solution จะประกอบด้วย glucose, mannitol และ adenine เป็นสารประกอบหลัก additive solution จะเพิ่ม viability และหน้าที่ของ RBC รวมทั้งลดความหนืดของโลหิต ทำให้ง่ายต่อการให้แก่ผู้ป่วย[4] การพัฒนา additive solution ยังคงมีการทดลองอย่างต่อเนื่องเรื่อยมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งน้ำยาที่มี adenine เป็นส่วนประกอบ ปัจจุบันมีหลายชนิด ตามตารางที่ 1

Bicarbonate - adenine - glucose - phosphate - mannitol (BAGPM)

เริ่มมีการทดลอง เมื่อปี ค.ศ. 1972 เป็น additive solution เดียวที่ใช้ bicarbonate เป็น buffer ซึ่ง bicarbonate จะเปลี่ยนเป็น carbonic acid โดย hydrogen ion จากการสร้าง RBC เปลี่ยน glucose เป็น lactic acid carbonic acid จะแตกตัวออกเป็น carbon dioxide และน้ำ โดยที่ถุงบรรจุโลหิตเป็นพลาสติกจะปล่อย carbon dioxide ผ่านออกไปจากถุง เป็นการรักษาระดับ pH เพื่อรักษาระดับ 2,3-DPG แต่ปัญหาเกิดขึ้นเนื่องจากการรักษาสมดุลของการปล่อย carbon dioxide ออกจากถุง มีการพยายามแก้ไขปัญหานี้ โดยใส่ calcium hydroxide เพื่อไปดูดซับ carbon dioxide ภายใน โดยยึดติดกับยาง silicone แต่พบว่าเกิด hemolysis เพิ่มมากขึ้น ซึ่งคาดว่าอาจเป็นเพราะโซเดียมและโปแตสเซียมจะค่อยๆ สมดุลระหว่าง red cell membrane ที่อุณหภูมิต่ำ ทำให้สูญเสีย osmotic gra-

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณส่วนประกอบต่างๆ ในน้ำยา Additive Solution[4,9]

Component	BAGPM	SAG	SAGM	AS-1 (Adsol®)	AS-3 (Nutricel®)	AS-5 (Optisol®)
Bicarbonate	115.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
NaCl	0.00	150.00	150.00	154.00	70.00	150.00
Phosphate	1.00	0.00	0.00	0.00	23.00	0.00
Adenine	1.00	1.25	1.25	2.00	2.22	2.22
Glucose	55.00	45.00	45.00	111.00	55.50	45.40
Mannitol	27.50	0.00	30.00	41.20	0.00	45.40

หมายเหตุ: ความเข้มข้น เป็น mM

dient และ osmotic pressure ของ hemoglobin ภายในเซลล์ ขาดความสมดุลของ plasma protein ทำให้เซลล์บวม เกิด hemolysis และเพื่อเพิ่ม osmotic activity ของ albumin จึงมีการเติม mannitol เข้าใน BAGPM ทำให้ลดการ hemolysis ได้ อย่างไรก็ดี จากการผลิตที่ยุ่งยาก จึงยังไม่มีการผลิตออกจำหน่าย

Saline - Adenine - Glucose (SAG)

เริ่มมีการทดลองเมื่อปี ค.ศ. 1978 SAG เป็น additive solution ที่ง่ายและสามารถรักษา viability ได้ 83% หลังการเก็บ 35 วัน แต่พบว่ามี hemolysis สูง ซึ่งอาจเป็นเพราะไม่มีการต้านปฏิกิริยาของ leukocyte proteases

Saline - Adenine - Glucose - Mannitol (SAGM)

SAGM เป็นน้ำยาซึ่งปรับปรุงมาจาก SAG มีการใช้กันมากในยุโรป มีการศึกษาจากหลายแห่ง พบว่าภายหลังการเก็บ 42 วัน ค่าเฉลี่ย viability ของเม็ดโลหิตแดงเป็น 73.3, 77.4 และ 85.3% ภายหลังการให้โลหิต 24 ชั่วโมง ในระหว่างการเก็บรักษา รูปร่างเซลล์เปลี่ยนแปลงค่อนข้างน้อยกว่าการเก็บใน CPD

Adsol (AS-1)

Adsol มีสูตรใกล้เคียงกับ SAGM ซึ่งมีการศึกษาว่าเป็น additive solution ที่น่าพอใจ จะคงรักษา viability แม้จะเก็บโลหิตระยะเวลานาน มี viability 76% หลังจากเก็บนาน 49 วัน viability 72% หลังการเก็บ 56 วัน

Nutricel (AS-3) และ Optisol (AS-5)

มีการเปลี่ยนแปลงสูตร AS-1 AS-3 AS-5 สามารถเก็บเม็ดโลหิตแดงได้นาน 42 วันที่ 1-6°C[4]

Metabolism & Catabolism

ในระหว่างการเก็บรักษา RBC ที่ 4°C ระดับพลังงานภายในเซลล์จะลดลง ทำให้ ATP ลดลง adenosine diphosphate (ADP) และ adenosine monophosphate (AMP) เพิ่มขึ้น AMP จะ deaminated และ dephosphorylated ได้เป็น hypoxanthine ซึ่งไม่สามารถ resynthesis โดย RBC ไปเป็น adenine nucleotide แหล่งพลังงาน ATP อาจได้จากการแตกตัวของ glucose ไปเป็น lactic acid โดย glycolytic pathway เกิด 2,3-DPG, ATP และ nicotinamide adenine dinucleotide reduced-form (NADH) และหากในน้ำยาเก็บโลหิตมี adenine อยู่ด้วย adenine จะรวมกับ PRPP เกิดเป็น AMP ได้ โดยผ่านทาง "salvage pathway" โดยใช้เอนไซม์ APRT (adenine phosphoribosyl transferase) ด้วยวิธีนี้ปริมาณ adenine nucleotide จะคงระดับได้หลายสัปดาห์ถึงแม้ ATP จะลดลง

Adenine + PRPP ⟶ AMP + PPi

AMP = adenosine 5' - monophosphate
PRPP = 5 - phosphoribosyl - 1 - pyrophosphate
PPi = inorganic pyrophosphate

AMP ที่เกิดจากปฏิกิริยา จะเปลี่ยนแปลง ATP โดย metabolism ของเม็ดโลหิตแดง เอนไซม์ adenylate kinase จะกระตุ้นเปลี่ยน r - phosphate ของ ATP ต่อ AMP เกิด 2 โมเลกุลของ ADP

AMP + ATP ⟶ 2 ADP

ADP ที่เกิดจะรวมใน ADP pool ของ erythrocyte ซึ่งจะ phosphorylated ไปเป็น ATP ใน phosphoglycerate kinase หรือ pyruvate kinase แต่เมื่อมี glycolysis ส่วนของ adenine ที่ไม่ได้ถูกนำไปใช้จะสลายโดย xanthine oxidase ได้เป็น 8 - hydroxy-adenine และเปลี่ยนต่อเป็น 2,8-dihydroxyadenine (2,8 - DOA) ซึ่งอาจตกตะกอนเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้ ส่วนของ adenine ในรูปของ AMP และ adenosine จะมีการตัดกลุ่มอะมิโนออก ได้เป็น hypoxanthineซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น xanthine และ กรดยูริค ด้วยเอนไซม์ xanthine oxidase ได้เป็นกรดยูริค (รูปที่ 2) ในคนปกติจะมีการขับถ่ายกรดยูริคออกทางปัสสาวะ เมื่อกรดยูริคหรือเกลือยูเรต ซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อย มีปริมาณสูงผิดปกติจะไปตกผลึกตามเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ที่ข้อ กระดูกอ่อน และไต เป็นต้น อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพที่เรียกว่าโรคเกาท์ (gout) โดยจะมีอาการข้ออักเสบ ไตเสื่อมสมรรถภาพ หรือมีนิ่วยูเรตเกิดขึ้นในทางเดินปัสสาวะ[4,10-12,14,15] ดังนั้นถ้าต้องให้โลหิตที่เก็บใน adenine กับคนไข้ ต้องมีข้อควรระวังถึงปริมาณโลหิตไม่ควรเกิน 60 ยูนิตเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว

การใช้ adenine ในสูตรของ CPD ในตอนแรกเริ่มใช้ adenine 0.5 mM ต่อมาได้มีการศึกษาและปรับลด adenine ลงครึ่งหนึ่ง คือ 0.25 mM ซึ่งยังคงให้ผลดีในการคงระดับ ATP ของ RBC ทั้งนี้เพื่อลดอัตราเสี่ยง renal toxicity ของ 2,8-DOA ซึ่งเป็นหนึ่งในสารที่เกิดจาก metabolism ของ adenine อีกประการหนึ่งการลดจำนวน adenine ในน้ำยาลง จะทำให้การลด 2,3-DPG ช้าลง ทำให้ลด oxygen affinity ของ hemoglobin ให้คงต่ำไว้ได้นาน[16]

มีการศึกษาถึง metabolism, catabolism ของ adenine และการละลายของ 2,8-DOA ใน urine ซึ่งเกี่ยวข้องกับ toxicity ของการใช้ adenine ดังนี้

ค.ศ. 1977 G. R. Bartlett[14] ศึกษา metabolism ของ adenine ในคน โดยให้ adenine intravenous 10 mg/kg (เท่ากับประมาณ 28 เท่าของ adenine ในน้ำยาเก็บโลหิต 1 ถุง) พบว่าจะหายไปจากโลหิตอย่างรวดเร็ว และค่อยๆ สลายไป adenine ที่ให้เข้าไปจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ adenine ที่ไม่เปลี่ยนแปลง 8-hydroxyadenine 2,8-DOA และกรดยูริค การขับออกจะคงอยู่ถึง 3 เดือน

Peck และคณะ[18] ศึกษาการเพิ่มการละลายของ 2,8-DOA ในปัสสาวะของคน ในปัสสาวะจะเกิด supersaturated ด้วย 2,8-DOA *in vitro* ได้ประมาณ 10 เท่าจากค่า solubility ปกติ และศึกษา *in vivo* พบว่าผู้ป่วยได้รับ adenine โดยวิธีรับประทาน จะมีปริมาณการละลาย 2,8-DOA ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (96.0 mg/L) ประมาณ 60 เท่า ของการละลายในน้ำ ทำให้ประมาณได้ว่าการตกตะกอน 2,8-DOA ในไตน่าจะเกิดจากการที่มี adenine ในปริมาณที่สูงมากขึ้นด้วย

Adenine experience, Toxicity and Clinical evaluation

ค.ศ. 1974 Ness และ Pennington[10] รวบรวมการศึกษาถึงการเก็บโลหิตใน ACD เทียบกับ ACD-Adenine การแยกส่วนประกอบของโลหิต ไม่พบการเปลี่ยนแปลงและความแตกต่างของ plasma clotting factors, yield และคุณสมบัติของ cryoprecipitate, platelet function และ platelet viability การทำ fractionation โดยวิธี standard cold ethanol จาก plasma พบว่า plasma protein (albumin, immune

serum globulin และ fibrinogen) ที่เตรียมได้มีความคงตัว ความบริสุทธิ์ ความแรง (potency) ความปลอดภัย และคุณภาพไม่แตกต่างกัน ไม่พบ viruses และเชื้ออื่นใน protein fractionation คุณสมบัติ physical - chemical ของ hemoglobin หรือปริมาณของ minor hemoglobin ไม่เปลี่ยนแปลง และเมื่อให้โลหิตชนิด ACD-adenine แก่ผู้ป่วย ไม่พบผลที่เป็นอันตรายต่อ cardiovascular, respiratory, central nervous system, blood coagulation factor และ fibrinolysin system ไม่พบการเพิ่ม plasma hemoglobin ที่ผิดปกติ หรือการกด serum haptoglobin ไม่พบ untoward reaction ไม่พบผู้ป่วยที่เป็นเกาท์ และโรคที่เกี่ยวกับตับ และไต

ค.ศ. 1977 Messeter และคณะ[19] ศึกษา *in vitro* ของการเก็บโลหิตใน CPDA-1 และ ACD-Adenine ที่การเก็บ 0-42 วัน ค่า potassium และ hemoglobin ใน plasma ไม่แตกต่างกัน

ค.ศ. 1977 Warner[17] รวบรวมการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวกับ toxicology ของ adenine ที่ใช้ในการเก็บโลหิต พบว่าการให้ adenine ทาง intravenous ผลทาง pharmacology จะเหมือนกันในคนและสัตว์ species ต่างๆ toxicologic effect เดียวที่พบจาก adenine คือ การเกิด 2,8-DOA ตกตะกอนใน kidney tubules การเกิด 2,8-DOA ตกใน kidney ไม่ได้เป็นโรคเรื้อรัง เมื่อหยุดการให้ adenine การทำงานของ tubular ยังคงทำได้ดีปกติ ปริมาณของ adenine ที่ทำให้เกิด toxic ในคนจะสูงมาก การใช้โลหิตจำนวนมาก ซึ่งมีปริมาณ adenine เพียงเล็กน้อย ไม่มีผลแต่อย่างใด การเปลี่ยน adenine ไปเป็น non toxic metabolite จะลดความรุนแรง ถึงแม้จะเก็บนานมากขึ้น และถึงแม้จะใช้ fresh adenine blood ใน exchange transfusion ใน neonates ไม่พบ toxic แต่อย่างใด Shields และคณะ ศึกษาพบว่าเมื่อให้ 14 ยูนิต ของ ACD -adenine whole blood แก่ผู้ป่วย toxicity เดียวที่พบเป็นเพราะ citrate ใน anticoagulant ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียม ฟอสฟอรัส กรดยูริค ยูเรียไนโตรเจน bilirubin หรือ SGOT ใน serum จำนวน platelet, bleeding time, one stage prothrombin time, partial thromboplastin time, hematocrit, จำนวน leukocyte, blood smear, urine protein และการตรวจสอบ urine ด้วยกล้องจุลทรรศน์ยังคงปกติ Roth และคณะ ศึกษาโดยให้ adenine ใน normal saline ทาง intravenous ขนาด 10 มก./กก. ในคนปกติ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใน renal function ไม่พบความผิดปกติของ hemogram blood chemistry และ liver function test Westman ศึกษาการให้ massive transfusion ของโลหิตชนิดน้ำยา ACD เทียบกับ ACD-Adenine ในผู้ป่วย open heart surgery ไม่พบผลของ adenine ต่อ serum creatinine และพบว่าคนสามารถจะรับปริมาณ adenine 15 มก./กก. โดยไม่เกิด crystal ที่ kidney tubules

ค.ศ. 1974 Kreuger และคณะ[6,17] ศึกษา ถึง transfusion reaction เมื่อให้กับผู้ป่วย ผู้ป่วย 820 คน รับ 3,238 ยูนิต CPDA-1 blood ผู้ป่วย 761 คน รับ 2,807 ยูนิต ของ ACD blood เป็นกลุ่ม control โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จะมีชนิดโรค และ indication ของการให้โลหิตไม่ต่างกัน พบ transfusion reaction ในกลุ่ม CPDA-1 3.5% ในกลุ่ม control 4.1% และไม่พบความแตกต่างที่สำคัญของ transfusion reaction ของทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ยังศึกษาใน infant ที่พบ hemolytic disease of the newborn จำนวน 4 ราย ได้รับการ exchange transfusion ด้วย fresh packed cell จากโลหิตที่มี adenine 2 ครั้ง พบว่าการทำงานของระบบไต และปริมาณปัสสาวะยังคงอยู่ในระดับปกติ และได้ศึกษาเพิ่มเติมแบบ retrospective ในเด็ก 110 คน ยังยืนยันว่าไม่พบการเสื่อมของไตในระยะเวลา 5 ปีหลังจาก exchange transfusion ด้วยโลหิตที่มี adenine

Liver grafts: ใน liver transplantation มักต้องใช้

โลหิตจำนวนมากเพื่อรักษาสภาพ hemostatic ปริมาณการใช้โลหิตขึ้นกับความรุนแรงของโรค preoperative coagulation defect และการสูญเสียโลหิตระหว่างผ่าตัด ปี ค.ศ. 1987 มีการศึกษาถึงปริมาณโลหิตเฉลี่ยที่ใช้ใน liver transplant 170 ถึง 200 ยูนิตต่อผู้ป่วย 1 ราย ปัจจุบันพบว่าโลหิตที่ใช้ลดลง ผู้ป่วย transplant 100 ราย ใช้ RBC ในการผ่าตัดเฉลี่ย 12.6 ยูนิตต่อราย ซึ่งอาจเป็นเพราะ intraoperative cell salvage และการใช้โลหิตที่เก็บรักษา RBC ด้วย AS-1[12]

Exchange transfusion ในเด็กแรกเกิด มีข้อควรระมัดระวังจาก toxicity ของ adenine หากใช้ fresh blood unit ที่มี adenine เนื่องจากหลังจากการเจาะเก็บโลหิต free adenine ใน anticoagulant จะสมดุลระหว่าง RBC และ plasma ทันที แล้วจะค่อยๆ metabolize เป็นสารประกอบอื่น ตลอดระยะเวลาการเก็บโลหิต ดังนั้น fresh blood unit จะมี free adenine ระดับสูง[17]

Technical Manual ของ American Association of Blood Banks กล่าวถึง transfusion ในเด็กส่วนใหญ่จะใช้โลหิตที่เก็บในน้ำยา CPDA-1 สำหรับ exchange transfusion ในเด็ก และสำหรับการเลือกใช้ blood component เพื่อให้เกิดความปลอดภัยและได้ผลดี component ที่ใช้มากที่สุดคือ RBC ใน CPDA-1 ซึ่งอาจให้เดี่ยว หรือให้กับ 5% albumin หรือให้กับ fresh frozen plasma ถ้าต้องการ coagulation factor[9]

Other use

มีการใช้ adenine และ derivatives ของ adenine ในงานอื่นๆ[2] เช่น การตรวจทางจุลชีววิทยาของ niacin การศึกษาวิจัยทางด้านพันธุกรรม ใช้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อไวรัส ใช้เป็นยารักษาโรคมะเร็ง

Antiviral agents[20]:

- Vidarabine (Adenine arabinoside, 9-β-D-ribofuranosyladenine, Ara-A) เป็น antiviral agents มีคุณสมบัติต่อต้าน herpesviruses, poxviruses, rhabdoviruses, hepadenaviruses, และ RNA tumor viruses บางชนิด

Antimetabolites:

- Fludarabine phosphate[20] เป็น fluorinated nucleotide analog ของ antiviral vidarabine ใช้ใน antineoplastic therapy รักษา chronic lymphocytic leukemia

ในปัจจุบันถือว่า CPDA-1 เป็น anticoagulant ที่ดีที่สุดในการเก็บ whole blood โดยสามารถเก็บโลหิตได้ 35 วัน และในส่วนของการเก็บ PRC ซึ่งในขณะนี้จะนิยมการ resuspended ใน additive solution ซึ่งจะมี adenine เป็นส่วนประกอบสำคัญอยู่ด้วย ด้านความปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วย เนื่องจาก adenine จะเปลี่ยนไปเป็น 2,8-DOA ซึ่งละลายได้น้อยในปัสสาวะ อาจทำให้เกิดการตกตะกอนในไต แต่ได้มีการศึกษาถึงการเกิด toxic กับผู้ป่วย พบว่าการเกิด toxic จะเกิดเมื่อให้ adenine ในปริมาณสูงมาก การใช้ CPDA-1 ช่วยเพิ่มอายุการเก็บโลหิตที่ถือว่าปลอดภัย ง่าย และไม่แพง รวมถึงปลอดภัยสำหรับการใช้ในเด็กด้วย[5,9,10]

เอกสารอ้างอิง

1. *Bartlett GR. Adenine: Chemistry, Analytical Methods, Sources, Purity, and Specifications. Transfusion 1977; 17:333-8.*
2. *Windholz M, ed. The Merck Index. 10th ed. NJ: Merck and CO., 1983:23.*
3. *Oberman HA. Anticoagulation and preservation of stored blood [editorial]. Transfusion 2000:40.*
4. *Beutler E. Erythrocyte Metabolism and Its Relation to the Liquid Preservation of Blood. Sohmer PR. Transfusion Therapy in Surgery. In: Petz LD, Swisher SN, eds. Clinical Practice of Transfusion Medicine. 2nd ed. The United States of America: Churchill Livingstone Inc., 1989:284-9,375-6.*
5. *Mollison PL, ed. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10th ed. Great Britain: The Bath Press,*

1997:278-97.

6. Kreuger A, Akerblom 0, Högman CF. A Clinical Evaluation of Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenine Blood. Vox Sang 1975;29:81-9.
7. Callahan KS. Blood, Fluids, Electrolytes and Hematologic Drugs. In: Gennaro AR, ed. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19th ed. Pennsylvania: MACK Publishing Company, 1995:921.
8. Simon ER. Adenine in Blood Banking. Transfusion 1977;17:317-25.
9. Vengelen - Tyler V, ed. American Association of Blood Banks: Technical Manual. 12th ed. The United States of America, 1996:135-7, 488-94.
10. Ness PM, Pennington RM. The National Blood Resource Program Adenine Experience. Transfusion 1974;14:530-7.
11. Roth GJ, Moore GL, Kline WE, Poskitt TR. The Renal Effect of Intravenous Adenine in Humans. Transfusion 1975;15:116-23.
12. Beutler E. Energy metabolism and maintenance of erythrocytes. Beutler E, Masouredis SP. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: Beutler E, Lichtman MA, Celler BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. 5th ed. The United States of America: McGraw-Hill Inc, 1995:394-405, 1622-35.
13. Shields CE. Comparison Studies of Whole Blood Stored in ACD and CPD and with Adenine. Transfusion 1968;8:1-8.
14. Bartlett GR. Metabolism by Man of Intravenously Administered Adenine. Transfusion 1977;17:367-25.
15. เนตรนภิส ธีระวัลย์ชัย. ชีวโมเลกุล. รัชนีกร กัลล์ประวิทย์. เมตบอลิสมของนิวคลีโอไทด์. ใน: นีโลบล เนื่องตัน, บรรณาธิการ. ชีวเคมี 1. พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพ: บริษัท ธรรมสาร จำกัด, 2542:46-105, 387-413.
16. Zuck TF, Bensinger TA, Peck CC, Chillar RK, Beutler E, Button LN, et al. The in vivo survival of red blood cells stored in modified CPD with Adenine: Report of a Multi-Institutional Cooperative Effort. Transfusion 1977;17:374-82.
17. Warner WL. Toxicology and Pharmacology of Adenine in Animals and Man. Transfusion 1977;17:326-31.
18. Peck CC, Bailey FJ, Moore GL. Enhanced Solubility of 2,8 Dihydroxyadenine (DOA) in Human Urine. Transfusion 1977;17:383-90.
19. Messeter L, Ugander L, Monti M, Lundh B, Löw B. CPD-Adenine as a Blood Preservative-Studies in vitro and in vivo. Transfusion 1977;17:210-7.
20. Hayden FG. Antimicrobial Agents: Antiviral Agents. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Antineoplastic Agents. In: Molinoff PB, Ruddon RW, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of the Therapeutics. 9th ed. The United States of America: McGraw-Hill Inc, 1996:1191-224, 1233-88.

อารัตี วิรตีปาปา มชฺชปานา จ สญฺญโม
อปฺปมาโท จ ธมฺเมสุ เอตมฺมงฺคลมุตฺตมํ

ความงดประพฤติบาป อกุศลบ่ให้มี
สำรวยวรินทรีย์ และสุราบ่เมามล
ความไม่ประมาทในพหธรรมะโกศล
ข้อนี้แหละมงคล อดิเรกอุดมดี