

บทบรรณาธิการ

อนุมูลอิสระและโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

อิศรางค์ นุชประยูร

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมที่มีการสร้างโปรตีนโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งน้อยกว่าปกติ จึงทำให้เกิดการเสียสมดุลของปริมาณแอลฟาโกลบิน และเบต้าโกลบิน โรคโลหิตจางชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย เกิดจากการสร้างเบต้าโกลบินลดน้อยลง ทำให้มีแอลฟาโกลบินอิสระหลงเหลืออยู่ในเม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบินซึ่งประกอบด้วยโปรตีนโกลบิน ฮีม และธาตุเหล็กจับอยู่ด้วยกันนั้น หากไม่สามารถจับเป็น tetramer แล้วย่อมทำให้ธาตุเหล็ก (ferrous ion) หลุดออกเป็นอิสระได้ง่าย (free iron) มีโอกาสสัมผัสกับส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดง เกิดการออกซิเดชันของโปรตีน ดีเอ็นเอ และไขมัน (lipid peroxidation) ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง จึงทำให้เม็ดเลือดแดงเสื่อมอย่างรวดเร็ว แม้จะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น แต่เม็ดเลือดแดงเหล่านั้นส่วนใหญ่ตายเสียตั้งแต่ยังอยู่ในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) ส่วนเม็ดเลือดแดงที่อยู่ในกระแสเลือดก็จะมีอายุสั้น (shortened red cell survival)

สารอนุมูลอิสระ ได้แก่ สารประกอบออกซิเจนที่มีคุณสมบัติในการถ่ายเทอิเล็กตรอน เรียกว่า reactive oxygen species (ROS) ซึ่งได้แก่ hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($OH\bullet$), superoxide radical ($O_2\bullet$), hydroperoxyl radical ($HO_2\bullet$) สารเหล่านี้ไม่เสถียรจะถ่ายเทอิเล็กตรอนให้แก่ ลิพิด โปรตีน และดีเอ็นเอ อย่างรวดเร็วทำให้ส่วนประกอบของเซลล์เสื่อมสภาพ (denaturation) ดีเอ็นเอฉีกขาด (DNA

strand break) โปรตีนที่มีมากในเม็ดเลือดแดงคือฮีโมโกลบิน ในสภาพที่มี ROS จำนวนมากนั้น ฮีโมโกลบินที่ถูกออกซิไดซ์ จะกลายเป็น Methemoglobin ไม่สามารถนำออกซิเจนได้ ก่อให้เกิดสภาพที่เรียกว่า hemichromes ซึ่งตกตะกอนเป็น inclusion bodies เกาะอยู่บนผิวของเม็ดเลือดแดง ธาตุเหล็กที่สัมผัสกับไขมันซึ่งเป็นส่วนประกอบของผิวเม็ดเลือดแดงสามารถทำการออกซิไดซ์กรดไขมัน เรียกว่า lipid peroxidation

ในร่างกายมีระบบต้านออกซิเดชันหลายประการ คือปฏิกิริยาเคมีที่ให้โปรตอน (H^+) หรือปฏิกิริยารีดักชัน ทำให้สามารถกำจัดพิษของอนุมูลอิสระ ปฏิกิริยาที่สำคัญด้านแรกคือ กลูตาไธโอน (Glutathione) ซึ่งสามารถอยู่ในภาวะ reduced form (GSH) สามารถให้โปรตอนแก่สารอนุมูลอิสระกลายเป็นน้ำ ในขณะที่โมเลกุลของกลูตาไธโอนกลายเป็น oxidized form (GSSG) ได้โดยไม่เสียรูป ในด้านที่สอง เอนไซม์ Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ในเม็ดเลือดแดง จะสามารถผลิต NADPH จากกลูโคส NADPH ทำให้กลูตาไธโอนกลายเป็น reduced form ได้อีกครั้งหนึ่ง ดังนั้นเม็ดเลือดแดงปกติจึงสามารถคงสภาพได้เป็นระยะเวลาหนึ่ง

เอนไซม์ที่มีหน้าที่ในการกำจัด ROS ที่สำคัญได้แก่ เอนไซม์ superoxide dismutase ซึ่งทำให้ superoxide radical ($O_2\bullet$) กลายเป็น H_2O_2 ซึ่งเอนไซม์ catalase จะทำให้ H_2O_2 กลายเป็นออกซิเจนและน้ำ (H_2O+O_2) นอกจากนี้เอนไซม์ glutathione peroxidase (GPx) มี

บทบาทในการเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของ GSH ส่วน glutathione reductase เร่งปฏิกิริยาที่ใช้ NADPH เพื่อนำกลูตาไธโอนกลับเป็นแบบ GSH อีกครั้งหนึ่ง

สารอาหารธรรมชาติที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระสามารถช่วยลดปฏิกิริยาออกซิเดชันลงได้ วิตามินอีสามารถให้โปรตอนแก่กลูตาไธโอนได้โดยตรง และละลายในไขมันจึงสามารถต้าน lipid peroxidation ของผนังเม็ดเลือดแดง เบต้าแคโรทีน (วิตามินเอ) มีคุณสมบัติในการรับอิเล็กตรอนจาก ROS การรับประทานอาหารที่มีสารอนุมูลอิสระเป็นจำนวนมากอาจช่วยลดภาวะออกซิเดชัน (oxidative stress) ในร่างกายลงได้ และเชื่อว่าน่าจะชะลอความเสื่อมของเซลล์ แต่ประโยชน์ของการลดภาวะออกซิเดชันนี้ยังต้องการพิสูจน์อย่างเป็นทางการ

นอกจากวิตามินเอ และอี แล้ว ยังพบว่ามีสารประกอบธรรมชาติหลายชนิดในพืช ที่มีคุณสมบัติเป็น antioxidants ได้แก่สารประเภท flavonoids เช่น curcuminoids, quercetin เป็นต้น สารเหล่านี้มีคุณสมบัติต้านออกซิเจนที่แรงกว่าวิตามินอีมาก ในปัจจุบันจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษผลของการให้สารธรรมชาติเหล่านี้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ซึ่งจำเป็นต้องมีวิธีประเมินภาวะออกซิเดชันในผู้ป่วยที่ดี

การวัดระดับความรุนแรงของภาวะออกซิเดชันนั้น ไม่สามารถวัดได้โดยตรงเนื่องจาก ROS เป็นสารที่ไม่เสถียร ดังนั้นจึงมักต้องวัดผลของออกซิเดชันต่อโมเลกุลภายในเซลล์ หรือวัดระดับการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นเพื่อตอบสนองต่อออกซิเดชัน หรือปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระที่ลดลงเนื่องจากใช้หมดไป เป็นต้น

การวัดผลของออกซิเดชันต่อสารประเภทไขมัน (lipid peroxidation) นิยมวัดโดยการทำปฏิกิริยากับ thio-barbituric acid (TBA) แล้ววัดปริมาณสาร malonaldehyde (MDA) adducts ที่เกิดขึ้น หากค่า MDA สูงแสดงว่ามีภาวะ lipid peroxidation เกิดขึ้นมากในเซลล์ ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีปริมาณ MDA

สูงกว่าปกติทั้งในเม็ดเลือดแดง ซีรัม¹⁴ และในพลาสมา low-density lipoprotein (LDL)⁵ นอกจากนี้ ผลของออกซิเดชันที่ทำให้เกิด conjugated diene ก็เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁴ โดยเฉพาะในส่วนของพลาสมา LDL⁶ ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงมีระดับ MDA สูงกว่าชนิดปานกลาง (thalassemia intermedia) และมีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กอิสระ (NTBI)¹

การวัดการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระในผู้ป่วยธาลัสซีเมียพบว่า มีการทำงานของ Glutathione peroxidase สูงขึ้น^{3,7} การทำงานของ SOD สูงขึ้น³ กว่าคนปกติ ปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียต่ำกว่าปกติ^{4,8} พบว่าระดับ vitamin E ลดลง 43.8%, ubiquinol ลดลง 62.5%, ubiquinone (Co-enzyme Q10) ลดลง 35.1%, plasma concentrations of vitamin A ลดลง 35.9%, beta-carotene ลดลง 31.1%, lycopene ลดลง 63.7%, vitamin C ลดลง 23.1% กว่าคนปกติ เชื่อว่าเป็นผลการภาวะออกซิเดชันที่สูงขึ้นทำให้สารต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้ถูกใช้หมดไป

รายงานวิธีการวัดระดับออกซิเดชันโดย พรวิริย์ ลำเจียกเทศ และคณะในวารสารฉบับนี้ จึงมีประโยชน์สำหรับการวิจัยต้านอนุมูลอิสระ และออกซิเดชันในธาลัสซีเมียต่อไปในอนาคต เนื่องจากเป็นวิธีการที่ทำได้โดยใช้เลือดน้อยกว่าวิธีอื่น จึงอาจใช้เป็นวิธีการประเมินผลของการให้สารอนุมูลอิสระในผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้สะดวกยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD. Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl 1):55-60.
2. Kalpravidh RW, Wichit A, Siritanaratkul N, Fuchreon S, Phisalaphong C, Kraissintu K. The antioxidant effect of curcumin in patients with beta-thalassemia hemoglobin E manuscript in preparation. 2003.

3. Meral A, Tuncel P, Surmen-Gur E, Ozbek R, Ozturk E, Gunay U. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17: 687-93.
4. De Luca C, Filosa A, Grandinetti M, Maggio F, Lamba M, Passi S. Blood antioxidant status and urinary levels of catecholamine metabolites in beta-thalassemia. *Free Radic Res.* 1999;30:453-62.
5. Tesoriere L, D'Arpa D, Butera D, Allegra M, Renda D, Maggio A, Bongiorno A, Livrea MA. Oral supplements of vitamin E improve measures of oxidative stress in plasma and reduce oxidative damage to LDL and erythrocytes in beta-thalassemia intermedia patients. *Free Radic Res* 2001;34:529-40.
6. Livrea MA, Tesoriere L, Maggio A, D'Arpa D, Pintaudi AM, Pedone E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenetic risk in beta-thalassemia. *Blood* 1998;92:3936-42.
7. Suthutvoravut U, Hathirat P, Sirichakwai P, Sasanakul W, Tassaneeyakul A, Feungpean B. Vitamin E status, glutathione peroxidase activity and the effect of vitamin E supplementation in children with thalassemia. *J Med Assoc Thai* 1993;76(Suppl 2):146-52.
8. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, D'Arpa D, D'Anna R, Bongiorno A. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996;88:3608-14.

ศศิธรรวมข่าวกำจัดจุดอ่อน

อย่าประมาท อย่าขาดสติ

อย่าตำหนิผู้อื่น อย่ามัวตั้งตน

อย่าช้าวิบัติ

พระครูปริยัติปัญญาคุณ
วัดโสมนัส อ.ต่านชัย จ.เลย