

ย่อวารสาร

น้ำช่วยป้องกันการเป็นลมได้

จากวารสาร American Heart Association กันยายน 2002

การประชุมเรื่องความดันโลหิตสูงที่สมาคมโรคหัวใจในสหรัฐอเมริกา จัดขึ้นเป็นครั้งที่ 56 นั้นมีรายงาน 2 ฉบับ ที่กล่าวถึงเรื่องของการ ดื่มน้ำประมาณ 16 oz. จะมีผลช่วยป้องกันการเป็นลมจากการยืน นานๆ หรือการบริจาโคโลหิตได้

รายงานฉบับแรกเป็นของ Dr. Christoph Schroeder แห่งมหาวิทยาลัย Humboldt กรุงเบอร์ลิน ประเทศเยอรมัน กล่าวว่าการ ดื่มน้ำจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยืนนานๆ ในอากาศที่ร้อนอบอ้าว ได้ และยังช่วยป้องกันการเป็นลมได้ และอีกฉบับเป็นของ Dr. David Robertson professor of medicine, pharmacology and neurology at Vanderbilt University School of Medicine in Nashville, Tenn. ที่กล่าวว่าผู้บริจาโคโลหิตที่มีอาการเป็นลม ประมาณ 150,000 คนต่อปี ไม่กล้าที่จะกลับมาบริจาโคโลหิตอีก แต่การดื่มน้ำจะช่วยป้องกันการเป็นลมได้

ทั้งสองทีมทำการทดลองในแนวทางคล้ายๆ กัน คือการใช้เตียง กระดก (tilt-table testing) โดยจัดให้ผู้ถูกทดสอบนอนในเตียง ที่อยู่ในแนวราบ จากนั้นปรับเตียงให้อยู่ในแนวเอียง 60 องศา ให้ศีรษะอยู่ด้านบน การทดลองคัดเลือกอาสาสมัครที่มีสุขภาพ ดี และไม่เคยมีประวัติการเป็นลมมาก่อน โดยทำการทดลองที่ Vanderbilt University

การทดลองใช้วิธี Crossover study คือสุ่มตัวอย่างมา 2 กลุ่ม และทำการทดสอบ 2 ครั้ง วันแรกจะสุ่มให้กลุ่มหนึ่งดื่มน้ำ อีก

กลุ่มไม่ได้ดื่มน้ำ วันที่สองทำการสลับกลุ่มกัน และในการทดลอง จะมีการบันทึกความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจตั้งแต่เริ่ม จนผู้ถูกทดสอบมีอาการหน้ามืดจึงจะยุติการทดลอง

ผลการทดลองของ Dr. Robertson จัดให้ผู้ทดลองได้ดื่มน้ำ 16 oz. เป็นเวลา 5 นาที ก่อนกระดกเตียง พบว่าผู้ที่ไม่ดื่มน้ำ 10 คน จาก 22 คน มีอัตราการเต้นของหัวใจผิดปกติและความดัน โลหิตลดลง ส่วนผู้ที่ดื่มน้ำพบเพียง 1 คนเท่านั้น ผู้ที่ดื่มน้ำทน ได้นานเฉลี่ย 40.9 นาที และไม่ดื่มน้ำทนได้นานเฉลี่ย 33 นาที

การทดลองของ Dr. Schroeder พบว่า หญิง 9 คนและชาย 5 คนที่ดื่มน้ำ 16 oz. ก่อนกระดกเตียง 15 นาที สามารถทนต่อ การกระดกเตียงนานขึ้นเป็นเวลา 5 นาที เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ดื่มน้ำ น้ำจึงเป็นตัวช่วยให้หัวใจเต้นช้าลงในขณะที่นอนลง แต่เพิ่มความแรง และอัตราการไหลเวียนของโลหิตในร่างกายทั้งในท่านอนและท่านยืน

การศึกษาของ Schroeder มี lower-body negative pressure เข้ามาเกี่ยวข้อง ทำให้เวลาของผู้ที่ดื่มน้ำทนได้ไม่มาก เท่าของ Vanderbilt

วลาพร พัฒนพงศ์ศักดิ์

ฝ่ายเจาะเก็บโลหิต

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ย่อวารสาร

Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation

Luca Vago, Serena Kimi Perna, Monica Zanussi, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:478-88.

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ซึ่งมีเพียง HLA haplotype เดียวเหมือนกับผู้รับ เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ทำให้มีโอกาสหายขาดได้ ส่วนการทำ donor T-cell infusion ก็ช่วยให้มี immune reconstitution หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเร็วขึ้น รวมทั้งยังสามารถควบคุมโรคได้จาก graft-versus-leukemia effect อย่างไรก็ดีตามยังพบว่ามีโรคกลับเป็นซ้ำได้ โดยที่กลไกการเกิดเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน จากการศึกษาใน solid tumors พบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ HLA ได้บ่อย^{1,2} ในขณะที่มะเร็งทางโลหิตวิทยาพบการเปลี่ยนแปลงของ HLA ได้น้อยมาก³

การศึกษานี้จะแสดงให้เห็นว่ามีการสูญเสีย mismatched HLA haplotype ซึ่งเป็นเป้าหมายของ donor T cells เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor

ระเบียบวิธีวิจัย

ได้เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา 43 ราย ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ถึง 2007 และมี immune reconstitution (absolute CD3+ cell count มากกว่า 100/mm³) หลังจากทำ donor T-cell infusion ผู้ป่วยเป็น acute myeloid leukemia 36 รายและ high-risk myelodysplastic syndrome 7 ราย หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจะได้รับการตรวจ chimerism โดยวิธี short-tandem-repeat (STR) amplification และวิธี HLA typing, การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยใช้วิธี HLA typing, microsatellite mapping และ single-nucleotide-polymorphism (SNP) arrays และทำการศึกษา in vitro graft-versus-leukemia effect โดยใช้ mixed lymphocyte cultures

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วย 17 รายซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor และ donor T-cell infusions ทุกรายเป็นมะเร็งซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากการศึกษาโดยวิธี STR chimerism ในจำนวนนี้ 5 รายกลับไม่พบ HLA alleles

ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วยจากการตรวจ HLA typing

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีการเปลี่ยนแปลงของ HLA พบว่าเมื่อทำการตรวจมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่กลับเป็นซ้ำ มีเพียง HLA alleles ซึ่งเหมือนกันทั้งผู้ให้และผู้รับ โดยที่ไม่มี HLA alleles ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วย กล่าวคือมี loss of heterozygosity เกิดขึ้น และเมื่อทำการศึกษาคopy-number variations ต่อ พบว่าไม่มีการขาดหายไปของขาลิ้นของโครโมโซม 6 ดังนั้นสรุปว่าการสูญเสีย HLA haplotype เกิดจาก acquired uniparental disomy ของขาลิ้นของโครโมโซม 6

การศึกษา in vitro graft-versus-leukemia effect พบว่าเมื่อนำ T cells จากผู้บริจาคและผู้ป่วยหลังจากทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมาทำเพาะเลี้ยงร่วมกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่เข้าพบว่าไม่มีการตอบสนองต่อการเกิด cytotoxicity การหลั่ง interferon- γ และการเพิ่มปริมาณของเซลล์ แต่ถ้ามาเพาะเลี้ยงร่วมกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนวินิจัยพบว่ามี การตอบสนองเกิดขึ้น และเมื่อนำ T cells จากคนปกติซึ่งมี HLA ไม่ตรงกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่เข้ามาเพาะเลี้ยงแบบเดียวกันพบว่ามีการตอบสนองเกิดขึ้นทั้งกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนวินิจัยและเมื่อเป็นซ้ำ

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

ความไม่เสถียรทางพันธุกรรมเป็นคุณสมบัติซึ่งพบได้ในมะเร็งเลือดขาวชนิด myeloid ซึ่งการสูญเสีย mismatched HLA haplotype นั้นเป็นข้อได้เปรียบของมะเร็งโดยทำให้สามารถรอดพ้นจากการทำลายโดย alloreactive T cells ของผู้บริจาคได้ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าการสูญเสีย HLA haplotype ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วยเกิดขึ้นใน 5 ใน 17 รายซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำคิดเป็นร้อยละ 29 ซึ่งถือว่าไม่น้อย ดังนั้นการตรวจ HLA ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเมื่อกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดน่าจะ มีประโยชน์ในการหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดรายอื่นซึ่งมี T cells ที่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมดังกล่าวได้ ซึ่งผู้วิจัยได้ทดลองทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor รายอื่นซึ่งมี mismatched HLA haplotype กับเซลล์มะเร็ง 2 ราย พบว่าผู้ป่วย 1 รายได้ complete remission มากกว่า 16 เดือนหลังจากการปลูกถ่าย

เซลล์ต้นกำเนิดครั้งที่ 2 และยังคงมีชีวิตอยู่

ผู้วิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ NK cells ซึ่งโดยปกติแล้วมีบทบาทสำคัญในการเกิด graft-versus-leukemia effect หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ร่วมกับ T-cell depletion พบว่าการสูญเสีย mismatched HLA haplotype จากการมี uniparental disomy นั้นไม่มีผลต่อการแสดงออกของ HLA class I รวมทั้งเมื่อนำ NK cells ของทั้งผู้บริจาคและผู้รับไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์มะเร็งตอนที่โรคกลับเป็นซ้ำก็พบว่า NK cells ซึ่งตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งจำนวนน้อยมาก จึงอธิบายได้ว่า NK cells ไม่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ เช่นเดียวกับกลไกอื่นๆ เช่น การตอบสนองต่อ minor histocompatibility antigens

สรุปว่าการที่เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวมีการสูญเสีย mismatched HLA haplotype ทำให้เซลล์มะเร็งรอดพ้นจาก graft-versus-leukemia effect หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor และทำให้โรคกลับเป็นซ้ำได้ โดยการเกิดเหตุการณ์นี้น่าจะเป็นผลมาจากการคัดเลือกโดย alloreactive T cells ของผู้บริจาคเอง ซึ่งการตรวจการสูญเสีย HLA haplotype ดังกล่าวทำได้ไม่ยากนัก และน่าจะนำไปใช้ในการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยซึ่งมีโรคกลับเป็นซ้ำได้

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้ให้ข้อมูลใหม่ว่ากลไกที่ทำให้มะเร็งเม็ดเลือดขาวกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการสูญเสีย mismatched HLA

haplotype โดยผลการศึกษานี้ได้จากการสังเกต ร่วมกับการทดลองเพื่อยืนยันสมมุติฐานโดย in vitro study ทำให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น ส่วนการนำไปใช้ คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมว่าถ้าทำการตรวจ HLA ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมาใช้ในการเลือกผู้บริจาครายอื่น จะเพิ่มประสิทธิภาพรวมทั้งอัตราการรอดชีวิตของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ได้จริงหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Garrido F, Algarra I. MHC antigens and tumor escape from immune surveillance. *Adv Cancer Res* 2001;83:117-58.
2. Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S. Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 2000;21:455-64.
3. Masuda K, Hiraki A, Fujii N, et al. Loss or down-regulation of HLA class I expression at the allelic level in freshly isolated leukemic blasts. *Cancer Sci* 2007;98:102-8.

เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

