

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของการดูดเลือดซ้ำเหล็กในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

สมถวิล ศิริเรือง, วันเพ็ญ พันธางกูร, สุรเดช หงส์อิง* และ สามารถ ภคขมา*

ภาควิชาพยาบาลศาสตร์ และ *ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่รักษาหายขาดจากการปลูกถ่ายไขกระดูก ยังคงมีปัญหาเหล็กเกินเนื่องจากการได้รับเลือดมาก่อนและระหว่างปลูกถ่ายไขกระดูก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการดูดเลือดซ้ำเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกที่มีภาวะเหล็กเกินโดยการดูดเลือดทิ้ง 6 ซีซีต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเดือนละครั้ง กลุ่มตัวอย่าง 13 รายเป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้าไมเจอร์ 8 ราย และธาลัสซีเมียชนิดเบต้าอี 5 ราย เพศชาย 7 ราย เพศหญิง 6 ราย ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกและมาติดตามผลการรักษาระยะยาวที่โรงพยาบาลรามาธิบดีระหว่างเดือนตุลาคม 2545 ถึงพฤษภาคม 2549 อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.9 ± 3.3 ปี ประเมินกลุ่มตัวอย่างหลังการขับเหล็ก 6 เดือนและ 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ serum ferritin เมื่อเริ่มต้น (3743.8 ± 2350.7 ng/mL) แตกต่างจากเดือนที่ 6 (2505.3 ± 1668.5 ng/mL) และเดือนที่ 12 หลังขับเหล็ก (2035.8 ± 1505.1 ng/mL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบิน \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเมื่อเริ่มต้นเดือนที่ 6 และ เดือนที่ 12 ตามลำดับเท่ากับ 12.4 ± 1.4 , 12.9 ± 0.9 , 12.8 ± 0.9 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และค่าเฉลี่ย transferrin saturation \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เมื่อเริ่มต้นเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 อยู่ในระดับปกติ ไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็กและไม่พบผลข้างเคียงจากการดูดเลือดซ้ำเหล็ก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการดูดเลือดซ้ำเหล็ก สามารถนำไปใช้เพื่อขับเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกที่มีภาวะเหล็กเกินอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

Key Words : ● Phlebotomy ● Thalassemia ● Bone marrow transplantation

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2550;17:335-40.

การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีการรักษาโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ให้หายขาดได้ อย่างไรก็ตามหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกผู้ป่วยยังมีภาวะเหล็กเกินซึ่งเป็นผลที่ตามมา

ได้รับต้นฉบับ 15 กรกฎาคม 2550 ให้ลงตีพิมพ์ 10 ตุลาคม 2550
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สามารถ ภคขมา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

จากการได้รับเลือดก่อนและระหว่างการปลูกถ่ายไขกระดูก ภาวะเหล็กเกินเป็นสาเหตุที่ทำให้ภาวะที่สำคัญทำงานผิดปกติเช่น หัวใจ ตับ^{1,2} หรือเป็นปัจจัยร่วมที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากยิ่งขึ้น เช่น *Yersinia enterocolitica*³, *Listeria monocytogenes*⁴, *Vibrio vulnificus*⁵, และ *Mucormycosis*⁶ เป็นต้น จากการศึกษาของ Lucarelli และ Angelucci⁷ พบว่าค่า

serum ferritin และ unbound iron binding capacity (UIBC) หลังปลูกถ่ายไขกระดูกจะลดลงได้เองช้าๆ จนอยู่ในระดับปกติ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (class I) ส่วนผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (class II และ III) จะยังคงมีค่า serum ferritin และ UIBC ผิดปกติแม้เวลาจะผ่านไปนานถึง 5 ปีหลังปลูกถ่ายไขกระดูก ถ้ามีภาวะเหล็กเกินมากๆ (serum ferritin ≥ 3000 ng/mL) จะเพิ่มอัตราการตายมากขึ้น หลังปลูกถ่ายไขกระดูก⁹ และถ้าผู้ป่วยมีประวัติติดเชื้อดื้อยาก อักเสบซึ่งร่วมกับระดับเหล็กเกินหลังปลูกถ่ายไขกระดูกจะทำให้ตับมีโอกาสดูถูกทำลายมากขึ้น⁹ จากการศึกษาของ Thomas และคณะ¹⁰ พบว่าสาเหตุสำคัญของโรคตับเรื้อรัง เกิดจากภาวะเหล็กเกิน หลังปลูกถ่ายไขกระดูกถึงร้อยละ 52.4 ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการขับเหล็กส่วนเกินออกจากร่างกายเพื่อให้ผลการรักษาประสบความสำเร็จมากยิ่งขึ้น หลังปลูกถ่ายไขกระดูกผู้ป่วยสามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้ปกติซึ่งจะตอบสนองต่อการดูดเลือดออกเพื่อขับเหล็กส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อได้ จากการศึกษาของ Angelucci และคณะ¹¹ พบว่าการดูดเลือดออกเพื่อขับเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกทุก 2 สัปดาห์ สามารถลดค่า serum ferritin ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่โรงพยาบาลรามธิบดีมีภูมิลำเนาอยู่ต่างจังหวัดและเป็นเด็กวัยเรียน ผู้ป่วยไม่สะดวกในการมาติดตามการรักษาทุก 2 สัปดาห์ และทำให้ผู้ป่วยขาดเรียนบ่อย ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของการดูดเลือดออกเพื่อลดภาวะเหล็กเกินเดือนละครั้งเพื่อเป็นการลดภาระแก่ผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบติดตามผลระยะยาว การเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าโปรแกรมดูดเลือดขับเหล็ก เป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกที่ติดตามผลการรักษาระยะยาวที่โรงพยาบาลรามธิบดี

จำนวน 13 คน จากตุลาคม 2545 ถึงพฤษภาคม 2549 เกณฑ์คัดเข้าการศึกษาคือ มีค่า serum ferritin มากกว่า 1,000 ng/mL, ค่าฮีมาโตคริตมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 และไม่มีภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะ mixed chimerism หรือมีภาวะ chronic graft versus host disease (cGVHD) จะถูกคัดออกจากการศึกษา

หลังจากผู้ป่วยได้รับการตรวจร่างกาย ผู้ป่วยจะถูกดูดเลือดทิ้ง 6 มล./กก. และทดแทนด้วย 0.9% NaCl ปริมาณเท่ากับเลือดที่ดูดทิ้งเดือนละครั้งและจะหยุดดูดเลือดทิ้งเมื่อค่า serum ferritin น้อยกว่า 300 ng/mL ผู้ป่วยได้รับการวัดความดันโลหิตก่อนและหลังดูดเลือดทิ้ง ถ้า systolic blood pressure น้อยกว่า 90 mmHg ในห้องดูดเลือด ผู้ป่วยได้รับการตรวจนับเม็ดเลือด ตรวจการทำงานของตับ และ serum ferritin ทุกเดือน และได้รับการตรวจ serum iron และ total iron binding capacity ทุก 3 เดือน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ครั้งนี้ประกอบด้วย paired t-test ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยโปรแกรม SPSS/FW ข้อมูลที่บันทึกเพื่อการศึกษาในครั้งนี้ได้แก่ เพศ อายุ โรค สถานะภาพของผู้บริจาค ค่า serum ferritin ค่า transferrin saturation และค่าฮีโมโกลบิน

ผลการวิจัย

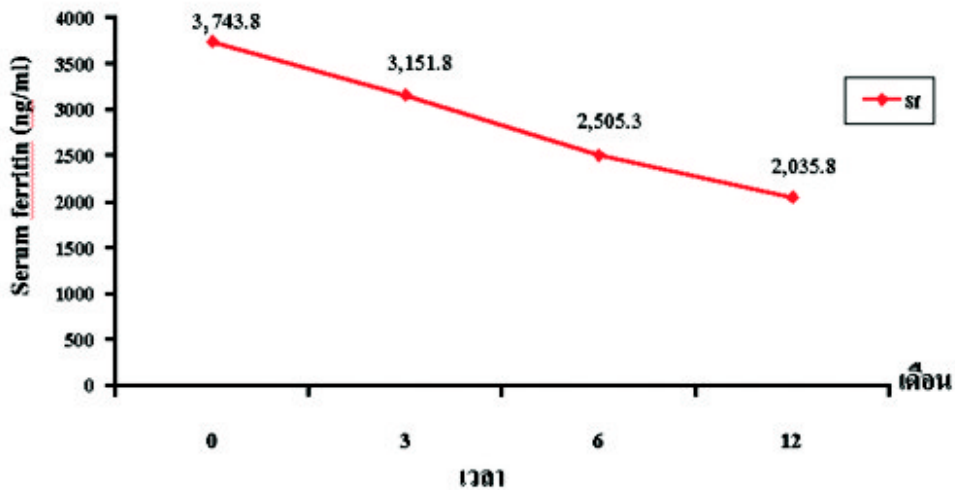
การวิเคราะห์การกระจายของข้อมูลเกี่ยวกับ อายุ ค่า serum ferritin ค่า transferrin saturation และค่า hemoglobin พบว่ามีการกระจายของข้อมูลแบบปกติ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกเข้าร่วมการศึกษา 13 ราย มีลักษณะทางคลินิก (ตารางที่ 1) คือเพศชาย 7 รายเพศหญิง 6 ราย อายุเฉลี่ย 10.9 ± 3.3 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นชนิดเบต้าไมเอเจอร์ 8 ราย และ ชนิดเบต้าอี 5 ราย มีผู้ป่วยดับอักษรซี 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยดับอักษรบี ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเป็นพาหะโรคธาลัสซีเมีย 4 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างก่อนเข้าโปรแกรมซัซเหล็ก (n = 13)

ชาย/หญิง (%)	7/6 (53.8/46.2)
อายุ (Mean±SD ปี)	10.9±3.3
ชนิดของโรคธาลัสซีเมีย (เบต้าแมจอร์/ เบต้าอี) (%)	8/5 (61.5/38.5)
สถานะภาพของผู้บริจาค (ปกติ/พาหะ) (%)	9/4 (69.2/30.8)
Serum ferritin (Mean±SD, ng/mL)	3743.8±2350.7
Transferrin saturation (Mean±SD, %)	69.1±23.3

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ serum ferritin และ hemoglobin ก่อนและหลังดูดเลือดทั้ง โดยใช้ paired t-test

เวลา	Serum ferritin (ng/mL)		p	Hemoglobin (g/L)		p
	Mean	SD		Mean	SD	
เริ่มต้น	3,743.8	2,350.7		12.4	1.4	
เดือนที่ 6	2,505.3	1,668.5	0.001	12.9	0.9	0.113
เดือนที่ 12	2,035.8	1,505.1	<0.001	12.8	0.9	0.186



รูปที่ 1 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ย ของ serum ferritin (sf)

ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบิน เมื่อเริ่มต้น เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ค่าเฉลี่ยของ serum ferritin เมื่อเริ่มต้นแตกต่างจากเดือนที่ 6 ($p = 0.001$) และเดือนที่ 12 หลังซัซเหล็ก ($p < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่

2 (รูปที่ 1) ส่วนค่าเฉลี่ยของ transferrin saturation ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานอยู่ในระดับปกติ ($67.8 \pm 21.5\%$ เมื่อเริ่มต้น, $53.8 \pm 22.5\%$ ของเดือนที่ 6 และ $49.0 \pm 29.1\%$ ของเดือนที่ 12) ไม่มีภาวะการขาดธาตุเหล็ก ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนจากการดูดเลือดซัซเหล็ก กลุ่ม

ตัวอย่างเข้าร่วมโปรแกรมคิดเป็นร้อยละ 100 ไม่มีผู้ถูกคัดออกจากการศึกษา

วิจารณ์

การปลูกถ่ายไขกระดูกสามารถรักษาโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดได้ทำให้ผู้ป่วยมีการดำเนินชีวิตได้ตามปกติเหมือนคนทั่วไปโดยไม่ต้องรับเลือดอีก เพราะไขกระดูกใหม่เริ่มทำงานและสามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้ปกติ อย่างไรก็ตามผลจากการรักษาโรคธาลัสซีเมียโดยการรับเลือดประจำทำให้มีการสะสมธาตุเหล็กในเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย จึงจำเป็นต้องขับเหล็กส่วนเกินเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน ซึ่งมีผลทำให้เนื้อเยื่อของอวัยวะที่สำคัญถูกทำลาย และทำงานผิดปกติ เช่น ตับ และหัวใจ เป็นต้น Angelucci และคณะ¹¹ ได้ศึกษาการขับเหล็กส่วนเกินออกจากเนื้อเยื่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกประมาณ 4 ปี ระยะเวลาการศึกษาประมาณ 3 ปี โดยวิธีดูดเลือดทิ้ง โดยดูดเลือดทิ้ง 6 ซีซี / น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม อย่างสม่ำเสมอทุก 2 สัปดาห์และทดแทนด้วยน้ำเกลือ พบว่าระดับ serum ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Li และคณะ¹² ได้ศึกษาการขับเหล็กโดยการดูดเลือดทิ้ง 10 ซีซี/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมทุก 4 สัปดาห์ แต่ไม่มีการทดแทนปริมาตรของเลือดที่ดูดทิ้งไป พบว่าโปรแกรมขับเหล็กได้ผลดีและปลอดภัย แม้ว่าจะเริ่มโปรแกรมหลังปลูกถ่ายไขกระดูก 3 เดือน

ในการศึกษาคั้งนี้ กลุ่มตัวอย่าง 13 รายเข้าร่วมตลอดโครงการร้อยละ 100 ไม่มี graft failure และภาวะซีดประหม่นภาวะเหล็กเกินของกลุ่มตัวอย่างจากค่า serum ferritin ซึ่งค่าเฉลี่ย serum ferritin ของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเริ่มต้นเท่ากับ $3,743.8 \pm 2,350.7 \mu\text{g/L}$ หลังจากเข้าโปรแกรมขับเหล็ก 6 เดือนและ 12 เดือนค่าเฉลี่ยของ serum ferritin ลดลงเหลือ $2,505.3 \pm 1,668.5 \mu\text{g/L}$ และ $2,035.8 \pm 1,505.1 \mu\text{g/L}$ ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) จะเห็นได้ว่า

โปรแกรมขับเหล็กสามารถลดระดับ serum ferritin ได้ผลดี แม้ว่าความถี่ของการดูดเลือดทิ้งจะห่างกันทุก 4 สัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาอยู่ต่างจังหวัด ต้องเดินทางไกล ไม่สะดวกที่จะมาดูดเลือดทิ้งได้บ่อยตามโปรแกรมที่เคยศึกษามาก่อนทุก 2 สัปดาห์ นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินมีค่า $12.4-12.9 \text{ g/L}$ ซึ่งอยู่ในระดับปกติ รวมทั้งค่าเฉลี่ยของ transferrin saturation มากกว่าร้อยละ 35 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยปลอดภัย ไม่มีภาวะซีดตลอด 12 เดือนขณะที่มีการดูดเลือดทิ้ง ซึ่งการขับเหล็กส่วนเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังปลูกถ่ายไขกระดูกที่หายขาดจากโรคบางรายจะช่วยให้ตับที่มีปัญหา cirrhosis จากภาวะเหล็กเกินกลับมาทำงานได้ตามปกติ¹³ รวมทั้งการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ สามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติหลังขับเหล็กส่วนเกิน¹

สรุป

จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า การเข้าร่วมโปรแกรมขับเหล็กโดยการดูดเลือดทิ้ง อย่างสม่ำเสมอเดือนละหนึ่งครั้ง จะช่วยลด serum ferritin ได้ ดังนั้นโปรแกรมนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ คุ่มค่าและปลอดภัยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่รักษาหายขาดด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นพวรรณ เปี้ยชื่อที่ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติ ข้อเสนอแนะที่ดี และกลุ่มตัวอย่างที่ยินดีเข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Mariotti F, Angelucci E, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, Lucarelli G. Evaluation of cardiac status in iron-loaded Thalassemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J*

- Haematol. 1998;103:916-21.
2. MacKay PJ, Murphy JA, Cameron S, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:63-6.
 3. Blei F, Puder DR. *Yersinia enterocolitica* bacteremia in a chronically transfused patient with sickle cell anemia. Case report and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:430-4.
 4. Lee AC, Ha SY, Yuen KY. *Listeria septicemia* complicating bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:295-9.
 5. Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JMC. Hemochromatosis, Iron, and Septicemia Caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med* 1991;151:1606-9.
 6. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplantation recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:307-12.
 7. Lucarelli G, Angelucci E. Fate of Iron stores in Thalassemia after bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;342:1388-91.
 8. Altes A, Remacha AF, Sureda A, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:987-9.
 9. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17-21.
 10. Thomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:649-55.
 11. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood* 1997;90:994-8.
 12. Li CK, Lai DH, Shing MMK, Chik KW, Lee V, Yuen PMP. Early iron reduction programme for thalassemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:653-6.
 13. Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667-72.

Efficacy of Phlebotomy to Reduce Iron Overload in Children with Thalassemia After Bone Marrow Transplantation

**Somtawin Sirireung, Wanpen Punthanggool, Suradej Hongeng*
and Samart Pakakasama***

*Department of Nursing; *Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital Mahidol University,
Rama VI Rd., Rajathewe, Bangkok, Thailand, 10400*

Abstract: Iron overload is a long-term complication of thalassemic patients receiving bone marrow transplantation (BMT). The objective of this study was to determine the efficacy of phlebotomy to reduce serum ferritin in children with thalassemia after BMT. Subjects were scheduled to have phlebotomy (6 mL/kg blood withdrawal at 1-month interval) after at least 1 year post BMT. Data collection took place at Ramathibodi Hospital from October 2002 to May 2006. There were 13 patients consisting of 8 β -thalassemia major and 5 severe β -thalassemia /Hb E disease. The mean age \pm standard deviation (S.D.) was 10.9 ± 3.3 years. The mean serum ferritin (\pm S.D) at the start, 6 months, and 12 months of phlebotomy were 3,743.8 (\pm 2,350.7), 2,505.3 (\pm 1668.5), 2,035.8 (\pm 1,505.1) ng/mL, respectively ($p < 0.001$). There was no statistically different of hemoglobin value between before and after phlebotomy program. During the study, there was no evidence of iron deficiency anemia or side effects from blood withdrawal. In conclusion, monthly phlebotomy is safe and efficient for reducing serum ferritin in children with thalassemia after BMT.

Key Words : ● Phlebotomy ● Thalassemia ● Bone marrow transplantation

Thai J Hematol Transf Med 2007;17:335-40.