บทที่ 2

วารสารปริทัศน์

ธาตุเหล็ก

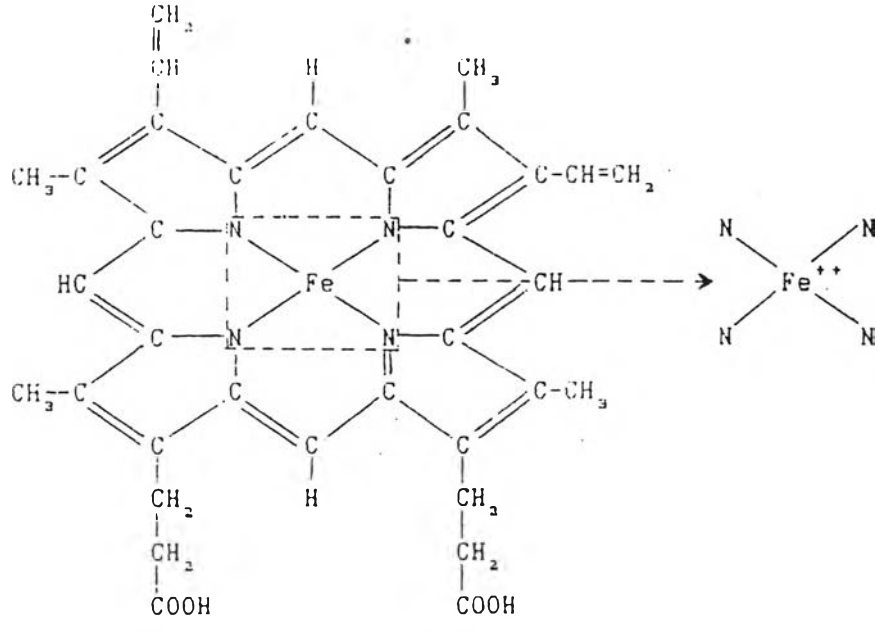
ธาตุเหล็กเป็นสารอาหารที่จำเป็นสำหรับมนุษย์ เนื่องจากเป็นส่วนประกอบสำคัญของโมเลกุลฮีม (heme) (ภาพที่ 1) ซึ่งเป็นตัวขนส่งออกซิเจนและอิเล็กตรอน ปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายจะแปรผันตามน้ำหนักตัว เพศ ความเข้มข้นของเฮโมโกลบิน (haemoglobin) และปริมาณที่สะสมไว้ โดยเฉลี่ยผู้ชายจะมีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายประมาณ 50 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ส่วนผู้หญิงจะมี 35 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. (Fairbanks and Beutler, 1988)

หน้าที่ของเหล็กในร่างกาย

ปริมาณธาตุเหล็กในผู้ใหญ่จะมีทั้งหมดประมาณ 4 ก. 3 ใน 4 ส่วนจะอยู่ในรูปเฮโมโกลบิน ส่วนที่เหลือจะอยู่ในรูปมัยโอโกลบิน (myoglobin) และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึม เหล็กที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมจะจับกับทรานสเฟอร์ริน (transferrin) ในพลาสมา เหล็กที่มากเกินความต้องการจะเก็บไว้ในเซลล์โดยอยู่ในรูปเฟอร์ริติน (ferritin) และเฮโมซิเดอริน (haemosiderin)(Bentley, 1985)

เหล็กเป็นแกนกลางของโมเลกุลฮีม ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเฮโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนไปยังเซลล์ต่าง ๆ และมัยโอโกลบิน ซึ่งทำหน้าที่จับออกซิเจนเอาไว้เพื่อใช้ในการหายใจและในกระบวนการเมแทบอลิซึม (Williams, 1981)

ธาตุเหล็กที่ไมโทคอนเดรียของเซลล์จะอยู่ในรูปของเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม ได้แก่ การสร้างพลังงานในรูป ATP ในปฏิกิริยา oxidative phosphorylation นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการขนส่งอิเล็กตรอนในกระบวนการหายใจ รวมทั้ง cytochrome oxidase, succinate dehydrogenase และสารประกอบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ฮีมอีกหลายชนิด (Jacobs, 1982) นอกจากนี้เหล็กและฮีมยังควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนในไมโทคอนเดรียและช่วยรักษาระดับความคงตัวของออร์แกเนลล์ด้วย (Marcus and Freedman, 1986)



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของโมเลกุลฮีม (Chaley, 1982)

การดูดซึมเหล็กในอาหาร

ธาตุเหล็กในอาหารแบ่งเป็น2รูปแบบ คือ ธาตุเหล็กที่อยู่ในรูปของฮีมและที่ไม่ใช่ฮีม ฮีมจะถูกดูดซึมได้ดี โดยอัตราการดูดซึมจะเป็นสัดส่วนผกผันกับปริมาณเหล็กที่มีสะสมในร่างกาย คือจะอยู่ในช่วง 15 - 35% ของธาตุเหล็กที่ได้รับ ธาตุเหล็กที่ไม่ใช่ฮีมจะถูกดูดซึมได้น้อยกว่า คือ 2 - 20% แต่เหล็กในรูปไม่ใช่ฮีม จะมีการกระจายในอาหารมากกว่าฮีม (Monsen, 1988)

ปัจจัยที่มีผลยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กที่ไม่ใช่ฮีม ได้แก่

1. สารเจือปนในอาหารพวก แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) ethylene diamine-tetra-acetic acid (EDTA) (Monsen, 1988)

2. สารบางชนิดในอาหารก็สามารถยับยั้งการดูดซึมเหล็กได้ เช่น แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) แทนนิน (tannin) ในชา (Gillooly et al., 1983) และ กาแฟ (Morck et al., 1983) ไฟเตต (phytate) ในผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง (soy products) (Hallberg and Rossander, 1982)

3. ยาลดกรดบางชนิดที่มีส่วนประกอบของ แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) แมกนีเซียมออกไซด์ (magnesium oxide) (Seligman et al., 1984) และ โซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) ก็มีผลลดการดูดซึมของเหล็กที่ไม่ใช่ฮีม ส่วนอลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ (aluminium hydroxide) และ แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ (magnesium hydroxide) ไม่มีผลลดการดูดซึม (O'Neil-Cutting and Crosby, 1986)

ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็กที่ไม่ใช่ฮีม ได้แก่ กรดอินทรีย์เช่น กรดซิตริก (citric) กรดมาลิก (malic) กรดทาร์ทาริก (tartaric) (Gillooly et al., 1983) และ กรดแอสคอร์บิก (ascorbic) แต่ผลในการเพิ่มการดูดซึมของเหล็กนี้ขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของอาหารด้วยว่ามีตัวยับยั้งการดูดซึมมากน้อยเพียงไร ซึ่งถ้ามีมากอาจจะหักล้างฤทธิ์กันจนไม่พบว่ากรดอินทรีย์เพิ่มการดูดซึมเหล็ก (Cook et al., 1984; Hallberg et al., 1986) เนื้อสัตว์ต่าง ๆ มีผลเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็กได้ โดยมีผู้เสนอว่าอาจเกิดเนื่องจากกรดอะมิโนบางชนิดและผลิตภัณฑ์มัธยันตร์ (intermediate product) จากการย่อยเนื้อสัตว์จับกับเหล็กแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีการละลายเพิ่มขึ้น (Slatkavitz and Clydesdale, 1988) ส่วนโปรตีนที่ได้จากพืช นม และ ไข่ จะไม่เกิดผลดังกล่าวจึงไม่เพิ่มการดูดซึมเหล็ก (Monsen, 1988) นอกจากนี้อัตราการผันเวียนของเซลล์เยื่อเมือกที่ผนังลำไส้ก็มีผลต่อการดูดซึมธาตุเหล็กเช่นกัน (Olson, 1986)

ธาตุเหล็กทั้ง 2 รูปแบบ มีกลไกในการดูดซึมต่างกันคือ ฮีมเมื่ออยู่ในทางเดินอาหารจะอยู่ในรูปอิสระ ไม่จับกับสารประกอบอื่นเช่น โกลบิน (globin) ถูกดูดซึมในรูปของโมเลกุลโปรโตพอร์ไฟริน (protoporphyrin) เข้าสู่เซลล์เยื่อเมือก หลังจากนั้นเหล็กจะถูกปลดปล่อยเข้าสู่แหล่งรวมเหล็กของร่างกาย (body iron pool)

ธาตุเหล็กที่ไม่ใช่ฮีม เมื่ออยู่ในระหว่างการย่อยจะอยู่ในรูปอิสระและสามารถจับกับสารประกอบอื่น ๆ ได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งถ้าจับกับสารประกอบที่ทำให้เกิดการละลายของธาตุเหล็กออกมาได้ก็จะถูกดูดซึม แต่ถ้าจับกับสารประกอบที่มีพันธะแข็งแรงและไม่สามารถละลายได้ ก็จะถูกขับออกไปกับอุจจาระ (Monsen, 1988)

เหล็กที่ถูกดูดซึมจะจับกับโปรตีนอโปเฟอร์ริติน (apoferritin) เกิดเป็นเฟอร์ริติน (Williams, 1981) ตามทฤษฎี Mucosal block กล่าวว่าปริมาณความเข้มข้นของเฟอร์ริตินในเซลล์เยื่อเมือกของผนังลำไส้จะเป็นตัวควบคุมปริมาณเหล็กที่จะถูกดูดซึมกล่าวคือ เมื่อปริมาณเฟอร์ริตินสูงถึงระดับหนึ่งก็จะหยุดยั้งการดูดซึมเหล็ก (Fairbank and Beutler, 1988) นอกจากนี้ปริมาณเหล็กที่ถูกดูดซึมจะขึ้นกับปริมาณเหล็กที่สะสมในร่างกาย มีรายงานว่าเหล็กจะถูกดูดซึมได้ประมาณ 5 - 10% เมื่อมีเหล็กสะสมในร่างกาย 500 มก. และถูกดูดซึมประมาณ 15 - 20% เมื่อมีเหล็กสะสมอยู่น้อยกว่า 100 มก. (Herbert, 1987 a) ส่วนคนที่ไม่มีเหล็กสะสม จะดูดซึมเหล็กได้มากถึง 35% (Morris, 1983)

<u>การขนส่งเหล็ก</u>

เฟอร์ริตินจากผนังลำไส้จะนำเหล็กในรูปของเฟอร์รัสเข้าสู่ระบบเลือดที่ผ่านตับ (portal blood system) เฟอร์รัสจะถูกออกซิไดส์ไปเป็นเฟอร์ริก (ferric) แล้วจับกับเบต้าโกลบุลิน (β-globulin) ได้ทรานสเฟอร์ริน ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโปรตีนกับเฟอร์ริก ทำหน้าที่ขนส่งเหล็กในพลาสมา (Williams, 1981) เพื่อใช้สังเคราะห์เฮโมโกลบินในไขกระดูกหรือนำไปเก็บสะสมใน reticuloendothelial cells หรือนำไปยังเซลล์ต่าง ๆ เพื่อสร้างเอนไซม์ที่มีเหล็กเป็นส่วนประกอบหรือนำไปยังรกสำหรับตัวอ่อน

<u>การสะสม</u>

เหล็กที่เกินความต้องการจะถูกเก็บสะสมในรูป เฟอร์ริตินและเฮโมซิเดอริน ไว้ที่ตับ ม้าม และ ไขกระดูก เป็นส่วนใหญ่ ปกติเหล็กจะสะสมในรูปเฟอร์ริตินก่อน เมื่อมีเหล็กสะสมไว้มากจึงจะเพิ่มการสร้างเฮโมซิเดอริน เช่น ในกรณีมีการทำลายเม็ดเลือดแดงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยโลหิตจาง เนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) (Fairbank and Beutler, 1988)

การขับถ่าย

เหล็กถูกขับถ่ายออกจากร่างกายในปริมาณที่จำกัดประมาณวันละ 0.90 - 1.05 มก. โดยขับออกทางปัสสาวะ 0.08 มก. ทางผิวหนัง 0.2 มก. และทางเดินอาหาร 0.35 มก. เซลล์เยื่อเมือก 0.10 มก. และทางน้ำดี 0.02 มก. (Fairbank and Beutler, 1988) ในหญิงวัยเจริญพันธุ์มีการเสียเหล็กไปกับประจำเดือน 0.8 - 2.4 มก. ต่อวัน เมื่อเฉลี่ยทั้งเดือน (Pike and Brown, 1976)

การขาดเหล็ก

ภาวะขาดเหล็กเป็นภาวะที่ร่างกายมีปริมาณเหล็กน้อยกว่าที่ร่างกายต้องการนำไปใช้ในการสร้างเฮโมโกลบิน เอนไซม์ และสารประกอบเหล็กอื่น ๆ ภาวะนี้จะต่างจากภาวะโลหิตจางที่เกิดในโรคเรื้อรัง (chronic disease) ซึ่งมีความบกพร่องของประสิทธิภาพในการใช้เหล็กสร้างเม็ดเลือดแดง ความแตกต่างนี้จะดูได้จากการตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็ก กล่าวคือ ถ้าโลหิตจางจากการขาดเหล็กจะรักษาได้ด้วยการเสริมธาตุเหล็ก ภาวะนี้เม็ดเลือดแดงจะมีขนาดเล็กและสีซีดกว่าปกติ เรียกว่า Microcytic hypochromic anemia (Beutler, 1988)

การวินิจฉัยการขาดเหล็ก

การวินิจฉัยทำโดยวัดระดับเฮโมโกลบินในเลือด แต่ระดับเฮโมโกลบินก็ไม่ต่ำในการขาดเหล็กทุกแบบ จึงมีการใช้วิธีอื่นด้วย เช่น การวัดปริมาณเหล็กโดยตรงในไขกระดูก หรือวัดทางอ้อม เช่นวัดระดับซีรัมเฟอร์ริติน วัดระดับ free erythrocyte protoporphyrin (FEP), transferrin saturation (Herbert, 1987 a) และวัด mean corpuscular volume วิธีที่นิยมมากคือวัดระดับเฟอร์ริตินในซีรัม (Beutler, 1988) (ตารางที่ 1)

สาเหตุของการขาดเหล็ก

สาเหตุของการขาดเหล็ก ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย อาหารมีตัวยับยั้งการดูดซึมเหล็ก มีพยาธิเช่น พยาธิปากขอ (Hercberg et al., 1986) ร่างกายมีความต้องการเหล็กมากขึ้นในบางสภาวะ เช่น ในขณะตั้งครรภ์ (Beutler, 1988) นอกจากนี้ยังพบการขาดเหล็กได้ในผู้ป่วยที่มีการเสียเลือดเรื้อรัง ติดเชื้อ มีแผลเลือดออกมาก (Monsen, 1988)

ตารางที่ 1 แสดงค่าต่าง ๆ ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะการขาดเหล็กและการได้รับธาตุเหล็กเกินความต้องการ (Herbert, 1987 c)

ภาวะเหล็กในส่วนต่าง ๆ และค่าที่ใช้วินิจฉัย	ภาวะธาตุเหล็กในร่างกาย				
	เกินความต้องการ	ปกติ	ขาด	เหล็กไม่พอเพียงต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง	โลหิตจางจากการขาดเหล็ก
เหล็กที่สะสม	เกิน	ปกติ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
เหล็กในระบบหมุนเวียนเลือด	เกิน	ปกติ	ปกติ	มีน้อย	มีน้อยมาก
เหล็กในเม็ดเลือดแดง	เกิน	ปกติ	ปกติ	ปกติ	มีน้อย
เหล็กในไขกระดูก	4+	2-3+	0-1+	0	0
ความสามารถในการขนส่งเหล็กของทรานสเฟอร์ริน (ไมโครกรัม/100 มล.)	<300	330±30	360	390	410
เฟอร์ริตินในพลาสมา (ไมโครกรัม/ล.)	>300	100±60	20	10	< 10
ประสิทธิภาพในการดูดซึมเหล็ก (%)	> 15	5-10	10-15	10-20	10-20
เหล็กในพลาสมา (ไมโครกรัม/100 มล.)	>175	115±50	115	< 60	< 40
ความอิ่มตัวของทรานสเฟอร์ริน (%)	> 60	35±15	30	< 15	< 15
ซิเดอโรบลาสต์ (%) (sideroblast)	40-60	40-60	40-60	< 10	< 10
โปรโตพอร์ไฟรินของเม็ดเลือดแดง	30	30	30	100	200
ลักษณะเม็ดเลือดแดง	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ขนาดเล็กกว่าปกติ มีสีซีด

กลุ่มบุคคลที่ขาดเหล็ก

โลหิตจางจากการขาดเหล็กพบได้บ่อย ในเด็กวัยก่อนเรียนและสตรีวัยเจริญพันธุ์ โดยเฉพาะขณะตั้งครรภ์ (Charoenlarp et al., 1988) สตรีที่คุมกำเนิดโดยใส่ห่วงคุมกำเนิดที่มีทองแดงเป็นส่วนประกอบ (Kivijarvi, 1986) และสตรีที่รับประทานอาหารมังสวิรัติ จะเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการขาดเหล็ก (Helman and Darnton-Hill, 1987) ส่วนในผู้สูงอายุจะไม่ค่อยพบการขาดเหล็ก (Schultz and Freedman, 1987)

ผลเสียจากการขาดเหล็ก

ผลเสียที่เกิดจากการขาดเหล็ก คือ ประสิทธิภาพการจำ และ การเรียนรู้ลดลง (Soemantri et al., 1985) ประสิทธิภาพการทำงานต่ำ มีความผิดปกติในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายและเมแทโบลิซึมของ catecholamine เนื้อเยื่อต่าง ๆ มีความผิดปกติ (ตารางที่ 2) (Schultz and Freedman, 1987) ระบบภูมิคุ้มกันทำหน้าที่บกพร่อง (Dallman, 1987) ทำให้มีการติดเชื้อง่ายและทำให้เชื้อบางชนิดสร้างทอกซินมากขึ้น (Ward, 1986)

การรักษา

การรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็กต้องคำนึงถึงปริมาณธาตุเหล็กที่ให้ต่อวัน ระยะเวลาที่ให้ รูปแบบของสารประกอบเหล็กกับค่าชีวอนุเคราะห์ ระบบการกระจายยา (distribution system) และอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งจะมีอิทธิพลต่อการยอมรับยาของผู้ป่วย (Charoenlarp et al., 1988)

รูปแบบของสารประกอบเหล็กที่นิยมใช้คือ เฟอร์รัสซัลเฟต (ferrous sulfate) เป็นรูปแบบที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีเมื่อให้รับประทาน (Beutler, 1988) นอกจากยาเม็ดแล้วก็มีการเสริมธาตุเหล็กในส่วนประกอบของอาหาร ซึ่งบางครั้งพบว่าไม่มีประโยชน์พอ เช่นการเสริมธาตุเหล็กในแป้ง เนื่องจากปริมาณที่เติมน้อยเกินไป และยังทำให้อาหารหืนง่าย กลิ่นรสเปลี่ยนแปลง (Hall, 1988) สำหรับประเทศไทยได้มีการเติมเหล็กในเครื่องปรุงรสหลายชนิด เช่น น้ำปลา (Charoenlarp, 1984) และเป็นที่น่าสนใจว่าการรักษาระดับเฮโมโกลบินในเลือดสามารถทำได้โดยการบริจาคโลหิตเป็นประจำ (Monsen et al., 1983)

ตารางที่ 2 ความผิดปกติของเนื้อเยื่อเมื่อขาดเหล็ก (Schultz and Freedman, 1987)

ตำแหน่ง	ความผิดปกติ
ปาก	ลิ้นอักเสบ
	มุมปากอักเสบ (ปากนกกระจอก)
หลอดอาหาร	mucosalweb (premalignant)
กระเพาะอาหาร	Atrophic gastritis
ลำไส้เล็ก	เยื่อบุผนังลำไส้เปลี่ยนแปลงคล้ายกับที่พบใน โรคสปรู (sprue)
เล็บมือ	เล็บรูปช้อน (koilonychia)
ไมโตคอนเดรีย	มีขนาดใหญ่ขึ้นและโปร่งแสง (translucent)
ลิมโฟไซต์	บวม
	มีแวคิวโอล (vacuole) ในเซลล์
	เยื่อหุ้มเซลล์แตก

อาการไม่พึงประสงค์เมื่อรับประทานยาเม็ดธาตุเหล็กที่พบคือ คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง ท้องผูก (Taylor and Anthony, 1983) ง่วงซึม กล้ามเนื้อล้า ซึ่งผู้ป่วยมักทนได้เพราะอาการไม่รุนแรง (Charoenlarp et al., 1988) อาการดังกล่าวจะพบได้ 10 - 20% ของผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กมากเกินความจำเป็น (Crosby, 1986)

<u>แหล่งอาหารที่ให้ธาตุเหล็ก</u>

อาหารที่เป็นแหล่งของธาตุเหล็ก ได้แก่ ตับและเนื้อสัตว์ต่าง ๆ ยีสต์ งา ผักใบเขียว (Davidson et al., 1979) นอกจากธาตุเหล็กในอาหารแล้ว ภาชนะประกอบอาหารที่ทำจากเหล็กก็ให้เหล็กแก่ร่างกายได้ พบว่าความชื้น ความเป็นกรดและระยะเวลาปรุงอาหาร จะช่วยเพิ่มปริมาณธาตุเหล็กในอาหาร (Brittin and Nossaman, 1986)

<u>ปริมาณธาตุเหล็กที่แนะนำให้ได้รับ</u>

ปริมาณธาตุเหล็กที่แนะนำให้ได้รับในแต่ละวัน เป็นปริมาณที่ทดแทนส่วนที่สูญเสียไปให้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ซึ่งจะแตกต่างกันตาม เพศ วัย และสภาวะร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปริมาณธาตุเหล็กที่แนะนำให้ได้รับในหนึ่งวัน (Herbert, 1987a.)

วัย/สภาวะ	อายุ	น้ำหนักตัว (กก.)	ปริมาณธาตุเหล็กที่แนะนำให้ได้รับต่อวัน	
			มก.	ไมโครโมล
ทารก	0 - 2.9 เดือน	4.5	#	
	3 - 5.9 เดือน	6.6	6.6	120
	6 - 11.9 เดือน	8.8	8.8	160
เด็ก	1 - 1.9 ปี	11	10	180
	2 - 5.9 ปี	16	10	180
	6 - 9.9 ปี	25	10	180
ผู้ใหญ่เพศชาย	10 - 11.9 ปี		12	210
	12 - 17.9 ปี		12	210
	18 - 24.9 ปี		10	180
	25 - 49.9 ปี		10	180
	50 - 69.9 ปี		10	180
	70 + ปี		10	180
ผู้ใหญ่เพศหญิง	10 - 14.9 ปี		15	270
	15 - 17.9 ปี		15	270
	18 - 24.9 ปี		15	270
	25 - 49.9 ปี		15	270
	50 - 69.9 ปี		10	180
	70 + ปี		10	180
สตรีมีครรภ์**	0 - 2.9 เดือน		45	810
	3 - 5.9 เดือน		45	810
	6 - 9 เดือน		45	810
สตรีให้นมบุตร	0 - 5.9 เดือน		15	270
	6 + เดือน		15	270

เนื่องจากเด็กแรกคลอดมีเหล็กสะสมในร่างกายเพียงพอ เด็กที่คลอดตามเวลาปกติจึงไม่ต้องการเหล็กจากภายนอก ในช่วง 3 เดือนแรก

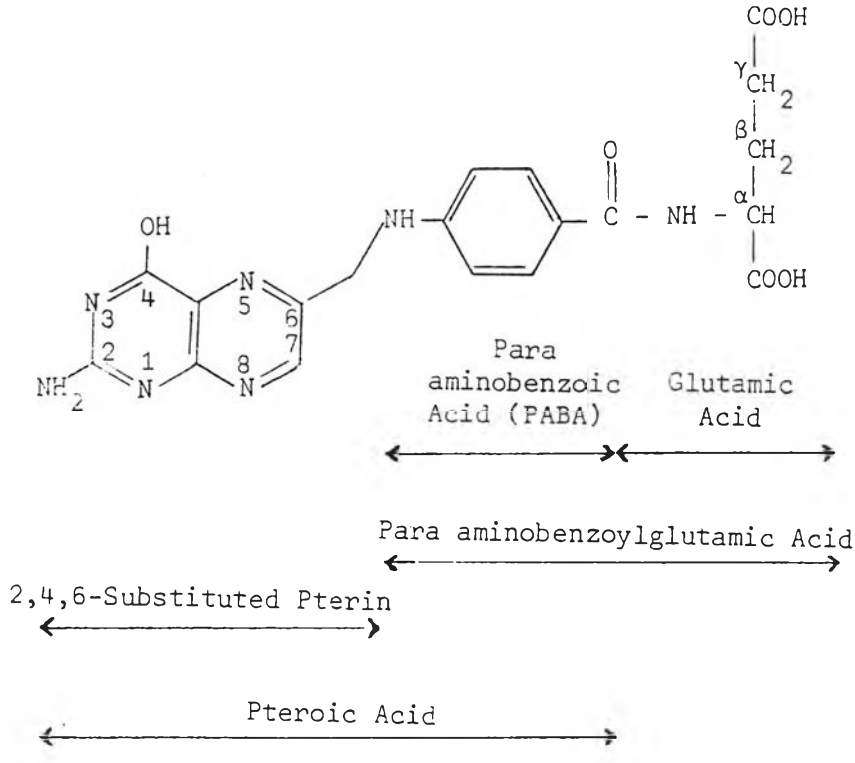
ขณะตั้งครรภ์ความต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น นอกจากจะได้รับธาตุเหล็กจากอาหารแล้วจะต้องได้รับจากแหล่งอื่นด้วยจึงจะเพียงพอต่อความต้องการ

<u>กรดโฟลิก</u>

กรดโฟลิกเป็นวิตามินที่ละลายในน้ำ อยู่ในกลุ่มสารประกอบพวก "pterins" เป็นสารอาหารซึ่งจำเป็นต่อการเจริญเติบโตของมนุษย์ สัตว์ และจุลินทรีย์ มีชื่อเรียกกันได้หลายชื่อ ได้แก่ pteroylglutamic acid (PGA), *Lactobacillus casei* factor, (Krause and Mahan, 1984) vitamin M, vitamin B_c ส่วนโฟเลต (folate) เป็นชื่อพ้องของ pteroylglutamate และสามารถใช้กับสารประกอบในตระกูล pteroylglutamate ซึ่งมีคุณสมบัติทางชีววิทยาและทางเคมีเหมือนกรดโฟลิก แต่อาจมีความแตกต่างกันในระดับการรีดักชัน (reduction) ของวงแหวน pteridine การแทนที่ของหน่วยคาร์บอน และจำนวนกรดกลูตามิก (glutamic) ที่มาสังยุค (conjugate) ส่วนชื่อโฟลาซิน (folacin) ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้แล้ว (Herbert and Colman, 1988)

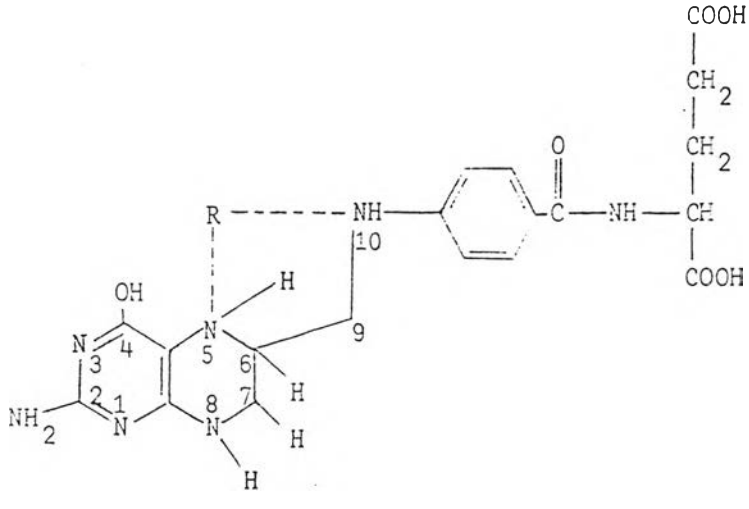
โครงสร้างทางเคมีของกรดโฟลิกประกอบด้วย 3 ส่วนคือ วงแหวน pteridine จับกับ para-aminobenzoic acid (PABA) ที่สังยุคกับกรดกลูตามิก 3 ถึง 7 โมเลกุล โมเลกุลของกรดกลูตามิกสามารถหลุดออกจากโมเลกุลของกรดโฟลิกได้ ถ้ามีเหลือเพียง 1 โมเลกุลก็เรียกว่า peteroylmonoglutamic acid (PteGlu หรือ PteGlu1) ดังในภาพที่ 2 (Herbert and Colman, 1988) เมื่อนำมาตกผลึกจะให้ผลึกสีเหลืองรูปหอก (spear-shape) มีน้ำหนักโมเลกุล 441.4 เมื่อให้ความร้อนถึง 140 องศาเซลเซียสจะสูญเสียน้ำไปสองโมเลกุล รูปกรดอิสระจะละลายได้น้อยในน้ำและในตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ละลายได้ดีถ้าอยู่ในรูปเกลือไดโซเดียม (disodium salt)(Davis, 1986)

กรด peteroylglutamic เป็นสารประกอบที่อยู่ในรูปออกซิไดส์ (oxidized form) จะไม่พบรูปแบบนี้ในอาหารและในร่างกายมนุษย์ รูปแบบที่พบโดยทั่วไปคือ รูปรีดิวซ์ (reduced forms) ดังแสดงในภาพที่ 3 รูปแบบเหล่านี้จะต่างกับ PteGlu เนื่องจากมีการดัดแปร (modification) โครงสร้างได้ เช่น ตำแหน่งการจับของหน่วยคาร์บอน (R) กับ 5,6,7,8-tetrahydrofolate (THF) อาจแตกต่างกัน และจำนวนโมเลกุลของกรดกลูตามิก อาจมีมากกว่า 1 โมเลกุล (Herbert and Colman, 1988)



ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้างของกรดโฟลิก (pteroylglutamic acid) (Herbert and Colman, 1988)

ชื่อ	R	OXIDATION STATE
N^5 formyl THFA	-CHO	formate
N^{10} formyl THFA	-CHO	formate
N^5 formimino THFA	-CH=NH	formate
$N^{5,10}$ methenyl THFA	>CH	formate
$N^{5,10}$ methylene THFA	$>CH_2$	formaldehyde
N^5 methyl THFA	$-CH_3$	methanol



5,6,7,8-Tetrahydrofolic Acid(THFA)(FH_4)(R=-H)

ภาพที่ 3 สูตรโครงสร้างและชื่อของโฟเลต (Herbert and Colman, 1988)

017805

หน้าที่ของโฟเลตในร่างกาย

กรดเตตราไฮโดรโฟลิก ทำหน้าที่เป็นตัวเคลื่อนย้าย หนึ่งหนวยคาร์บอน เช่น หมู่ฟอร์มิล (formyl) ไฮดรอกซิเมทิล (hydroxymethyl) หรือ เมทิล (methyl) จากสารชนิดหนึ่งไปยังอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์พิวรีน (purine) และไพริมิดีน (pyrimidine) ที่ใช้ในการสร้างนิวคลีโอโปรตีน (nucleoproteins) ได้แก่ DNA (deoxy ribonucleic acid) และ RNA (ribonucleic acid) ซึ่งจำเป็นต่อการแบ่งเซลล์และการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรม นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน ได้แก่การเปลี่ยนเซอรีน (serine) ให้เป็นไกลซีน (glycine) ทำให้เกิดปฏิกิริยาเมทิลเลชัน (methylation) ของเอทาโนลามีน (ethanolamine) ไปเป็นวิตามินโคลีน (choline) เป็นตัวเปลี่ยนนิโคตินาไมด์ (nicotinamide) ไปเป็น เอ็น-เมทิล-นิโคตินาไมด์ (N-methyl nicotinamide) โดยเติมหมู่เมทิล เปลี่ยนเฟนิลอะลานีน (phenylalanine) ไปเป็นไทโรซีน (tyrosine) โดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน การเกิดแคแทบอลิซึม (catabolism) ของฮีสติดีน (histidine) ไปเป็นกรดกลูตามิก (Krause and Mahan,1984) และการเกิดปฏิกิริยาเมทิลเลชันของโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) ไปเป็นเมไทโอนีน (methionine) โดยมีวิตามินบี 12 เป็นแฟกเตอร์ร่วม (Chanarin, 1987)

รูปแบบของโฟเลตในอาหาร

โฟเลตจากอาหารส่วนใหญ่พบในรูปโพลีกลูตาเมต (polyglutamate) โดยร้อยละ 90 จะอยู่ในรูป 5-methylpteroylglutamates ที่เหลืออยู่ในรูป 10-formyl-pteroyl-glutamate (Reisenauer and Halsted, 1987)

การดูดซึม

โพลีกลูตาเมตนี้จะถูกเปลี่ยนไปเป็น โมโนกลูตาเมตโดยเอนไซม์คอนจูเกส (conjugase) ในลำไส้เล็ก เพื่อดูดซึมผ่านผนังลำไส้เข้าสู่เลือดที่ไปยังตับ ปริมาณการดูดซึมจะขึ้นอยู่กับปริมาณที่ขับออกทางปัสสาวะ (Davis, 1986) นอกจากนี้ชนิดของอาหารที่รับประทานมีผลต่อค่าชีวอนุเคราะห์ของโฟเลตแต่ละรูปแบบด้วย (Barton et al., 1986; Keagyet et al., 1988) เนื่องจากอาจมีสารยับยั้งเอนไซม์คอนจูเกสและสารยึดเกาะ (binder) ต่าง ๆ ค่าชีวอนุเคราะห์ของโฟเลตในอาหารมีค่าประมาณร้อยละ 50 (Herbert, 1987 b) โดยโมโนกลูตาเมตถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 70 และ เอปตา-กลูตาเมตถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 50 (Reisenauer and Halsted,1987) ร่างกายสามารถรักษาระดับโมโนกลูตาเมตให้อยู่ในภาวะธำรงดุล (homeostasis) โดยมีการหมุนเวียนในลำไส้เล็กและตับ (enterohepatic cycle) เพราะเมื่อโฟเลตผ่านตับ จะถูกขับถ่ายทางน้ำดีได้ น้ำดีจะหลั่งเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นจากถุงพักน้ำดี ทำให้มีการดูดซึมกลับเข้าสู่

กระแสเลือดใหม่ (Steinberg, 1984)

การขนส่ง

โฟเลตจะถูกขนส่งไปยังไขกระดูก เรติคิวโลไซต์ (reticulocytes) ตับ น้ำสมองร่วมไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) และเซลล์ที่หลอดไต (renal tubular cells)โดยจับกับไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 40,000 โดยวิธี energy-dependent carrier mediated transport

การสะสม

ร่างกายจะสะสมโฟเลตไว้ประมาณ 5-10 มก. ซึ่งส่วนใหญ่ (มากกว่า 50%) จะถูกเปลี่ยนเป็นโพลีกลูตาเมตโดยอาศัยเอนไซม์โพลีกลูตาเมตซินทีเทส (polyglutamate synthetase) แล้วสะสมไว้ในตับ เมื่อต้องการนำมาใช้จะผ่านการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ให้อยู่ในรูปโมโนกลูตาเมต โดยอาศัยเอนไซม์คอนจูเกส ซึ่งพบในเนื้อเยื่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไป (Herbert and Colman, 1988)

การขับถ่าย

โฟเลตถูกขับทางอุจจาระประมาณ 200 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งปริมาณนี้บางส่วนมาจากการสังเคราะห์ของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ และขับออกทางปัสสาวะ 5-40 ไมโครกรัมในรูปอิสระ (Herbert, 1987 b)

การวินิจฉัยการขาดกรดโฟลิก

การประเมินภาวะโภชนาการของกรดโฟลิก ทำโดยวัดระดับโฟเลตในซีรัมซึ่งเป็นวิธีที่นิยมมานานแล้ว แต่ค่านี้จะไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณโฟเลตที่สะสมในเนื้อเยื่อปัจจุบันจึงนิยมวัดระดับโฟเลตในเม็ดเลือดแดงมากกว่าเนื่องจากจะเป็นดัชนีแสดงปริมาณโฟเลตที่สะสมในเนื้อเยื่อ (tissue folate store) ได้ดี (Taylor and Anthony, 1983) การขาดกรดโฟลิกพบว่าสัมพันธ์กับการมีไฮเปอร์เซกเมนต์ (hypersegment) ของนิวโทรฟิล (neutrophils) และพบกรดฟอร์มอิมิโน-แอล-กลูตามิก (formimino-L-glutamic: FIGLU) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ (metabolite) ของฮีสติดีน ขับออกมาทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น (Sauberlich et al., 1987) นอกจากวิธีดังกล่าวแล้วยังมีวิธี Deoxyuridine supression test อีกวิธีที่นิยมใช้ (Davis, 1986) ทำโดยวัดเมแทบอลิซึมของหน่วยคาร์บอนด้วยการบ่ม (incubate) เซลล์ของไขกระดูกผู้ป่วยกับ deoxyuridine ในหลอดทดลองจะพบว่าเม็ดเลือดแดงที่มีขนาดใหญ่ผิดปกติ (megaloblast)ที่เกิดจากการขาดกรดโฟลิกหรือวิตามินบี 12 ไม่สามารถสังเคราะห์ thymidine mono phosphate

จาก deoxyuridine monophosphateซึ่งเป็นสารตั้งต้น (สุวิทย์ อารีกุล, 2529) ขั้นตอนการขาดกรดโฟลิก แสดงตามการวินิจฉัยด้วยค่าทางคลินิค ในตารางที่ 4 (Herbert, 1987 c)

สาเหตุการขาด

สาเหตุของการขาดกรดโฟลิก มักเกิดจากการได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ สาเหตุรองลงไปคือมีความผิดปกติของการดูดซึม ร่างกายมีความต้องการเพิ่มขึ้น เช่นขณะตั้งครรภ์ (Huber et al., 1988) มีความผิดปกติในการใช้ประโยชน์จากกรดโฟลิก และการได้รับยาบางชนิดเช่น ยาที่เป็นปฏิปักษ์กับกรดโฟลิกได้แก่ methotrexate, pyrimethamine, trimethoprim, triamterene ยาแก้ชักได้แก่ phenobarbitone, phenytoin และยาคุมกำเนิด (Davis, 1986; Krause and Mahan, 1984; Taylor and Anthony, 1983)

ผลเสียจากการขาดกรดโฟลิก

การขาดกรดโฟลิกจะรบกวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและรบกวนเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์และการสังเคราะห์โปรตีนบกพร่อง (Herbert, 1987b)เกิดภาวะโลหิตจางชนิดเมกาโลบลาสติก (megaloblastic anemia) เซลล์เม็ดเลือดแดงรวมทั้งเซลล์ที่แบ่งตัวได้รวดเร็ว เช่นเซลล์เยื่อเมือกที่ปาก กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กจะมีขนาดใหญ่ขึ้น มีนิวเคลียสใหญ่ ไม่สามารถเจริญได้เต็มที่ (Taylor and Anthony,1983)

กลุ่มบุคคลที่ขาดกรดโฟลิก

การขาดกรดโฟลิก พบมากในสตรีมีครรภ์และทารกคลอดก่อนกำหนด (Chanarin, 1985) นอกจากนี้ทารกที่ไม่ได้รับประทานนมมารดาจะขาดกรดโฟลิกได้มากกว่าทารกที่รับประทานนมมารดา (สุวิทย์ อารีกุล, 2527) แต่อาการขาดกรดโฟลิกนี้ไม่ค่อยพบในหญิงให้นมบุตร (Johan, 1983) และผู้สูงอายุ (Davis, 1986)

ปริมาณกรดโฟลิกที่แนะนำให้ได้รับ

ปริมาณกรดโฟลิกที่แนะนำให้ได้รับในแต่ละวันแตกต่างกันตาม เพศ วัยและสภาวะร่างกาย ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 แสดงขั้นตอนของการขาดโฟเลต ด้วยค่าต่าง ๆ ที่ใช้ในการวินิจฉัยการขาดโฟเลต (Herbert, 1987 c)

ภาวะโฟเลตในส่วนต่าง ๆ และค่าที่ใช้วินิจฉัย	ขั้นตอนการเกิดภาวะการขาดโฟเลต				
	ปกติ	เริ่มเสียสมดุลย์	ขาด	โฟเลตไม่พอเพียงต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง	โลหิตจางจากการขาดโฟเลต
โฟเลตในตับ	ปกติ	ปกติ	เริ่มลดลง	ลดลงมากขึ้น	น้อยมาก
โฟเลตในพลาสมา	ปกติ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
โฟเลตในเม็ดเลือดแดง	ปกติ	ปกติ	เริ่มลดลง	ลดลงมากขึ้น	น้อยมาก
โฟเลตในซีรัม (นาโนกรัม/มล.)	>5	< 3	< 3	< 3	< 3
โฟเลตในเม็ดเลือดแดง (นาโนกรัม/มล.)	>200	>200	<160	< 120	< 100
ค่า dU* suppression	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ผิดปกติ	ผิดปกติ
โฟเลตในตับ (ไมโครกรัม/ก.)	> 3	> 3	< 1.6	< 1.2	< 1
ลักษณะเม็ดเลือดแดง	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ใหญ่กว่าปกติ
เฮโมโกลบิน (ก./ดล.)	> 12	> 12	>12	> 12	< 12

* deoxy-Uridine

ตารางที่ 5 แสดงปริมาณโฟเลตที่แนะนำให้ได้รับในหนึ่งวัน (Herbert, 1987 b; Milne et al., 1983; Sauberlich et al., 1987)

วัย/สภาวะ	อายุ	น้ำหนักตัว (กก.)	ปริมาณโฟเลตที่แนะนำให้ได้รับต่อวัน ไมโครกรัม	นาโนโมล
ทารก	0 - 2.9 เดือน	4.5	16	36.26
	3 - 5.9 เดือน	6.6	24	54.38
	6 - 11.9 เดือน	8.8	32	72.51
เด็ก	1- 1.9 ปี		35	79
	2 - 5.9 ปี		50	110
	6 - 9.9 ปี		80	180
ผู้ใหญ่เพศชาย	11 - 70 + ปี		200	
ผู้ใหญ่เพศหญิง	11 - 70 + ปี		200-250	
สตรีมีครรภ์	0 - 2.9 เดือน		500	1130
	3 - 5.9 เดือน		500	1130
	6 - 9 เดือน		500	1130
สตรีให้นมบุตร*	0 - 5.9 เดือน		280	635
	6 + เดือน		280	635

* คาดประมาณว่า สตรีให้นมบุตรมีน้ำหนักเฉลี่ย 59 กก.

ในเรื่องนี้สำนักโภชนศาสตร์ของประเทศคานาดา (Canadian Bureau of Nutrition Science) ได้กำหนดค่ามาตรฐานไว้เป็น 3 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมสำหรับผู้ใหญ่ปกติ (Reisenauer and Halsted, 1987)

แหล่งอาหารที่ให้กรดโฟลิก

กรดโฟลิกพบได้ในอาหารทั่ว ๆ ไป ในตับจะพบกรดโฟลิกในรูป 5-methyl THF ซึ่งถูกดูดซึมได้ดี ในอาหารอื่น เช่นถั่วเมล็ดแห้ง ยีสต์ ผักใบเขียว และผลไม้ พบกรดโฟลิกอยู่ในรูปโพลีกลูตาเมต (Davidson et al., 1979) กรดโฟลิกไม่ทนต่อความร้อน จึงสูญเสียไปในระหว่างการปรุงอาหาร ระหว่างการเก็บ (Krause and Mahan, 1984) การอุ่นอาหารซ้ำ และการรินน้ำในอาหารทิ้งไม่นำมารับประทานด้วย (Davidson et al., 1979)

การป้องกันการขาดกรดโฟลิก

การป้องกันการขาดกรดโฟลิกจะต้องให้ความรู้ในเรื่องการปรุงอาหารที่ถูกต้องเพื่อรักษาคุณค่าอาหารไว้ให้มากที่สุด เลือกรับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของกรดโฟลิก งดการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ชักควรรับประทานกรดโฟลิกเสริมวันละ 1 มก. (Taylor and Anthony, 1983)

การรักษา

การรักษาโลหิตจางจากการขาดกรดโฟลิกของสตรีมีครรภ์จะให้กรด pteroyl glutamic 5 มก. ต่อวันติดต่อกันไปอย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังคลอดบุตร (Chanarin, 1985)

การเสริมกรดโฟลิก

อาจมีผลเสียเกิดขึ้นได้ เนื่องจากกรดโฟลิกขนาดสูงรบกวนการดูดซึมสังกะสี ซึ่งเป็นธาตุที่จำเป็นในการสังเคราะห์ DNA และ RNA สำคัญต่อโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ รวมทั้งระบบภูมิคุ้มกัน (Simmer et al., 1987) โดยกรดโฟลิกจะจับกับสังกะสีเกิดเป็นสารประกอบที่ไม่ละลายในลำไส้ (Milne et al., 1984) ผลเสียนี้เคยพบว่าสัมพันธ์กับความพิการแต่กำเนิดของทารกและการมีโรคแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ (Mukherjee et al., 1984)

อาการข้างเคียงจากการได้รับกรดโฟลิกที่อาจพบได้คือ อาการหนังร้อนแดง (erythema) คัน และเป็นลมพิษ (Davis, 1986)

การวิเคราะห์ปริมาณกรดโฟลิก

การวิเคราะห์ปริมาณกรดโฟลิก นิยมใช้วิธีทางจุลชีววิทยา โดยใช้เชื้อ *Lactobacillus casei* เป็นเชื้อมาตรฐาน เชื้อนี้สามารถตอบสนองต่ออนุพันธ์ของกรดโฟลิกได้มากชนิดที่สุด วิธีอื่น เช่น radioisotope dilution (Herbert, 1987 c) วิธีนี้ทำโดยอาศัยหลัก Competitive protein binding ใช้กรดโฟลิกที่ติดสลากด้วย ตริเตรียม (^{3}H) หรือ ไอโอดีน-125 หรือ เซเลเนียม-75 และ binding protein เช่น น้ำนมวัว เติมลงในตัวอย่าง ปั่นเอาน้ำใสส่วนบนไปนับหากัมมันตภาพรังสีของกรดโฟลิกที่ติดสลากซึ่งรวมตัวอยู่กับโปรตีนในนม เทียบกับหลอดควบคุมซึ่งใช้กรดโฟลิกมาตรฐานแทนตัวอย่าง เขียนกราฟมาตรฐานระหว่างสัดส่วนของกรดโฟลิกที่จับกับโปรตีนกับความเข้มข้นของกรดโฟลิก ค่าสัดส่วนที่จับกับโปรตีนคำนวณจากสัดส่วนระหว่างกัมมันตภาพรังสีของตัวอย่างที่เติมกรดโฟลิกแต่ละอันกับตัวอย่างที่ไม่ได้เติมกรดโฟลิก (สุวิทย์ อารีกุล, 2529)

โฟเลตในอาหารมักอยู่ในรูปโพลีกลูตาเมต ซึ่งถ้ามีอนุมูลกลูตาเมตมากกว่า 3 อนุมูล จะไม่ตอบสนองโดยเชื้อ *Lactobacillus casei* (Wright and Phillips, 1985) จึงต้องใช้เอนไซม์ดีคอนจูเกส (deconjugase) จากไตหมูหรือตับอ่อนไก่เปลี่ยนให้มีอนุมูลกลูตาเมตเพียงหนึ่งหรือสองอนุมูล (Phillips and Wright, 1983) ซึ่งแหล่งของเอนไซม์ทั้งสองดังกล่าวให้ผลการวิเคราะห์กรดโฟลิกในผักโขมไม่แตกต่างกัน (Kirsch and Chen, 1984) การวิเคราะห์วิธีนี้จะเติมวิตามินซี เพื่อป้องกันการสลายตัวของ 5-methyltetrahydrofolic acid ด้วย (Philips and Wright, 1982)

ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์โดยใช้คอมพิวเตอร์ ควบคุมการเจือจางตัวอย่าง การเติมอาหารเลี้ยงเชื้อ การตรวจวัดความขุ่น และคำนวณผลที่วิเคราะห์ได้ สามารถทำการวิเคราะห์ได้ประมาณวันละ 200 ตัวอย่าง (Keagy, 1986)