

วิจารณ์ผลการทดลอง



Part I ระดับ GH ในคนปกติ และผู้ป่วยชาลัสซีเมีย

จากผลการทดลอง การทดสอบความแม่นยำของวิธี radioimmunoassay ของ GH ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้โดยการหา percentage recovery ได้ค่าเฉลี่ยสำหรับพวกที่มีค่าสูงเท่ากับ $104.0 \pm 22.4\%$ คากกลางเท่ากับ $101.0 \pm 20.7\%$ และค่าต่ำเท่ากับ $92.0 \pm 11.1\%$ ซึ่งค่าที่ได้ใกล้เคียงกับค่าที่ได้จาก Jackson และคณะ (1968) คือมี percentage recovery ในพวกค่าสูงเท่ากับ 108% คากกลางเท่ากับ 102% และค่าต่ำเท่ากับ 92%

ได้ทำการวัดระดับโกรทฮอร์โมนในเด็กปกติ และที่เป็นโรคชาลัสซีเมีย โดยการ ทำ insulin tolerance test (ITT) หรือ insulin induced hypoglycaemia โดยใช้อินซูลินเป็นตัวกระตุ้นให้ GH หลังออกมา ผลที่ได้ปรากฏว่า ภายหลังจากฉีดอินซูลิน 0.15 I.U. ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม น้ำตาลกลูโคสในคนปกติลดลงจากเดิมเฉลี่ยเท่ากับ $58.68 \pm 14.3\%$ (mean \pm S.D.) และในคนป่วยเท่ากับ $68.18 \pm 12.69\%$ ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันแสดงว่าทั้งในคนปกติและคนป่วยทุกคน มีความไวและมีการตอบสนองต่ออินซูลิน โดยการลดระดับน้ำตาลลงใกล้เคียงกันและเพียงพอในการกระตุ้นให้มีการหลั่ง GH เพิ่มมากขึ้นได้ ถ้าคอมพิวเตอร์ทำหน้าที่ได้เป็นปกติ

ระดับของ GH ที่ basal level ในเด็กปกติแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีค่าฮอร์โมนต่ำกว่า 6 นก./มล. และสูงกว่า 6 นก./มล. (แบ่งตาม Schroder และคณะ, 1973) โดยมีปริมาณฮอร์โมนเฉลี่ยเท่ากับ 2.72 ± 1.77 นก./มล. และ 17.98 ± 2.16 นก./มล. ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้มีความใกล้เคียงกับค่าที่ได้จาก Schroder และคณะ (1973) ซึ่งมีปริมาณฮอร์โมนเฉลี่ยสำหรับค่าต่ำ และค่าสูงเท่ากับ 2.2 ± 0.1 และ 18.7 ± 2.0 (S.E.) นก./มล. ตามลำดับ ส่วนกลุ่มอื่นๆที่ไม่ได้ทำการแบ่งแยกเป็นค่าต่ำและค่าสูงก็ได้ผลใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 9 ซึ่งจะเห็นได้ว่าเป็นค่าที่ไม่มีความแตกต่างกับค่าที่ได้จากรายงานนี้มากนัก เพราะถ้าวัดค่าสูงและค่าที่ได้จากการทดลองเข้าด้วยกันโดยไม่แบ่งแยกกลุ่ม จะได้ค่าเฉลี่ยของฮอร์โมนใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการทดลองของผู้อื่น คือได้เท่ากับ 5.67 ± 5.26 นก./มล.

ในการทดลองครั้งนี้ถือหลักว่าการเพิ่มโกรทฮอร์โมน จากระดับ basal ขึ้นไปมากกว่า 6 นก./มล. (6 นก./มล.increment) เป็นการแสดงการตอบสนองต่อการกระตุ้น เมื่อทำการกระตุ้นโดยการฉีดอินซูลิน แล้วพบว่ากลุ่มคนปกติทั้งกลุ่มจะมีการตอบสนองต่ออินซูลินภายในเวลา 30-90 นาที โดยในพวกที่มีระดับ basal ค่าจะมีปริมาณ GH สูงสุดเฉลี่ยเท่ากับ 32.45 ± 22.52 นก./มล. และในพวกที่มีระดับ basal สูงเท่ากับ 30.0 ± 4.24 นก./มล. ซึ่งการเพิ่ม GH จากค่า basal ทั้งค่าและสูงในกลุ่มคนปกติ จะมีค่าอยู่ในช่วง 1.6-39.09 เท่า ซึ่งค่าที่ได้จากการทดลองนี้ มีความใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากผู้ที่ทดลองอื่นๆคือ

Schroder และคณะ (1973) วัดปริมาณ GH ในคนปกติ พวกที่มีค่า basal level ค่าเท่านั้น โดยวัดได้ค่าสูงสุดเท่ากับ 26.3-28.6 นก./มล. ส่วนในพวกค่าสูงไม่ได้รายงานค่าสูงสุดไว้

นอกจากนี้ค่าที่วัดได้ก็ใกล้เคียงกับที่ Frohman และคณะ (1967); Morris และคณะ (1967); Root และคณะ (1967); Kaplan และคณะ (1968) และ Toccafondi และคณะ (1970) ที่ได้ทำการวัดปริมาณ GH ในคนปกติโดยไม่ได้แยกเป็นพวก ค่า basal ค่าหรือสูง ได้ค่า GH สูงสุดภายหลังการกระตุ้น เท่ากับ 20.4 ± 6.4 , 25.0, 11.3, 12.5 และ 7.7-48.3 นก./มล. ตามลำดับ

สำหรับผู้ป่วยโรคซาลส์ซีเมีย จากการทดลองครั้งนี้ ได้แยกค่า basal ของ GH เป็นสองกลุ่มเช่นกัน คือมีค่าต่ำและค่าสูง โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.89 ± 1.24 และ 11.22 ± 5.56 นก./มล. ตามลำดับ ซึ่งค่าต่ำที่ได้มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จาก Toccafondi และคณะ (1970) ซึ่งวัดได้ค่าเท่ากับ 2.2 ± 0.3 (S.E.) นก./มล. เป็นคณะเดียวที่ได้รายงานผลในผู้ป่วยซาลส์ซีเมียไว้ ในพวกค่าสูงนั้นมี ว่าเป็นโรคตับคือ cirrhosis ซึ่ง Samann และคณะ (1966) เคยรายงานไว้ว่าคนป่วยโรค cirrhosis จะมีค่า GH ที่ basal สูงกว่าคนปกติ เนื่องจากมีความทนทานต่ออินซูลิน (insulin resistance) แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า basal สูงรายอื่นๆ เราไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นโรคตับหรือไม่ เพราะวามลทางห้องปฏิบัติการไม่แน่นอนพอที่จะสรุปได้

ผู้ป่วย 14 คน ในจำนวน 21 คน มีการหลั่ง GH เพิ่มขึ้นโดยมี GH increment มากกว่า 6 นก./มล. เป็นการแสดงการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอินซูลินโดยในกลุ่มที่มีค่า basal ค่าจะมีการหลั่ง GH ใต้สูงสุดเฉลี่ยเท่ากับ 16.39 ± 10.5 (9.0-43.7) นก./มล. ส่วนในกลุ่มที่มีค่า basal level สูงจะมีค่า GH เพิ่มขึ้นสูงสุดเฉลี่ยเท่ากับ 41.25 ± 12.24 (24.0-52.0) นก./มล. ผู้ป่วยกลุ่มนี้มี GH เพิ่มขึ้นจากค่า basal อยู่ระหว่าง 2.1-16.75 เท่า โดยการตอบสนองจะเกิดขึ้นในเวลา 30-120 นาที แสดงว่ามีการตอบสนองยาวนานออกไปกว่าในคนปกติ ซึ่งจะเกิดขึ้นภายในเวลา 30-90 นาที สำหรับผู้ป่วยบางส่วน คือ 7 คนใน 21 คน ไม่มีการตอบสนองเลย คือไม่มี GH rise ถึง 6 นก./มล. โดยมีระดับ GH สูงสุดภายหลังการกระตุ้นมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.48 ± 2.46 (3.6-10.0) นก./มล. เท่านั้น

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าในคนปกติมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอินซูลินโดยมี GH rise มากกว่า 6 นก./มล. ทุกคน ในขณะที่เดียวกันในกลุ่มผู้ป่วยซาลัสซีเมียบางส่วน 7 คน ไม่มีการตอบสนองเลย ส่วนผู้ป่วยอีก 14 คนนั้น มีความสามารถในการสนองต่อการกระตุ้นได้ก็จริง แต่เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 34 จะเห็นได้ว่าความสามารถในการตอบสนองของคนป่วยกลุ่มนี้ น่าจะมีแนวโน้มไปในทางที่ต่ำกว่าความสามารถของคนปกติ เพราะประสิทธิภาพ (capacity) ในการเพิ่มปริมาณ GH secretion ออกมาในกระแสโลหิตนั้นไม่สูงมากนัก (รูปที่ 34) เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 34 จะเห็นได้ว่าความสามารถในการตอบสนองของ GH rise จากค่า basal นั้นดูเหมือนจะใกล้เคียงกับค่าที่ได้ในคนปกติที่มีความสามารถต่ำ และนอกจากนี้ ปฏิริยาการตอบสนองของผู้ป่วย 3 คน ใน 14 คน มีการตอบสนองช้ากว่าปกติคือต้องใช้เวลานานถึง 120 นาที จึงจะมี GH rise ใต้สูงสุด การที่เป็นเช่นนี้อาจจะเนื่องมาจาก receptor ของ acidophil cell ที่สร้างและหลั่ง GH ในต่อมพิทูอิทารีในผู้ป่วยบางคน อาจมีการตอบสนองช้าและมีความไวในการรับการกระตุ้นน้อยลง แสดงว่าประสิทธิภาพของต่อมพิทูอิทารีในการสร้างและหลั่ง GH ของผู้ป่วยซาลัสซีเมีย มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพต่ำกว่าคนปกติ

Toccafondi และคณะ (1970) ได้ทำการวัด GH ในผู้ป่วยโรคซาลัสซีเมียซึ่งเป็นเด็กในวัยก่อนหนุ่มสาว (prepuberty) เขากล่าวว่าเด็กเหล่านั้นมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นเป็นปกติทุกคน โดยค่า GH ภายหลังการกระตุ้นมีค่าสูงสุด เท่ากับ 6.4-45.0

นก./มล. แต่ Toccalfondi ถือหลักในการวัดการตอบสนองของต่อมพิทูอิทารีโดยใช้ระดับเพิ่มขึ้นถึงระดับแค่ 6 นก./มล. ก็ถือว่ามี การตอบสนองแล้ว ไม่ว่าค่า basal จะเป็นเท่าใด ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายของ Toccalfondi จะโคคา GH เพิ่มขึ้นมากกว่าระดับ basal เพียงประมาณ 3⁺ นก./มล. เท่านั้น หลักเกณฑ์เช่นนี้ยังไม่เป็นที่มั่นใจได้ เนื่องจากเหตุผลที่กล่าวมาแล้ว ในรายงานนี้จึงใช้หลักการเพิ่ม GH มากกว่าระดับ basal เป็นจำนวนตั้งแต่ 6 นก./มล. ขึ้นไป (6 นก./มล. increment) เป็นตัวบอกระดับความสามารถในการตอบสนองต่อการกระตุ้นตามปกติ ซึ่งเป็นวิธีการที่ผู้รายงานหลายกลุ่มนิยมใช้กัน (Fraser และ Rabinowitz, 1962; Schroder และคณะ 1973) และเชื่อถือได้แน่นอนกว่าวิธีที่ Toccalfondi ใช้ ในผู้รายงานบางกลุ่มเช่น Frantz และ Rabkin (1964) และ Rabkin และ Frantz (1964) ได้ใช้ระดับ GH ภายหลังการกระตุ้นสูงถึง 25 นก./มล. ขึ้นไปเป็นตัวบอกระดับความสามารถในการตอบสนองต่อการกระตุ้นตามปกติ แต่ค่าที่ใช้นี้ไม่ค่อยนิยมใช้กัน ส่วน Stock และ Martin (1968) ได้ใช้การเพิ่ม GH ขึ้นจาก basal level 7 นก./มล. (7 นก./มล. increment) เป็นตัวบอกระดับความสามารถในการตอบสนองต่อการกระตุ้นเป็นปกติ

นอกจาก Toccalfondi และคณะ (1970) จะได้ทำการวัด GH ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียแล้ว Kuó และคณะ (1968) ได้ทำการวัดปริมาณฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคนี้เช่นเดียวกัน แต่ผลที่วัดได้ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่า ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอินซูลินเป็นปกติหรือไม่

ผลที่ได้จากการทดลองครั้งนี้ ทำให้เห็นว่าการகுประสิทธิภาพในการหลั่ง GH ของต่อมพิทูอิทารีนั้น ค่าที่วัดได้ที่ระดับ basal อย่างเดียว ไม่สามารถบอกได้ถึงความแตกต่างจากคนปกติ แต่เมื่อทำ stimulation test โดยใช้ตัวกระตุ้นคืออินซูลิน โดยทำให้เกิด hypoglycaemia จึงจะพอเห็นได้ว่าคนป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียมีทั้งพวกที่ต่อมพิทูอิทารีไม่มีการตอบสนองเลย และพวกที่มีการตอบสนอง แต่เป็นการตอบสนองที่มีแนวโน้มค่อนข้างต่ำ และบางคนยังมีความไวในการตอบสนองช้าลงอีกด้วย การที่เป็นเช่นนี้ ย่อมแสดงว่าจะต้องมีการรบกวนที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของต่อมพิทูอิทารีเกิดขึ้น

จากการที่ Laron และคณะ (1966) กล่าวว่าผู้ป่วยด้วยโรคนี้มีการสนองตอบสูง ทั้งที่อาการทางคลินิกบ่งชี้ถึงการมีการเจริญเติบโตช้าขึ้นเนื่องมาจากการมี HGH ที่ไม่มีการแสดง คุณสมบัติทางชีวภาพ แต่แสดงคุณสมบัติทางอิมมูโนได้ จึงสามารถวัดค่าได้สูงโดยวิธี immuno assay โดยเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงใน gene ที่ใช้ในการสร้าง GH ทำให้ได้โมเลกุล ของ GH ผิดไปจากเดิม แต่จากผลการทดลองในรายงานนี้ ผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้ามีทั้ง ที่ไม่ตอบสนองเลย (33.3%) และที่ตอบสนองได้ (66.7%) แต่ก็มีประสิทธิภาพต่ำ เพราะ ฉะนั้นเมื่อมีความแตกต่างกันในความสามารถของการตอบสนอง เช่นนี้คำอธิบายของ Laron และคณะ (1966) จึงดูไม่น่าเป็นไปได้ เพราะถ้าเป็นเช่นนั้นจริงคนป่วยทุกคนควรมีการ ตอบสนอง เช่นเดียวกับคนปกติทั้งหมดหรืออย่างน้อย 90% โดยยอมให้มีความผิดพลาดในวิธี การทดลองได้ 10% (ตามที่กล่าวมาแล้วในหน้า) ดังนั้นการเกิดความแตกต่างในการตอบ สอนงในผู้ป่วย ควรจะเกิดจากการมีความผิดปกติในการทำงานของต่อมพิทูอิทารีมากกว่าความ ผิดปกติในคุณสมบัติทางชีวภาพของ โมเลกุลของ GH อย่างแน่นอน

การที่ต่อมพิทูอิทารีมีประสิทธิภาพในการทำงานต่ำลง อาจเป็นผลที่เกิดจากสาเหตุ อื่น เมื่อพิจารณาความ complication ต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วยขาดสซีเมียที่อาจเป็นต้นเหตุของ การรบกวนต่อการทำงานของต่อมพิทูอิทารีได้อันคับแรกก็โรคแก่ ความรุนแรงและระยะเวลา ของการมีอาการโลหิตจาง (anemia) อาการโลหิตจางในผู้ป่วยขาดสซีเมียส่วนมากมักจะ อยู่ในขั้นรุนแรง (severe) จากตารางที่ 13 ข. ^(หน้า 106) จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตปกติมี อาการโลหิตจางรุนแรง 5 คน (71.43%) ที่เหลืออีก 2 คน มีอาการไม่รุนแรงนัก (mild) แต่ในผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้าทั้ง 14 คน (100%) มีอาการโลหิตจางรุนแรงมาก เนื่องจาก โรคขาดสซีเมียนี้เป็นโรคทางกรรมพันธุ์ ผู้ป่วยจะแสดงอาการโลหิตจางตั้งแต่วัยเด็ก ในราย ที่มีอาการโลหิตจางรุนแรง อวัยวะที่ใช้ในการสร้างและทำลายเม็ดเลือดจะมีขนาดใหญ่เพราะ ใช้ทำงานมาก ในขณะที่อวัยวะอื่น ๆ จะไม่เจริญเติบโตเท่าที่ควร รวมทั้งต่อมพิทูอิทารี ด้วย เพราะร่างกายจะใช้โปรตีนไปในการสร้างเม็ดเลือดมากกว่าจะนำไปใช้เสริมสร้างส่วน อื่น ๆ ของร่างกาย (Fessas และ Louko-poulos, 1974) ต่อมพิทูอิทารีที่ขาดอาหารและ O_2 ย่อมทำงานไม่ได้ดี ทำให้มีการสร้างและหลั่ง GH บกพร่องไปได้ นอกจากนี้อวัยวะต่าง ๆ ใ้ได้รับ O_2 และเลือดที่จะไปหล่อเลี้ยงไม่เพียงพอซึ่งอาจจะทำให้เซลล์ของอวัยวะต่าง ๆ มีความไว ในการรับการกระตุ้นจาก GH ลดลงอีกด้วย จึงทำให้การเจริญเติบโตของอวัยวะต่าง ๆ และ ร่างกายทั่วไปเป็นไปได้ไม่เต็มที่ แต่ในผู้ป่วยบางรายก็มีการเจริญเติบโต เช่นคนปกติ อาจเนื่อง มาจากปริมาณและคุณภาพของอาหาร

ที่ได้ในผู้ป่วยเหล่านี้แตกต่างกันไปตามฐานะและความเป็นอยู่ การให้อาหารโปรตีนมากๆ อาจช่วยให้ร่างกายนำไปใช้สร้างเสริมอวัยวะต่างๆ ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ขาดอาหารโปรตีน ซึ่งประวัติการกินอาหารของผู้ป่วยเราไม่สามารถหามาประกอบการพิจารณาได้ ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้ จึงมีการเจริญเติบโตได้เป็นปกติ เพราะฉะนั้นจึงเป็นไปได้ว่า ความรุนแรงของอาการโลหิตจาง อาจเป็นสาเหตุให้ การเจริญเติบโตและ development function ของต่อมพิทูอิทารีบกพร่องไปทั้งทางตรงและทางอ้อม

นอกจากสาเหตุสองประการที่กล่าวมาแล้ว ชนิดของโรคธาลัสซีเมีย และความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมียนั้น ก็พบมีความสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตช้ากว่า (ดังตารางที่ 13 ข หน้า 106 และจาก Wasi, 1975) เพราะถ้าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดที่มีความรุนแรงมากเช่นพวก β thal/Hb E และ β thal major ก็จะมีอาการโลหิตจางรุนแรงมากด้วย ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดการเจริญเติบโตช้าได้ ดังกล่าวมาแล้ว จากตารางที่ 13 ข (หน้า 106) จะเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้า จะพบว่าเป็น β thal/Hb E ทั้งหมด (ยกเว้นหนึ่งราย ที่เป็น β thal major) (100%) และไม่มี Hb H disease ส่วนผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตเป็นปกติ จะพบว่ามีผู้ป่วยเป็น β thal/Hb E พอกับ Hb H disease คือ 42.86% และ 57.14% ตามลำดับ

complication อีกชนิดหนึ่ง ที่พบเสมอในโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง คือ hemochromatosis ซึ่งเกิดจากการมีปริมาณของเหล็กในซีรัมสูงมาเป็นเวลานานๆ เนื่องจากการแตกสลายตัวของเม็ดเลือดในร่างกายอยู่เรื่อยๆ, จากการรักษา (medication) เช่น การได้รับเหล็กจากการให้เลือด และจากการที่กินอาหารเข้าไป คนไข้พวกนี้มีการดูดซึมเหล็กได้ แม้จะอยู่ในสภาพที่มีเหล็กมากแล้วก็ตาม

เมื่อดูตามตารางที่ 13 ข (หน้า 106) จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตเป็นปกติ 7 คน (100%) ไม่มีอาการ hemochromatosis โดยดูจากสีผิว (skin pigmentation) และระดับเหล็กในซีรัม ซึ่งเป็นข้อชี้บ่งที่ยังไม่แน่นอนนัก แต่เป็นการตรวจพบเท่าที่เราทำได้ ส่วนผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้ามี 2 คน (14.3%) ที่มีอาการ hemochromatosis รุนแรง (severe) ซึ่ง 1 คนได้ทำ autopsy พบว่ามีเหล็กสะสมอยู่ในต่อมพิทูอิทารีเล็กน้อย และมี GH rise ต่ำลงของต่ออินซูลิน มี 3 คน (21.4%) ที่มีอาการปานกลาง (moderate) และที่เหลือ 9 คน

(64.3 %) ไม่มีอาการ hemochromatosis เลย จากผลการทดลองครั้งนี้ ยังไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่า hemochromatosis นั้น จะมีผลทำให้เกิดการรบกวนในหน้าที่การทำงานของต่อมพิทูอิทารีหรือไม่ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ MacDonald และ Mallory (1960) โดยทำ autopsy คนป่วยที่มี hemochromatosis 57 ราย พบว่ามี hemosiderin สะสมอยู่ในต่อมพิทูอิทารี 86 % , ในต่อมไทรอยด์ 100 % , ใน testes 88 % และในต่อมอะครินาล 80 % พบว่ามีเหล็กสะสมในต่อมพิทูอิทารีมากกว่าใน testes และต่อมอะครินาล มีคนเคยตั้งข้อสงสัยไว้ว่า การมีเหล็กไปสะสมอยู่นั้นจะทำให้อวัยวะต่างๆ มีการทำงานที่ผิดปกติไปได้จริงหรือไม่ (MacDonald, 1964) Bannerman และคณะ (1967) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาลด์ซีเมียชนิด thal intermedia โดยการดูการทำงานของต่อมพิทูอิทารี รวมทั้งการวัดการทำงานของต่อมไร้ท่ออื่นๆ เขาพบว่านอกจากการมี hemochromatosis แล้วยังมีการสะสมของเหล็กในต่อมพิทูอิทารีอีกด้วย เขากล่าวว่ามีความเกี่ยวพันกันอย่างแน่นแฟ้นระหว่างการสะสมของเหล็กและการที่เนื้อเยื่อถูกทำลาย และอธิบายว่า จากการมีเหล็กไปสะสมอยู่นี้ เป็นสาเหตุให้ต่อมพิทูอิทารีถูกทำลายไป Stock และ Martin (1968) ได้รายงานถึง pituitary deficiency ในผู้ป่วย hemochromatosis โดยดู GH rise ภายหลังจากการกระตุ้นด้วยอินซูลินเช่นกัน และสรุปว่า pituitary failure ในผู้ป่วยเหล่านี้จะเกิดจากการสะสมของเหล็กใน anterior pituitary

จากการที่มีหลักฐานที่ชี้แจงไปว่า hemochromatosis หรือการสะสมของเหล็กที่ต่อมพิทูอิทารี อาจทำให้เกิดการทำลายต่อมพิทูอิทารีได้ ซึ่งจะมีผลทำให้ต่อมพิทูอิทารีมีประสิทธิภาพในการทำงานเสื่อมลง อาจเป็นสาเหตุอีกอันหนึ่งที่ทำให้มีการหลัง GH ของต่อมพิทูอิทารีไม่มีประสิทธิภาพ หรือมีประสิทธิภาพต่ำลงดังผลที่ได้จากการทดลองครั้งนี้

จากผลของการทดลองในครั้งนี้ และจากของผู้อื่น อาจจะสามารถกล่าวได้ว่าในผู้ป่วยชาลด์ซีเมียที่มีการเจริญเติบโตช้า นั้น การตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยอินซูลินของต่อมพิทูอิทารีในการหลัง GH ในผู้ป่วยบางส่วนมีความบกพร่องไปโดยมีประสิทธิภาพในการสร้างและหลังลดน้อยลง ซึ่งความบกพร่องเช่นนี้ อาจมีสาเหตุมาจากความรุนแรงของ hemochromatosis ซึ่งอาจทำลายเนื้อเยื่อของต่อมพิทูอิทารีทำให้เสื่อมสมรรถภาพ หรืออาจจะเป็นเพราะความ

รุนแรงและความยาวนานของการมีโลหิตจางก็ได้อีกซึ่งก็สามารถทำให้เนื้อเยื่อของต่อมพิทูอิทารีเสื่อมสมรรถภาพได้เช่นกันจากการขาดอาหาร+O₂นอกจากมีการหลั่ง GH ไม่เพียงพอแล้วภาวะโดยทั่วไปผสมกับการมีโลหิตจางของผู้ป่วย มักจะเกิดการขาดอาหารจากการมีอาการคลื่นไส้อาเจียรและเบื่ออาหาร หรือการดูดซึมอาหารไม่ดีพอ และเซลล์เนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆอื่น ๆ ขาดอาหารและ O₂ ทำให้การทำงานต่ำลง แม้ว่าในบางรายจะมีการหลั่ง GH ได้ตามปกติ แต่ GH ก็ไม่อาจออกฤทธิ์ได้เต็มที่เพราะเซลล์เนื้อเยื่อไม่อยู่ในสภาพที่จะตอบสนองต่อการกระตุ้นจาก GH และปฏิบัติงานได้อย่างสมบูรณ์ตามปกติเป็นผลให้ผู้ป่วยขาดสติเมียมมีการเจริญเติบโตช้า และจากการศึกษาการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยการหา serum T₄ ในผู้ป่วยพวกนี้ (สาธิต วรรณแสง , 2518) พบว่าผู้ป่วยทุกคนมีการทำงานของต่อมไทรอยด์เป็นปกติ แสดงว่าการเจริญเติบโตช้านี้ ไม่ได้เนื่องมาจากความผิดปกติของต่อมไทรอยด์

นอกจากแฟลคเตอร์ต่างๆที่กล่าวมาแล้ว แฟลคเตอร์อื่นๆที่อาจเกี่ยวข้องได้คือระดับอินซูลินในผู้ป่วย ซึ่งควรทำการศึกษาค้นคว้า เพื่อนำมาประกอบการพิจารณาเพราะอินซูลินมีส่วนช่วยให้ GH ออกฤทธิ์ได้ดี

และในการศึกษาระดับ GH ในผู้ป่วยนี้ควรจะทำการศึกษาทดสอบการหลั่ง GH ในผู้ป่วยที่ไม่มีการสนองตอบใหม่อีกครั้ง โดยการทำ rebound rise test (Hunter และคณะ , 1967) หรือทำการกระตุ้นด้วยแอลโดป้าอีกครั้งซึ่งให้ผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นได้ดีกว่าอินซูลิน (ดูบทหน้า) เพื่อพิสูจน์ว่าผู้ป่วยนั้นมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นบกพร่องจริงๆ

Part II การศึกษา characteristics ของ ¹²⁵I-HGH เมื่อเก็บไว้เป็นเวลานาน ๆ

จากการศึกษาของ Schwartz และ Batt (1973) โดยทำการศึกษา

¹²⁵I-HGH ที่เก็บไว้ที่ -70°ซ, -20°ซ, 4°ซ และในรูป lyophilized เป็นเวลา 1

อาทิตย์ แล้วนำมาศึกษาด้วย column chromatography เขาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ

¹²⁵I-HGH ไปอยู่ในรูปที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น (aggregated form) โดยดูจากการผ่าน column sephadex G-100 จะออกมาที่ void volume ของ column และเขาคิดว่าเป็นการรวมตัวของ monomer และพบว่า การเก็บที่ 4°ซ จะช่วยลดการรวมตัวลง โดยทำให้เกิดการ aggregated form เกิดได้น้อยที่สุด

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาถึง การเปลี่ยนแปลงในลักษณะและคุณสมบัติของ GH ที่ label แล้ว และเก็บไว้ที่ 4°ซ ด้วยวิธี chromatography และดูการรวมตัวกับแอนติบอดี โดยทำการศึกษาอาทิตย์ละครั้ง เป็นเวลานานประมาณ 1 เดือน จะเห็นว่า จะเกิดการรวมตัวของฮอร์โมนที่ label แล้ว จากรูป monomer ไปเป็นรูป aggregated เช่นเดียวกับ Schwartz และ Batt ได้รายงานไว้ ซึ่งฮอร์โมนที่ label แล้วในรูป aggregated นี้มีความสามารถที่จะจับกับแอนติบอดีต่อ HGH ได้อย่างจำเพาะ เช่นเดียวกับรูป monomer แต่จับได้น้อยกว่าเมื่ออยู่ในรูป monomer มีโอกาสที่จะรบกวนการทำ radioimmunoassay ได้ขณะเดียวกันจะมีการสลายตัวของฮอร์โมนที่ label แล้วไปเป็นไอโอดีนอิสระที่สามารถแยกออกจากฮอร์โมนที่ label แล้วได้ชัดเจน การรวมตัวเป็น aggregated protein

และการสลายตัว จะยิ่งสูงขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป โดยเฉพาะเมื่อใกล้ half life ของ

¹²⁵I คือประมาณ 1½ เดือน

จากตารางที่ 15 ^(หน้า 138) แสดงให้เห็นว่า การนำฮอร์โมนที่ label แล้วมาทำให้บริสุทธิ์ โดยการผ่าน sephadex G-100 column ก่อนนำไปทำ assay ช่วยได้เปอร์เซ็นต์การรวมตัวสูงขึ้นกว่า และยังมีค่าค่อนข้างคงที่กว่าฮอร์โมนที่ label แล้วแต่ยังไม่ทำให้บริสุทธิ์ก่อน แม้ว่าเวลาที่เก็บจะยาวมากขึ้น และใกล้ half life ก็ตาม ซึ่งเมื่อนำไปทำ assay จะได้กราฟมาตรฐานที่มี uniformity และมีความไวของการวัดสูง ทำให้ผลการวัด GH ในพลาสมา ตัวอย่างแม่นยำยิ่งขึ้น ฮอร์โมนที่ label แล้วที่ยังไม่ทำให้บริสุทธิ์ก่อนใช้นั้นนอกจากจะมีเปอร์เซ็นต์การรวมตัวต่ำแล้วค่ายังต่ำลงอีกเมื่อเก็บไว้นานขึ้นอีกด้วย รวมทั้งการมีรูป aggregated เพิ่มมากขึ้น เมื่อนำ _____

ไปทำ assay จะทำให้การวัด GH เชื่อถือได้น้อยลง ดังนั้นก่อนนำมาทำการ assay ทุกครั้ง ควรทำให้ฮอร์โมนที่ label แล้ว บริสุทธิ์เสียก่อนโดยการผ่าน sephadex G - 100 column

จากการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การรวมตัวระหว่าง Ag* กับ Ab และจากการศึกษาด้วย chromatography ของ fraction ต่าง ๆ ของ protein(¹²⁵I-HGH) peak จะพบว่า fraction ชาติของ peak จะมีปริมาณของ aggregated form ของ ¹²⁵I-HGH ปนอยู่มากที่สุด ทำให้มี homogeneity ต่ำไม่ควรนำมาทำการ assay ทั้งนี้ นอกจากจะนำมาทำให้บริสุทธิ์เสียก่อน ส่วน fraction ยอดและชาลงมี homogeneity สูงนำมาใช้ในการทดลองได้ทันที แต่ถ้าเก็บไว้นาน ๆ ก็ควรทำให้บริสุทธิ์ก่อนเช่นกันอย่างน้อยอาทิตย์ละครั้ง จึงจะได้ผลการทดลองที่เชื่อถือได้แน่นอนยิ่งขึ้น