

บทที่ 2

แนวเหตุผล ทฤษฎีและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

“ It is important for a person providing pharmaceutical care to know basic patterns of drug-related pathology and toxicity to assess adverse reactions when they occur. It is also important to understand how and when to monitor for these reactions in day-to-day patient care and clinical research of reactions”

Villiam, 1997

ความสำคัญของการติดตามอาการพิษต่อตับ

ตับมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงสารต่างๆ (ทั้งที่เป็นสารจากธรรมชาติและสารสังเคราะห์) ในร่างกาย สารต่างๆนี้เมื่อเข้าไปในร่างกายผ่าน portal vein ตับจะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารก่อนที่จะเข้าสู่ระบบการไหลเวียนเลือด โดยอาจเป็นไปได้หลายแนวทาง เช่น การเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้ดีขึ้นเพื่อให้ออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้น หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงจากยาที่ไม่สามารถออกฤทธิ์เป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้ หรือเปลี่ยนจากยาที่ออกฤทธิ์ให้เป็นยาที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา หรือเป็นเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษต่อร่างกาย ทำให้ตับเสี่ยงต่อการเกิดพิษได้ง่าย (Sturgill, 1997) ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นมี 2 แบบ คือ

1. *Phase I biotransformation* โดยใช้ mixed function oxidase เกิดโดยออกซิดาเซอไซม์ที่มีอยู่ในไมโครโซมของเซลล์ กระบวนการนี้ประกอบด้วยการส่งผ่านอิเล็กตรอนของ NADPH, flavoprotein, cytochrome P450 และเอนไซม์หลายชนิด ซึ่งมีปฏิกริยาเกิดขึ้นได้หลายอย่าง เช่น N หรือ O-dealkylation, hydroxylation, N-oxidation, deamination เป็นต้น

2. *Phase II biotransformation* โดยปฏิกริยา conjugation สารหรือเมตาบอไลต์อาจเกิดการจับกลุ่มสารเคมีบางชนิด (conjugate) ได้แก่ glucuronide, sulfate, glutathione เป็นต้น เพื่อให้ได้เมตาบอไลต์ที่ละลายน้ำได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในขั้นตอนนี้อาจได้สารที่พิษ Reactive Acyl Glucuronides สารนี้อาจไปจับกับส่วนแขนของกรดอะมิโนที่ชอบประจุบวกที่ผนังเซลล์ของตับอย่างถาวรได้ (Sturgill, 1997)

ตารางที่ 3 จะแสดงระบบเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของยา

นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงยาในบางครั้ง อาจมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้องกับการปรับของอัตราเมตาบอลิซึมของยาได้ ยาหรือสารหลายตัวที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้นเราเรียกว่าเป็น enzyme inducer เช่น Rifampicin , Ethanol, Isoniazid (ตารางที่ 4) และยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ เช่น Cimetidine , Erythromycin เรียกว่า enzyme inhibitor

กลไกการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

การเกิดพิษต่อตับ ยาหรือสารพิษที่ได้รับโดยการรับประทานนั้น จะถูกดูดซึมผ่านช่องทางเดินอาหาร ผ่านเข้าสู่กระแสเลือดโดยผ่านตับเป็นอวัยวะแรกทาง portal hepatic vein ผ่าน sinusoidal blood เข้าสู่เซลล์ตับ ตับจะเปลี่ยนแปลงยาก่อนที่ยาจะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกาย ขบวนการเมตาบอลิซึมที่เกิดขึ้น อาจทำให้ได้สารเมตาบอไลต์ ซึ่งเมตาบอไลต์ที่เกิดขึ้นอาจมีคุณสมบัติขาดอีเล็คตรอน ไปแข่งจับอีเล็คตรอนจากสารโมเลกุลมหภาคในเซลล์ของตับ เป็นผลให้สารโมเลกุลมหภาคที่สำคัญ เช่น เอนไซม์ที่สำคัญ กรดนิ่วคลอริก ไบมัน ถูกทำลาย การทำงานของผนังเซลล์เปลี่ยนแปลง เซลล์ไม่สามารถคงสภาพอยู่ได้ ผลให้เซลล์ตับตายในที่สุด

การเกิดพิษต่อตับ โดยแบ่งตามคุณลักษณะของการเหนี่ยวนำให้เกิดพิษ เป็น 2 กลุ่ม (ดูตารางที่ 5 ประกอบ) คือ

1. ยาที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับ
2. ยาที่ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับหรือไม่

ยาที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับ (Intrinsic drug-induced liver injuries)

ลักษณะของยาที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับ คือ

1. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาจะเกิดความเป็นพิษต่อตับ
2. ความรุนแรงของความเป็นพิษขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ
3. สามารถทำให้เกิดพิษได้เช่นเดียวกันนี้ได้ในสัตว์ทดลอง (Pitts, 1993)
4. ยาจะทำลายเฉพาะส่วนใดส่วนหนึ่งของตับ หรือทำให้การทำงานที่ควบคุมกำกับโดย ตับบกพร่อง
5. ความเป็นพิษต่อตับข้องเกี่ยวกับยาหรือ เมตาบอไลต์ของยานั้นๆ

ตามรูปที่ 5,6 acetylhydrazine เป็นเมตาบอไลต์ของ Isoniazid ที่เป็นพิษต่อตับ ทำให้เกิด cytotoxic injury ของเซลล์ตับ ซึ่งความเป็นพิษอาจแตกต่างกันไปในคนแต่ละกลุ่ม เช่น กลุ่ม slow acetylator จะเกิดพิษจาก acetylhydrazine ได้มากกว่ากลุ่มที่เป็น rapid acetylator เนื่องจากกระบวนการลดสารเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษนี้ก็อาศัยขบวนการ acetylation เช่นกัน ดังนั้นในผู้เป็น rapid acetylator จะสามารถกำจัดสารพิษนี้ออกจากร่างกายได้เร็วกว่าในผู้เป็น slow acetylator

ผลการศึกษาการให้ Isoniazid i.p. ขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และหรือ Rifampicin i.p. ขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในหนูทดลอง สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับของหนูทดลองได้ในเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าหนูที่ได้รับขนาดดังกล่าวจะมีระดับเอนไซม์ทรานซามิเนสของตับเพิ่มขึ้นเป็น 2-4 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ยา (Sodhi, Rana, Metha, Vaipai, Atti, 1996; Sodhi, Rana, Metha, Vaipai, Goel, 1997; Sodhi Rana, Metha, Vaipai, Attari, 1997) ดังนั้นโอกาสที่ยา Isoniazid ที่จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับในคนก็อาจมีความเป็นไปได้

ยาที่ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับ (Idiosyncratic drug-induced liver injuries)

ลักษณะของยาที่ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพิษต่อตับ

1. อัตราการเกิดความเป็นพิษน้อย
2. ความรุนแรงไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ อาจจะแปรผันตามชนิดของเมตาบอไลต์
3. ไม่สามารถทำให้เกิดลักษณะการเป็นพิษได้ในสัตว์ทดลอง." Pitts (1993)
4. เฉพาะกลุ่มที่มีภูมิไวรับที่จะเกิดพิษ
5. มีการแสดงออกของการแพ้ทางร่างกายที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน

ตารางที่ 3 ระบบเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของยา(Meyer, 1996)

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Oxygenases and oxidases | Enzymes that scavenge reduced oxygen |
| Cytochrome P450 | Superoxide dismutases |
| Flavin-containing monooxygenase | Catalase |
| Peroxidases | Glutathione peroxidase |
| Monoamine oxidase | Hydrolytic enzymes |
| Alcohol dehydrogenases | Esterases |
| Aldehyde dehydrogenases | Amidases |
| Aldo-keto reductases | Epoxide hydrolases |
| Xanthine dehydrogenase | γ -glutamyl transpeptidase |
| Aldehyde oxidases | Dipeptidases |
| Quinone reductase | Cysteine conjugate β -lyase |
| | Conjugating enzymes |
| | Glutathione S-transferases |
| | Sulfotransferases |
| | Acetyltransferase |
| | UDP-glucuronyl transferases |
| | Methyl transferases |
| | Glycine conjugation enzymes |

ตารางที่ 4 ระบบเอนไซม์ P450s กับความแปรปรวนของแต่ละบุคคล(Sturgill, 1997)

| P450 | Genetic polymorphism | enzyme inducers |
|------|----------------------|---|
| 1A2 | No | Smoking, Cruciferous vegetables, Charbroiled beef |
| 2C19 | Yes | None |
| 2D6 | Yes | None |
| 2E1 | Yes | Chronic ethanol use, Diabetes, Isoniazid |
| 3A4 | No | Glucocorticoids, Barbiturates, Rifampin |

ตารางที่ 5 คุณลักษณะของยาที่เหนียวนำไปให้เกิดพิษต่อตับ (Sturgill, 1997)

| | Intrinsic | Idiosyncratic |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Predictable | Yes | No |
| Dose-dependent | Yes | No |
| Predominant pattern of injury | Zonal hepatocellular necrosis | Diffuse necrosis and cholestasis |
| Inflammatory infiltrates | Rare | Common |
| Systemic signs of hypersensitivity | Rare | Common |

ขนาดของความเป็นพิษ ขาอาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อเซลล์ตับได้ แต่พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติถึงขั้นรุนแรงจนดับทำงานบกพร่องนั้นมีน้อย อย่างไรก็ตามการประเมินความเป็นพิษในระหว่างการให้ยาของผู้ป่วยก็มีความสำคัญ เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับจัดการกับปัญหาของผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม

การเกิดพิษต่อตับ

ตับเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงสารต่างๆ โดยอาศัยเอนไซม์ที่มีอยู่ในตับเป็นจำนวนมากทำการเปลี่ยนแปลงสารเหล่านี้ให้อยู่ในรูปที่ไม่มีพิษ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงบางครั้งอาจได้สารที่ก่อให้เกิดพิษต่อตับ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด ตับเป็นอวัยวะที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบที่สำคัญต่างๆ เช่น ระบบแข็งตัวของเลือด การสร้างโปรตีนที่จำเป็นต่างๆ การบาดเจ็บของตับจนการทำงานของตับบกพร่อง อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆในร่างกายร่วมด้วย ขนาดให้ยาและระยะเวลาที่ได้รับโดยส่วนใหญ่มักจะสัมพันธ์กับความบาดเจ็บของตับ นอกจากนี้สถานภาพของระบบป้องกันของเซลล์ยังมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดการบาดเจ็บของตับด้วยเช่นกัน ชนิดของความรุนแรงและลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับที่บาดเจ็บแล้วสามารถเปลี่ยนกลับสู่สภาพปกติได้ (reversible change) กับลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับที่บาดเจ็บแล้วไม่สามารถกลับสู่สภาพปกติได้ (irreversible change) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงชนิดหลังนี้ถ้าเกิดกับเซลล์ตับจำนวนมากอาจทำให้การทำงานของตับบกพร่องได้ ตับเป็นอวัยวะที่สามารถสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นทดแทนเซลล์ตับที่ตายไปได้ นอกจากนี้เซลล์ตับส่วนที่ไม่ถูกทำลายสามารถปรับตัวทำงานทดแทนเซลล์ตับที่ตายได้ ตับจึงเป็นอวัยวะที่มีความยืดหยุ่น ดังนั้นเมื่อพบความผิดปกติของระดับเอนไซม์ตับแต่มีอัตราการเกิด

ความเป็นพิษถึงระดับตับอักเสบจึงมีอัตราต่ำ แต่อย่างไรก็ตาม การพิจารณาใช้ยาควรคำนึงความจำเป็น ต้องใช้ยาใด ประโยชน์ที่ได้รับกับโอกาสที่จะเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อเซลล์จนอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา และหรือมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการทำงานของเซลล์ตับ

ลักษณะของยาที่เป็นพิษต่อตับ โดยทั่วไปเข้าใจว่ายาที่ทำลายตับจะทำให้เกิดอาการสำคัญ คือ ดีซ่าน แต่ความจริงแล้วอาการดีซ่านที่เกิดจากยาพบไม่ถึงร้อยละ 5 โดยส่วนใหญ่ยาที่เป็นพิษต่อตับ จะทำให้เซลล์ตับตาย(hepatic necrosis) การเกิดพิษต่อตับจากยา ได้แก่

- การบาดเจ็บจากการทำลายเซลล์(cytotoxic injury) จะเกิด acute hepatocellular necrosis ได้แก่ isoniazid, paracetamol เมื่อเกิดความผิดปกติจะมีอาการเหมือนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ คือ ผู้ป่วยจะอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีไข้ เป็นต้น
- การบาดเจ็บจากน้ำดีคั่ง(cholestatic injury) เกิดความบกพร่องของเซลล์ตับที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งน้ำดี ได้แก่ Rifampicin
- การบาดเจ็บจากมีน้ำดีคั่งร่วมกับการทำลายเซลล์(mixed cytotoxic and cholestatic injury)
- การบาดเจ็บจากการมีไขมันแทรกซึมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis)
- ตับอักเสบเรื้อรัง (chronic active hepatitis) เกิดจากการใช้ยาเป็นเวลานาน แล้วเกิดการอักเสบและตายของเซลล์ตับ
- ตับแข็ง(cirrhosis,end stage of chronic liver injury) เช่น ethanol เป็นต้น

Glutathione กับระบบการป้องกันของเซลล์

ร่างกายของเรามีสารที่เรียกว่า Glutathione ซึ่งเป็นสาร tripeptide ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 โมเลกุล ได้แก่ Cysteine, Glutamic acid และ Glycine สามารถพบได้ทั้งในเซลล์ทุกเซลล์ของสิ่งมีชีวิต โดยมีระดับสูงสุดในตับ ตับอ่อน ม้าม ไต

ในร่างกาย มี Glutathione ไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 เป็นองค์ประกอบหลักของสาร thiol ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำที่ไม่ใช่โปรตีน มีระดับความเข้มข้นในเซลล์ในระดับมิลลิโมลาร์ (0.5-10 mM)

Glutathione มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงยาและการป้องกันเซลล์จากการทำลายโดยสารพิษ

Reduced Glutathione(GSH) ทำหน้าที่เป็นสารต้านออกซิเดชันที่มีศักยภาพสูงทำหน้าที่ป้องกันเซลล์จากการทำลายเนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชันจากสารพิษที่ชอบอิเล็กตรอน(electrophilic) เนื่องจาก GSH มี thiol group ในโครงสร้างของโมเลกุลทำให้มีคุณสมบัติเป็นสารชอบไอออนบวกมาก(strong nucleophilic)มีความสามารถจับกับสารที่มีคุณสมบัติเป็นสารที่ชอบอิเล็กตรอน เช่น สารอนุมูลอิสระ (free radical intermediates, สารอนุมูลอิสระจะมีความไม่คงตัวเนื่องจากขาดอิเล็กตรอนจึงไปแข่งจับอิเล็กตรอน จากโมเลกุลอื่นๆ ทำให้เกิดปฏิกิริยาถูกโซ่ขึ้น ซึ่งหากสารอนุมูลอิสระนี้ไปจับกับโมเลกุลที่สำคัญของเซลล์ เป็นเหตุให้เซลล์ไม่สามารถคงสภาพได้ เซลล์ตายในที่สุด) โดยปฏิกิริยาออกซิเดชันซึ่งมีเอนไซม์ glutathione transferases และ glutathione peroxidase ช่วยเร่งปฏิกิริยา ลดการกระจายของสารอนุมูลอิสระไม่ให้ไปทำลายโมเลกุลมหภาคที่สำคัญของเซลล์ โดย GSH จะเปลี่ยนเป็น GSSH (oxidized glutathione) ซึ่งไม่มีคุณสมบัติชอบไอออนบวกมาก เซลล์จะต้องสร้าง GSH ขึ้นใหม่ จากกรดอะมิโน 3 ชนิด คือ Cysteine, Glutamic acid และ Glycine

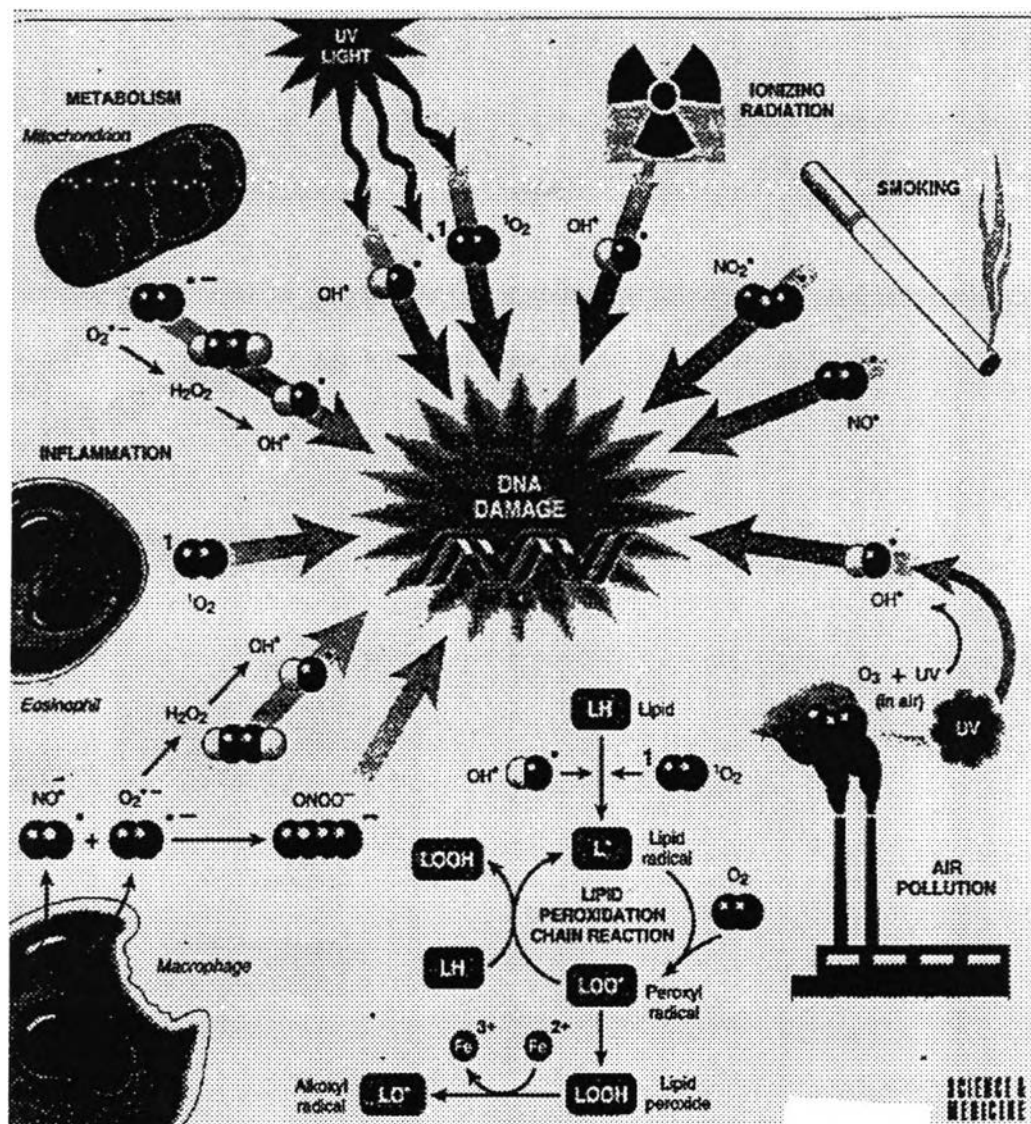
สารอนุมูลอิสระอาจเกิดจากปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงจากภายในเซลล์ หรือจากภายนอก เช่น จากการสูบบุหรี่ มลพิษจากการทำงาน เป็นต้น(รูปที่ 5) การได้รับสารอนุมูลอิสระมากในขณะที่เซลล์มีข้อจำกัดในการกำจัดสารอนุมูลอิสระเหล่านี้ จะส่งผลให้เซลล์ได้รับบาดเจ็บอาจถึงเซลล์ตายในที่สุด

เมื่อเซลล์ดับมีการใช้ GSH เพื่อการเปลี่ยนแปลงสารพิษต่าง ๆ นั้น เซลล์จำเป็นต้องมีการสร้าง GSH ขึ้นใหม่เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของ GSH ให้เพียงพอ เพื่อใช้ในการกำจัดสารอนุมูลอิสระหรือสารพิษต่างๆ ระดับความเข้มข้นของ GSH จึงขึ้นกับ ความสามารถในการสร้าง GSH ที่เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพเพียงพอภายใต้ภาวะที่กดดัน กับ อัตราการใช้ GSH ในการทำลายสารพิษด้วย ภาวะที่มีการลดลงของระดับ GSH นี้เรียกว่าภาวะพร่อง GSH (glutathione depletion)

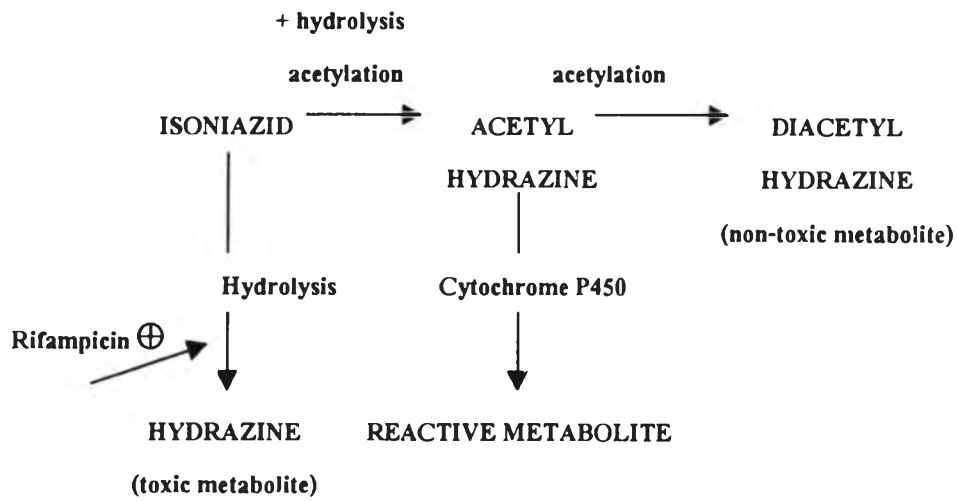
ภาวะพร่อง GSH มักจะสัมพันธ์กับการเกิด lipid peroxidation ของเซลล์ ซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยสารเคมี การเกิด lipid peroxidation เป็นรูปแบบการบาดเจ็บของเซลล์ที่มีลักษณะเฉพาะและทำให้สมดุขของของเหลวภายในเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง และเสียความสามารถในการซ่อมแซมเซลล์ เกิดการตายของเซลล์ดับ (liver necrosis) ทำให้เซลล์ดับเกิดการเปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับสารเคมีแล้วไม่สามารถกลับสู่สภาพเดิมได้ lipid peroxidation เป็นขบวนการเชิงซ้อนที่มีหลายขั้นตอน เริ่มด้วย initiation, propagation และ termination (รูปที่ 5)

นอกจาก GSH แล้วยังมีเอนไซม์อีกหลายตัวที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดสารอนุมูลอิสระ เช่นกัน ได้แก่ เอนไซม์ superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase ความสามารถและปริมาณของเอนไซม์ในเซลล์แต่ละชนิดจะมีผลต่อระบบการป้องกันของเซลล์

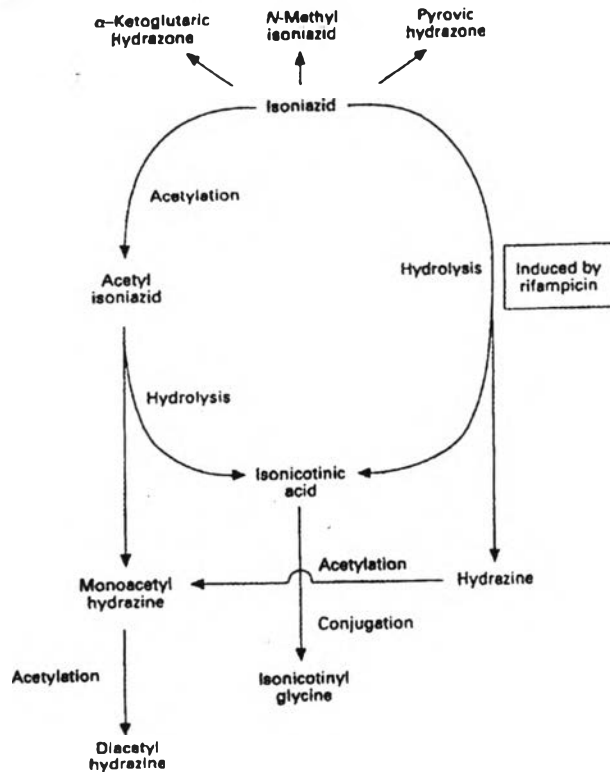
รูปที่ 5 แสดงแหล่งของสารอนุมูลอิสระและการเกิด lipid peroxidation(Borek, 1997)



รูปที่ 6 แสดงรูปการเกิดพิษต่อตับจากยา Isoniazid (Westphal, 1994)



รูปที่ 7 แสดงรูปการเหนี่ยวนำของ Rifampicin กับการเกิดสาร Hydrazine metabolite ที่เป็นพิษต่อตับของยา Isoniazid (Askgaard, 1995)



GSH และการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค

- การเกิดพิษต่อตับจาก Isoniazid Rifampicin อันเนื่องมาจากการทำให้เกิดภาวะพร่อง GSH เหนี่ยวนำให้เซลล์บาดเจ็บง่ายขึ้น

โดยกลไกการเกิดพิษต่อเซลล์ตับผ่านขบวนการ oxidative stress (oxidative stress เป็นภาวะที่เกิดความไม่สมดุลระหว่างการสร้างและการกระจายของสาร กับ การป้องกัน ของ antioxidant ในร่างกาย) สาร reactive oxygen species จะจับโมเลกุลที่มีความสำคัญต่อเซลล์ เช่น เอนไซม์ที่สำคัญ, กรดนิวคลีอิก ไขมัน เป็นต้น ทำให้เซลล์ได้รับบาดเจ็บ จากรายงานการใช้ Isoniazid, Rifampicin หรือ Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin เป็นสารเคมีสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อเซลล์ตับหนูได้ในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ Isoniazid, Rifampicin มีผลทำให้ระดับของ GSH และสาร thiol group ในเนื้อเยื่อตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการลดภาวะ oxidative stress ของเซลล์ เกิด lipid peroxidation เพิ่มขึ้น และมีระดับของ เอนไซม์คatalase, superoxide dismutase เพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่มควบคุม โดยการปรับเปลี่ยนการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำลายสารอนุมูลอิสระที่เกิดจากเมตาบอลิซึมของร่างกาย ได้แก่เอนไซม์ superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase ลดลง แบบแผนได้รับการรักษา สภาวะออกซิเดชันของเซลล์เปลี่ยนไป ทำให้ความสามารถในการกำจัดสารอนุมูลอิสระที่เกิด ไม่ว่าจะเป็น hydrogen peroxide, lipid peroxide หรือ reactive oxygen species ผลเร่งให้เซลล์บาดเจ็บหรือตายง่ายขึ้น กล่าวโดยสรุป ยา Isoniazid และ Rifampicin จะลดความสามารถของระบบป้องกันของเซลล์ โดยในการเปลี่ยน oxidative/antioxidative profile เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ตับได้มากกว่าสภาวะปกติ (Sodhi, Rana, Metha, Vaipei, Attari, 1996; Sodhi, Rana, Metha, Vaipei, Goel, 1997; Sodhi Rana, Metha, Vaipei, Attari, 1997)

การที่ผู้ป่วยวัณโรคได้รับยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin เป็นระยะเวลาต่อเนื่อง ยາอาจเหนี่ยวนำให้เซลล์ตับของผู้ป่วยถูกทำลายเนื่องจากยาไปทำให้ตับเกิดภาวะพร่อง GSH รบกวนระบบการป้องกันของเซลล์ตับ ผลทำให้เกิดเซลล์ตับบาดเจ็บได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงการเหนี่ยวนำให้เกิดพิษของ Isoniazid เพิ่มมากขึ้น

เมื่อใช้ Rifampicin ร่วมในการรักษาวัณโรค Rifampicin เป็นยาที่ความสามารถในการเร่งการทำงานของเอนไซม์ การใช้ยา Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin จะเพิ่มความเป็นพิษต่อตับมากขึ้น กลไกการเกิดพิษที่น่าจะเป็นไปได้ (รูปที่ 6, รูปที่ 7) โดย Rifampicin จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงให้เกิดสารเมตาบอไลต์ของ Isoniazid ที่เป็น hydrazine compound ซึ่งเป็นพิษต่อตับเพิ่มขึ้นได้

- การเกิดพิษต่อตับจาก Acetaminophen โดยการเหนี่ยวนำของ Isoniazid Rifampicin

Acetaminophen เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย และเป็นที่ยอมรับว่าทำให้เกิดพิษต่อตับจากการใช้ยา เนื่องจากเมตาบอไลต์ที่ผ่าน CYP 2E1 ได้สารที่เป็นพิษคือ NAPQI (N-acetyl-para-benzoiminequinone) ซึ่งมีคุณสมบัติชออบิเลคตรอน เมื่อสารเมตาบอไลต์นี้จับกับโมเลกุลมหภาคที่สำคัญ ทำให้เซลล์ตับบาดเจ็บได้

ในการศึกษาเซลล์ตับของคนในหลอดทดลอง พบว่าเมื่อใช้ Isoniazid ร่วมกับ Rifampicin จะมีผลในการเพิ่มความเป็นพิษต่อตับของ Acetaminophen (Nicod, 1997) ผู้ป่วยในระหว่างใช้ยา Isoniazid อาจมีผลทำให้เสริมความเป็นพิษต่อตับของยา Acetaminophen ให้รุนแรงขึ้น (Murphy, 1990) Crippin (1993) ได้รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ได้รับยา Isoniazid 300 มิลลิกรัมทุกวัน พบว่าหลังจากผู้ป่วยรับประทานยา Acetaminophen 3.25 กรัม (ทั่วไปการเกิดพิษต่อตับมักเกิดเนื่องจากการรับประทานยานี้ตั้งแต่ 5 กรัมหรือ 10 เม็ดขึ้นไปในครั้งเดียว) ก็มีผลให้เกิดเป็นพิษต่อตับเกิดขึ้น ตรวจพบผู้ป่วยมีค่า prothrombin time ยาวขึ้น ระดับแอมโมเนียในเลือดสูงขึ้น การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ทรานซามิเนสและระดับของ bilirubin เนื่องจาก Isoniazid จะไปเร่งการทำงานของเอนไซม์ CYP 2E1 เร่งให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสารเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษของยา Acetaminophen เพิ่มมากขึ้น

- การเกิดพิษต่อตับจาก Ethanol

พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำทุกวันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบในผู้ที่รับยา Isoniazid (Kapanoff, 1978)

เป็นที่ทราบกันดีว่า Ethanol ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้ การดื่มสุราในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคอาจทำให้ตับได้รับอันตรายเพิ่มมากขึ้น โดยยา

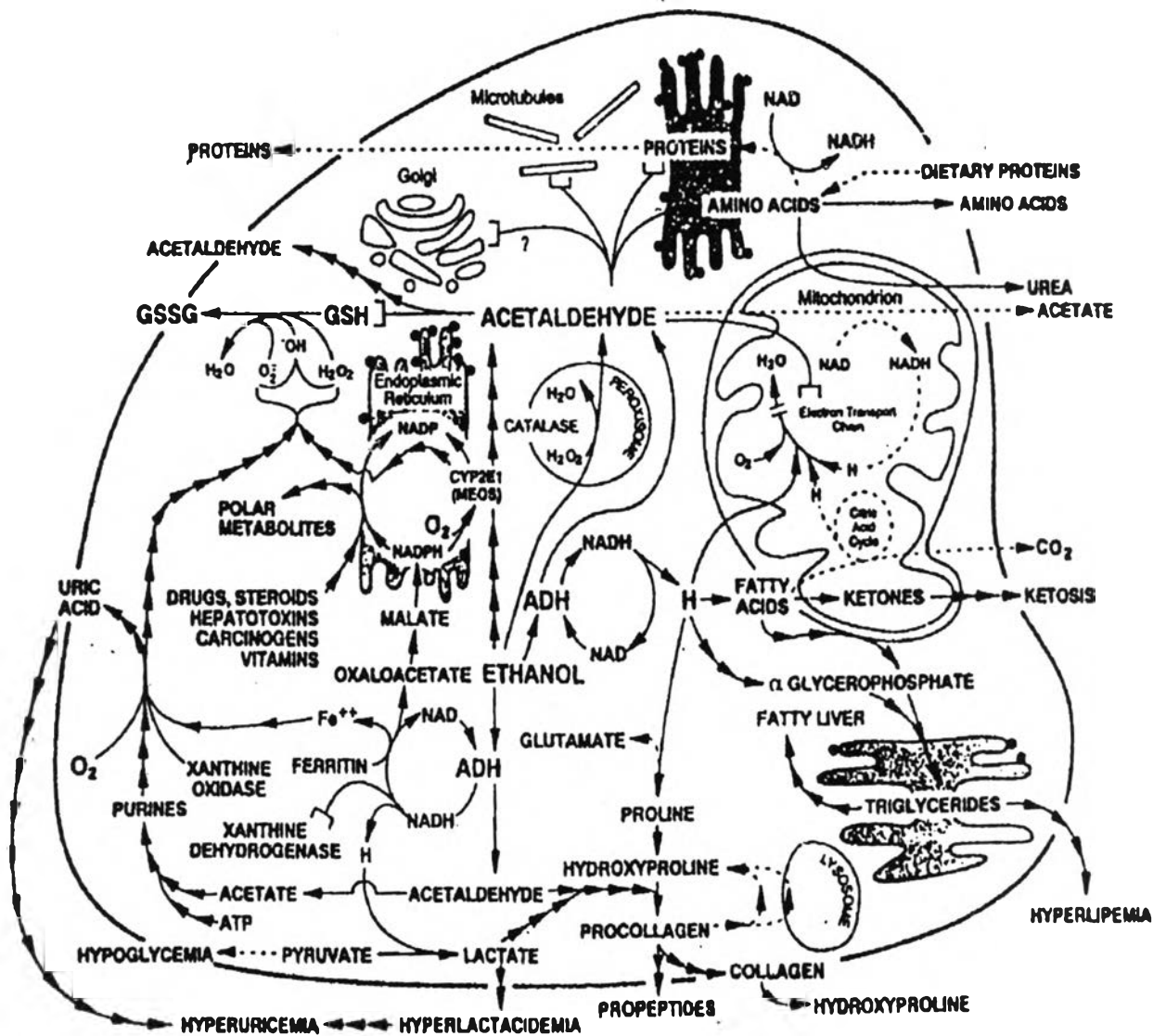
Isoniazid เป็นสารตัวหนึ่งที่มีการกล่าวถึงการเหนี่ยวนำให้เกิดความเป็นพิษของ แอลกอฮอล์มากขึ้น (รูปที่ 8) เมตาบอลิซึมของ Ethanol ในร่างกาย จะเปลี่ยนเป็น 2 ทาง โดยผ่านทาง ADH (alcohol dehydrogenase) และผ่านทาง CYP 2E1 ได้ acetaldehyde ในขบวนการเมตาบอลิซึมของ Ethanol จะเกิด reactive oxygen ขึ้น ซึ่งจะถูกกำจัดโดย GSH

จะเห็นว่า CYP 2E1 เป็นเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องทั้ง Isoniazid, Acetaminophen และ Ethanol เมื่อมีการใช้ยา Isoniazid เป็นเวลานานๆ หรือมีการดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง ก็จะเร่งการทำงานของเอนไซม์ CYP 2E1 เพิ่มขึ้น ซึ่งสารทั้ง 3 ชนิดล้วนเกิดสารเมตาบอลิท์ที่เป็นพิษ ทำให้เกิดภาวะพร่อง GSH เซลล์บาดเจ็บได้ง่ายขึ้น

พบว่าการใช้ Acetaminophen ในขนาดรักษาต่อวัน 2.5 กรัมถึง 4 กรัมก็อาจทำให้เกิดพิษต่อตับในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง (Lieber, 1997)

ดังนั้นในการใช้ยาด้านวัณโรค การใช้ยา Acetaminophen ในระหว่างการใช้ยาด้านวัณโรค การดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ อาจเสริมความเป็นพิษต่อตับในระหว่างการรักษาวัณโรคได้

รูปที่ 8 Oxidation of ethanol in hepatocyte (Lieber, 1997)



แนวทางการติดตามพิษต่อตับ

เมื่อตับมีความผิดปกติเกิดขึ้นจะมีอาการต่างๆแสดงออกมา ซึ่งต้องอาศัยการตรวจด้านชีวเคมีทางห้องปฏิบัติการเพื่อทดสอบหน้าที่ของตับ วิธีการตรวจมีกว่าหลายชนิด การทดสอบแต่ละชนิดจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการทำหน้าที่ของตับเฉพาะในบางอย่าง รวมทั้งมีความแตกต่างกันในด้านความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำด้วย ในการทดสอบหน้าที่ของตับจึงต้องส่งตรวจหลายรายการและนำผลที่ได้มาพิจารณาร่วมกัน เพื่อให้เกิดภาพรวมว่าผู้ป่วยน่าจะเกิดความผิดปกติในประเภทใด การทดสอบจัดได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ

1. การทดสอบหน้าที่ในการขับถ่ายของตับ เช่น การตรวจ bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT)
2. การทดสอบหน้าที่ในการผลิตของตับ เช่น การตรวจ Albumin, Prothrombin time
3. การทดสอบเพื่อบอกถึงกิจกรรม ได้แก่ การทำลายหรือการเกิดการอักเสบของเซลล์ตับ เช่นการตรวจ AST, ALT

ปัจจุบัน มีการรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะตับอักเสบในระหว่างการให้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้นเพิ่มมากขึ้น ขนาดของความรุนแรงมีตั้งแต่การเกิดตับอักเสบเล็กน้อยถึงภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อตับถึงร้อยละ 10 - 20 พบได้ตั้งแต่ 3 - 135 วันหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค โดย 2 ใน 3 จะพบมีอาการได้ใน 1 เดือนแรก (Wesphal, 1994)

รายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยา Isoniazid จำนวน 20 ราย ผู้ป่วยเกิดอาการตับอักเสบในเดือนแรกของการรักษา ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยบางรายไม่ได้หยุดยา Isoniazid แม้ว่าจะมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นแล้ว นอกจากนี้พบว่ามีการใช้ยาอื่นที่มีความเป็นพิษต่อตับร่วมด้วย ได้แก่ ยา Acetaminophen, barbiturates, tetracycline ผู้ป่วย 8 รายจากผู้ป่วย 20 รายมีอายุน้อยกว่า 35 ปี ดังนั้นจึงควรพิจารณาแบบแผนการใช้ Isoniazid ใหม่และควรระมัดระวังในการใช้ยานี้มากขึ้น (Moulding, 1989)

การติดตามอาการพิษต่อตับจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูตรระยะสั้น มีความจำเป็นเพื่อจะสามารถจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้อย่างทันเวลา ก่อนที่ความเป็นพิษต่อตับจะขยายความรุนแรงมากขึ้น การตรวจวัดการทำงานของตับสำหรับประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคก็เป็นแนวทางหนึ่งในการจัดการกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับ

แนวทางการดูแลผู้ป่วยในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค ควรพิจารณาคัดผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษที่ตับ เช่น ผู้ที่ติดแอลกอฮอล์ , ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ (hepatitis B and C virus infection) ผู้ป่วยที่ขาดสารอาหาร , ผู้สูงอายุ , เด็ก กลุ่มเหล่านี้ควร ตรวจวัดการทำงานของตับก่อนทำการรักษา โดยเฉพาะในการรักษา 2 เดือนแรก และควรทำการตรวจการทำงานของตับทุกสัปดาห์ หรืออย่างน้อยทุกเดือน เมื่อตรวจพบค่า ซีรั่มทรานซามิเนสเพิ่มมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ (upper limited of normal,ULN ;AST, ALT < 35 U/L) ควรหยุดการใช้ยา Isoniazid ในกรณีที่มีการใช้ยา Pyrazinamide ให้หยุดการใช้ Pyrazinamide ด้วย และไม่ควรใช้ Pyrazinamide มากกว่า 2 เดือน และในกรณีที่เกิดอาการดีซ่าน นอกจากการงดใช้ยา Rifampicin ควรตรวจหาที่มีศักยภาพในการทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้ทุกตัว เมื่อการทำงานของตับกลับสู่ปกติ (โดยทั่วไปหลังจากหยุดยาที่เป็นปัญหา ค่า ALT จะใช้เวลาเพียง 2-3 วันก็จะลดระดับลงสู่ปกติ) จึงให้ยาต้านวัณโรคใหม่ด้วยความระมัดระวัง โดยเริ่มจากที่ขนาดต่ำก่อน หรือใช้ Ethambutol, Streptomycin, Ciprofloxacin หรือยาอื่นๆ แทน Isoniazid หากมีอาการตับอักเสบควรหยุดยาทั้งหมด ส่วนการตรวจทุกเดือนอาจไม่จำเป็นสำหรับทุกราย ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติของโรคตับมาก่อนและในผู้ป่วยที่สูงอายุ ควรมีการนัดพบแพทย์บ่อยขึ้น และในกรณีที่มีปฏิกิริยาไวเกินควรใช้ขนาดต่ำในระหว่างการให้ยาซ้ำ เพราะหากใช้ในขนาดปกติ อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาไวเกินอย่างรุนแรงได้ (Durand,1995., Mitchell,1995)

Dowda (1998) แนะนำในการติดตามการเกิดพิษต่อตับ ให้พิจารณาอายุของผู้ป่วย หากผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 35 ปี อาจเพียงพบทวนอาการทางคลินิกที่สำคัญ เช่น อาการดีซ่าน ปวดเมื่อย เบื่ออาหาร ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ของผู้ป่วยในระหว่างการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรคทุกเดือน โดยไม่จำเป็นต้องตรวจการทำงานของตับ แต่ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 35 ปี ควรตรวจการทำงานของตับทุกเดือนหรือทุก 1 ถึง 2 เดือน

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อตับ โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรั่มเอนไซม์อลานีนทรานซามิเนสกับระยะเวลาในการบำบัดด้วยยาต้านวัณโรค มีรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงก่อนและระหว่างการบำบัดของค่า ALT อย่างไร

ทรานซามิเนสเอนไซม์มีบทบาทในการสร้างหรือสลายในเซลล์กรโคอะมิโนในเซลล์ ทรานซามิเนสที่เด่นๆ มี 2 ตัว คือ AST และ ALT ทั้ง 2 ค่าเป็นค่าที่ใช้บ่งชี้สภาวะการตายของเซลล์ตับได้ เซลล์ตับเมื่อถูกทำลายจะมีการปลดปล่อยเอนไซม์ดับทรานซามิเนสนี้เข้าสู่ของเหลวนอกเซลล์ เป็นผลให้ระดับของเอนไซม์ทรานซามิเนสในเลือดสูงขึ้น ดังนั้นค่าเอนไซม์ตัวใดตัวหนึ่งก็สามารถใช้ในการ

พิสูจน์ถึงการทำลายเซลล์ตับได้ ซึ่งค่าปกติจะเท่ากับ 5-35 U/L สัดส่วนของเอนไซม์ทั้ง 2 แยกความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ในเนื้อเยื่อต่างๆตามตารางที่ 6 การที่ใช้ ค่า ALT เป็นค่าที่ชี้ถึงเซลล์ตับถูกทำลาย เนื่องจากระดับเอนไซม์ ALT เป็นค่าทางชีวเคมีที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคตับอักเสบชนิดเฉียบพลัน ใช้เป็นดัชนีชี้วัดพยาธิสภาพ และความรุนแรงของโรค เช่น ตับอักเสบ พบว่าค่าซีรั่มเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นเป็น 10-100 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ) ในรายที่มีการคั่งของน้ำดีที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนและเกิดการปิดกั้นภายในท่อน้ำดี พบว่ามีค่าของระดับ ALT และ AST อาจเพิ่มขึ้นหรือไม่ก็ได้ แต่มักจะมีค่าน้อยกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ

ALT จะแสดงผลได้ไวมากกว่าเอนไซม์ตับ aspartate transaminase(AST) เนื่องจาก ALT พบเฉพาะในส่วนของเหลว(cytoplasm)ของเซลล์ตับ ในขณะที่ AST พบได้ในไมโทคอนเดรียเป็นส่วนใหญ่และพบจำนวนน้อยในส่วนของไซโตซอลของเซลล์ตับ ความบาดเจ็บที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยจะมีผลทำให้มีการปลดปล่อยของเอนไซม์ ALT ก่อน AST เมื่อเกิดการทำลายเซลล์ตับ และค่าของ ALT จะแสดงผลเฉพาะเจาะจงต่อดับในขณะที่พบว่า AST ถูกพบและถูกปล่อยจากเนื้อเยื่ออื่นได้(เช่น กล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อหัวใจ ตับอ่อน) ดังนั้นการหาค่า ALT จะเป็นที่ยอมรับมากกว่า ค่า AST เนื่องจากจะเฉพาะเจาะจงกับตับมากกว่า ถ้าระดับ AST มากกว่า ALT แสดงว่ามีเนื้อเยื่อตายกระจายไปทั่วและใช้พยากรณ์โรคได้น้อยกว่า (Walmsley, 1994; Anderson, 1993) ดังนั้นวัตถุประสงค์ในการตรวจหาค่าระดับ ALT ในการวิจัยนี้ก็เพื่อบ่งชี้สภาวะการทำลายเซลล์ตับ

ตารางที่ 6 Transaminase Activited in Human Tissues Relative to Serum as unity
(Kaldor, 1983)

| Tissue | GOT/AST | GPT/ALT |
|-----------------|---------|---------|
| Heart | 7800 | 450 |
| Liver | 7100 | 2850 |
| Skeletal muscle | 5000 | 300 |
| Kidney | 4500 | 1200 |
| Pancreas | 1400 | 130 |
| Spleen | 700 | 80 |
| Lung | 500 | 45 |
| Erythrocytes | 15 | 7 |
| Serum | 1 | 1 |

สมมติฐานของงานวิจัย

จากข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อตับจากขาด้านไวรัส เป็นที่น่าศึกษาว่าการเกิดพิษต่อตับจากการใช้ขาด้านไวรัสสูตรระยะสั้นที่ใช้บริหารกับผู้ป่วยไวรัสโรคลในปัจจุบัน มีความเป็นพิษต่อตับเกิดขึ้นหรือไม่ เกิดอาการทางคลินิกมากน้อยเพียงใด และข้อสังเกตในการปรับเปลี่ยนแบบแผนการใช้ขาด้านไวรัสในผู้ป่วยที่มีค่าทางห้องปฏิบัติการของตับเปลี่ยนไป ความจำเป็นในการตรวจการทำงานของตับก่อนและระหว่างการใช้ขาด้านไวรัส ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้อาจสามารถนำไปใช้ในการให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อตับในระหว่างการใช้ขาด้านไวรัส

สมมติฐานของการวิจัยในครั้งนี้ คือ

1. การเปลี่ยนแปลงของค่า ALT มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับตับ เช่น อาการดีซ่าน เป็นต้น ในระหว่างการใช้ขาด้านไวรัสโรคลในผู้ป่วยรายใหม่ที่รับยาสูตรระยะสั้น
2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดที่เป็นภาวะแทรกซ้อนต่อตับในระหว่างการใช้ขาด้านไวรัสโรคลในผู้ป่วยรายใหม่ที่รับยาสูตรระยะสั้น