



# อีริโทรพอยอีติน

พ.จกรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา ศศ. นพ.ธัญชัย สุระ

สวัสดีครับ “เล่าเรื่องเลือด” ฉบับนี้จะเป็นตอนสุดท้ายที่จะขอเล่าเรื่องฮอร์โมนนะครับ อันที่จริงแล้วในกระแสเลือดยังมีฮอร์โมนอยู่อีกหลายชนิดมากๆ แต่ขึ้นมาเล่าต่อทั้งหมดก็คงจะต้องเปลี่ยนชื่อชุดเป็น “เล่าเรื่องฮอร์โมน” และอาจจะต้องย้ายวิกิไปอยู่ในจุลสารชมรมต่อมไร้ท่อแทน ซึ่งก็จะทำให้คุณผู้อ่านจุลสารชมรมทาลัสซีเมียอดอ่านบทความดีมีคุณภาพคับแก้วในชุดนี้ไปอย่างน่าเสียดายครับ (เขียร์ตัวเองอย่างออกนอกหน้า)

ฮอร์โมนตัวสุดท้ายที่จะขอพูดถึงในฉบับนี้มีชื่อที่อ่านแล้วชวนให้ไม่รู้เรื่องมากๆ (ถ้ายังสามารถอ่านชื่อมันออกมาได้!) คือ “อีริโทรพอยอีติน” ครับ (ชื่อของฮอร์โมนนี้อ่านว่า “อี-ริ-โร-พอย-อี-ติน” ไม่ใช่ “อี-ริ-โร-พ-อะ-ยะ-อี-ติน” หรือ “อี-ริ-โร-พ-อย-อี-ติน” หรืออะไรที่ประหลาดไปกว่านั้นนะครับ) คำนี้ทับศัพท์มาจากภาษาอังกฤษว่า erythropoietin ซึ่งมีความหมายว่าเป็นฮอร์โมนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยมีที่มาจากคำกรีก erythros (“อีริธรัส” หรือในภาษากรีกโบราณจะออกเสียงเป็น “อีรูธรัส”) ที่แปลว่าสีแดง ซึ่งในทางชีววิทยาคำนี้มักจะถูกนำมาผนวกกับคำกรีก kytos (“ภาชนะ” หรือ “โพรง” ซึ่งในทางชีววิทยาเอามาใช้ในความหมายว่าเป็น “เซลล์”) กลายเป็นคำว่า erythrocyte ซึ่งหมายถึงเซลล์เม็ดเลือดแดง คำว่า erythros ในที่นี้จึงมีความนัยไปถึงเม็ดเลือดแดงด้วย (ความจริงแล้ว คำว่า erythros นี้มีต้นกำเนิดเดียวกันกับ “รูธิระ” ในภาษาสันสกฤต ซึ่งนอกจากจะแปลว่าสีแดงแล้ว ก็ยังหมายถึงเลือดได้โดยตรงอีกด้วย) ร่วมกับคำกรีก poieo (“พอยอีโอ”) ซึ่งหมายถึงการสร้าง และเนื่องจากมันเป็นสารในกลุ่มโปรตีน จึงมีชื่อที่ลงท้ายด้วย -in ตามความนิยมในการตั้งชื่อโปรตีน

ฮอร์โมนอีริโทรพอยอีตินนี้ เป็นฮอร์โมนในกลุ่มไกลโคโปรตีน คือเป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลของน้ำตาลมาเกาะอยู่ มีหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง มันมีความพิเศษไปจากฮอร์โมนตัวอื่นๆ ส่วนใหญ่ที่เราพูดถึงกันมาก่อนหน้านี้ คือมันไม่ได้ถูกสร้างขึ้นมาจาก “ต่อม” ที่มีหน้าที่เฉพาะ แต่โดยส่วนใหญ่แล้วจะถูกสร้างมาจากเซลล์กลุ่มหนึ่งในไต (ความจริงถ้านึกย้อนไปถึงฮอร์โมนตัวแรกที่เราพูดถึงคืออินซูลิน มันก็ถูกสร้างมาจากเซลล์กลุ่มหนึ่งในตับอ่อน โดยไม่ได้มาจาก “ต่อม” เหมือนกัน ซึ่งการที่เซลล์บางส่วน

ในอวัยวะที่ไม่ใช่ต่อมไร้ท่อโดยตรงสามารถสร้างฮอร์โมนได้นี้ เราเรียกว่ามันมีการทำงานแบบต่อมไร้ท่อครับ) โดยมีตัวกระตุ้นคือภาวะการขาดออกซิเจนในเนื้อเยื่อ ที่เป็นอย่างนี้ก็เพราะเม็ดเลือดแดงมีหน้าที่ลำเลียงออกซิเจนจากปอดไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ถ้าการลำเลียงออกซิเจนทำได้น้อยลง ไม่ว่าจะเกิดจากการที่มีเม็ดเลือดแดงน้อยเกินไป หรือการที่มีออกซิเจนในอากาศน้อยเกินไป (เช่นในกรณีที่อยู่ในที่สูงซึ่งมีอากาศเบาบาง) ก็ตาม ร่างกายก็จะรับรู้ได้ว่าควรจะสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้นโดยผ่านทางอีริโทรพอยอีตินที่เพิ่มขึ้น ซึ่งในกรณีที่มีเม็ดเลือดแดงน้อยเกินไปก็จะเป็นการแก้ปัญหาที่ตรงตามสาเหตุ ส่วนในกรณีที่มีออกซิเจนในอากาศน้อยเกินไป ถึงแม้จะเป็นการแก้ปัญหาที่ไม่ตรงสาเหตุ แต่ก็เป็นการพยายามแก้ไขปัญหาก็อย่างเดียวกันที่สามารถทำได้ เนื่องจากร่างกายไม่สามารถจะไปเพิ่มปริมาณออกซิเจนในอากาศได้เองนั่นเองครับ

อันที่จริงมีผู้สังเกตว่าการอยู่ในที่สูง (ซึ่งมีอากาศเบาบาง) ทำให้มีออกซิเจนอยู่น้อย ทำให้เกิด “อะไรบางอย่าง” ที่ส่งผลเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงมากกว่าร้อยละ 50 แล้วครับ โดยในปี ค.ศ. 1890 Viault พบว่าหลังจากเดินทางไปแถบเทือกเขาสูงในอเมริกาใต้ ได้สองสัปดาห์ ทั้งตัวเขาและผู้ร่วมคณะอีก 5 คน มีปริมาณเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้นและต่อจากนั้นไม่นาน ในปี ค.ศ. 1893 ฟรีดริค มีเชอร์ (Friedrich Miescher) นักชีววิทยาชาวสวิสก็ได้รายงานถึงระดับเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้นในลักษณะเดียวกันในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสำหรับวัณโรค บนเทือกเขาแอลป์ (คือในยุคก่อนที่จะมียาปฏิชีวนะสำหรับรักษาวัณโรค) การรักษาวัณโรคจะใช้วิธีแยกผู้ป่วยออกไปอยู่ในที่มีอากาศดี และให้พักผ่อนและรับประทานอาหารให้เพียงพอเพื่อให้อากาศให้ร่างกายสามารถต่อสู้กับเชื้อวัณโรคได้เอง (และเพื่อไม่ให้เอา

โรคมาติคนอื่นด้วย) ซึ่งผู้ป่วยก็จะเข้าไปพักอยู่ที่โรงพยาบาลสำหรับวัณโรค (sanatorium) ซึ่งมีลักษณะเป็นสถานพักฟื้นที่มักอยู่ในพื้นที่ชนบท และโดยเฉพาะตามภูเขาที่มีอากาศดี ซึ่งเทือกเขาแอลป์ในสวิตเซอร์แลนด์ก็เป็นทางเลือกที่ดีในลำดับต้นๆ สำหรับการสร้างโรงพยาบาลลักษณะนี้ ทำให้มีเซอร์ เสนอสมมติฐานว่า ระดับออกซิเจนที่ลดลงในไขกระดูกเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้น (ความจริงแล้วเรื่องนี้เป็นเพียงผลงานค้นพบอย่างหนึ่งของมีเซอร์ ส่วนผลงานที่เป็นที่รู้จักกันมากกว่าของมีเซอร์คือเขาเป็นคนแรกที่ค้นพบดีเอ็นเอครับ)

อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 1906 มีการทดลองที่ดูเหมือนจะคัดค้านสมมติฐานนี้ คือการโนต์ (Paul Carnot) และ เดอฟลองด์ร์ (C. Deflandre) พบว่าถ้าเอาซีรัมของหนูที่มีภาวะโลหิตจางไปฉีดให้หนูอีกตัวหนึ่ง หนูตัวหลังนั้นก็จะมีระดับเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากขึ้น ซึ่งผลการทดลองนี้ บ่งว่าน่าจะมีสารบางอย่างที่อยู่ในซีรัมซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งเรื่องนี้ดูจะแย้งกันกับสมมติฐานของมีเซอร์ ที่ว่าภาวะการขาดออกซิเจนที่ไขกระดูกเป็นตัวกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดโดยตรง แต่การทดลองนี้ก็ยังมีปัญหาว่าเมื่อมีผู้พยายามทำซ้ำกลับไม่ค่อยได้ผล ทำให้มีผู้ตั้งข้อสงสัยสมมติฐานนี้อยู่

ช่วงปี ค.ศ. 1940-1950 มีผู้ทำการทดลองซ้ำโดยวัดระดับเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนให้แม่นยำยิ่งขึ้น และโดยเฉพาะอย่างยิ่งมีการทดลองที่สำคัญในปี ค.ศ. 1950 โดยใช้หนูสองตัวซึ่งมีเส้นเลือดฝอยเชื่อมต่อกันอยู่ ปรากฏว่าเมื่อทำให้หนูตัวหนึ่งขาดออกซิเจน หนูอีกตัวหนึ่งซึ่งหายใจอากาศปกติอยู่ (คือมีระดับออกซิเจนเป็นปกติ) ก็จะมีผลของการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นไปด้วยซึ่งทำให้ได้ข้อสรุปว่าน่าจะมีสารในน้ำเลือดที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงขึ้นจริงๆ และสารนี้ถูกกระตุ้นมาจากภาวะขาดออกซิเจน (หรือก็คือ สมมติฐานของมีเซอร์ก็มีส่วนถูก คือภาวะขาดออกซิเจนเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดง แต่การกระตุ้นนี้ไม่ได้เกิดขึ้นโดยตรงที่ไขกระดูก แต่เกิดผ่านสารที่ปล่อยออกมาในกระแสเลือด) ซึ่งในช่วงนี้เองที่มีการตั้งชื่อสารนี้ว่า อีริโทรพอยอีติน และจากการทดลองตัดอวัยวะต่างๆ ในสัตว์ทดลองในช่วงประมาณ 10 ปี ต่อจากนั้นก็ทำให้ค้นพบว่าอีริโทรพอยอีตินส่วนใหญ่ถูกสร้างขึ้นมาจากไต

แม้ว่าจะมีหลักฐานถึงการมีอยู่ของ อีริโทรพอยอีติน แต่กว่าจะมีผู้สกัดสารตัวที่นำออกมาได้ก็ล่วงมาจนถึงปี ค.ศ. 1977

โดย ยูจีน โกลด์วาสเซอร์ (Eugene Goldwasser) และคณะใช้เวลา 17 ปี ในการพยายามสกัด อีริโทรพอยอีติน โดยเริ่มจากใช้เนื้อเยื่อไตน้ำเลือดของแกะที่มีภาวะโลหิตจาง บัสสาวะของชาวอาร์เจนตินาที่ป่วยด้วยโรคโลหิตจางจากการมีพยาธิปากขอ ไปจนถึงบัสสาวะของชาวญี่ปุ่นที่ป่วยด้วยโรคโลหิตจาง จากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดไม่ได้ (รายงานข่าวไม่ได้ระบุว่าทำไมต้องเป็นชาวอาร์เจนตินา หรือชาวญี่ปุ่นด้วย แต่เอาเป็นว่าเขาไปได้คนไขกลุ่มนี้มาก็แล้วกันครับ) หลังจากใช้ บัสสาวะไปถึง 2500 ลิตร เขาก็ประสบความสำเร็จ และสามารถสกัด อีริโทรพอยอีติน ออกมาได้ถึง 8 มิลลิกรัม (1 มิลลิกรัม คือ 1 ใน 1000 ส่วนของ 1 กรัม)

อีริโทรพอยอีติน จำนวนน้อยชนิดที่สกัดออกมาได้นี้ ถูกนำไปวิเคราะห์หาลำดับของกรดอะมิโน (เนื่องจากว่ามันเป็นโปรตีน ซึ่งเป็นสายของกรดอะมิโนหลายๆ ชนิดมาต่อกัน) ซึ่งก็ทำให้สามารถนำไปสร้างชิ้นส่วนดีเอ็นเอ (เนื่องจากกรดอะมิโนแต่ละชนิดจะมีรหัสพันธุกรรมบนดีเอ็นเอที่เป็นไปได้อยู่มาก) สำหรับไปตรวจจับยืนยันซึ่งควบคุมการสร้างอีริโทรพอยอีติน ซึ่งก็ทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถโคลนยีนนี้ไปใส่ไว้ในแบคทีเรียได้ ทำให้สามารถสร้างอีริโทรพอยอีติน ออกมาในปริมาณมากได้ และก็เริ่มมีการนำอีริโทรพอยอีตินที่สร้างขึ้นมานี้มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่เป็นผลมาจากการขาดอีริโทรพอยอีติน ตั้งแต่ทศวรรษ 1990 ซึ่งเป็นการรักษาโดยอาศัยเทคโนโลยีทางวิศวกรรมที่ได้ผลดีที่สุดอย่างหนึ่งครับ

แม้การให้อีริโทรพอยอีติน เมื่อมีความจำเป็นจะได้ผลดี แต่มีเพียงภาวะโลหิตจางบางชนิดเท่านั้นที่จะได้ประโยชน์การให้ฮอโมนชนิดนี้ ทั้งนี้ ภาวะโลหิตจางที่มีข้อบ่งชี้สำหรับการใช้อีริโทรพอยอีติน โดยส่วนใหญ่แล้วก็จะเกิดจากการขาดอีริโทรพอยอีติน ซึ่งส่วนใหญ่แล้วก็เป็นผลมาจากภาวะไตวายเรื้อรัง (ทั้งนี้เพราะอีริโทรพอยอีตินส่วนใหญ่สร้างที่ไต) ในทางตรงข้าม มีภาวะโลหิตจางหลายชนิดที่เป็นปัญหาจากการสร้างเม็ดเลือดแดงโดยไม่เกี่ยวข้องกับอีริโทรพอยอีติน เช่นในภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก หรือโลหิตจางจากการทำงานที่ผิดปกติของไขกระดูก ซึ่งในกรณีนี้ร่างกายจะพยายามสร้างอีริโทรพอยอีตินเพิ่มขึ้นอยู่แล้วโดยธรรมชาติ (เพราะโลหิตจางทำให้มีออกซิเจนในเนื้อเยื่อน้อยลง เซลล์ในไตรับรู้ว่ามีออกซิเจนในเนื้อเยื่อน้อยลง ก็พยายามสร้างอีริโทรพอยอีตินมากขึ้นตามที่เราเล่ามาข้างบนไปละ) การให้อีริโทรพอยอีตินเพิ่มเข้าไปก็อาจจะไม่มีประโยชน์มากนัก

แต่แม้จะมีข้อดีมากมาย แต่อิริโทรพอยอีตินก็มีข้อเสียในทางไม่ดีเช่นกันเมื่อมีผู้พยายามนำไปใช้เพื่อเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงในนักกีฬาที่ต้องการความได้เปรียบโดยไม่ให้ออกกำลังกาย (เพราะอิริโทรพอยอีตินที่ฉีดเข้าไปนี้มีลักษณะใกล้เคียงกับฮอร์โมนปกติที่มีอยู่ตามธรรมชาติมาก และเมื่อฉีดเข้าร่างกายแล้วก็จะคงอยู่แต่เพียงช่วงสั้นๆ เท่านั้น) การทำเช่นนั้นส่งผลให้มีปริมาณเม็ดเลือดแดงมากขึ้นกว่าปกติ (เพราะถึงแม้ว่าอิริโทรพอยอีตินจะทำงานแต่เพียงช่วงสั้นๆ แต่เม็ดเลือดแดงเมื่อสร้างขึ้นมาแล้วมันก็จะคงอยู่ต่อไปจนกว่าจะหมดอายุขัยที่ประมาณ 100-200 วัน) ซึ่งก็จะช่วยให้การลำเลียงออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ทำได้ดี

ขึ้น จึงสามารถออกแรงได้มากขึ้น (และนอกจากนี้ดูเหมือนว่าอิริโทรพอยอีตินก็ยังมีฤทธิ์ในทางกระตุ้นสมองซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับ การสร้างเม็ดเลือดแดงอีกด้วย) แต่การทำเช่นนี้ก็จะทำให้ระดับความเข้มข้นของเลือดเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติทำให้เลือดมีความหนืดสูงขึ้นความหนืดของเลือดที่สูงขึ้นนี้จะทำให้หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นในการสูบฉีดโลหิต และอาจทำให้หัวใจล้มเหลวได้ในที่สุด การใช้อิริโทรพอยอีตินในการเพิ่มสมรรถภาพในนักกีฬาก็เป็น เรื่องต้องห้ามเช่นเดียวกับการใช้สารกระตุ้นอื่นๆ ครบ (ของดี) จะให้ผลดีหรือไม่ก็ขึ้นอยู่กับคนใช้จริงๆ นะ)



### อิริโทรพอยอีติน กับ โรคราลัสซีเมีย

เนื่องจากโรคราลัสซีเมียเป็นปัญหาจากการสร้างและทำลายเม็ดเลือดโดยที่ไม่ได้เป็นผลมาจากการขาดอิริโทรพอยอีติน แต่เดิมจึงเชื่อกันว่าผู้ที่ป่วยด้วยโรคราลัสซีเมียน่าจะมีระดับอิริโทรพอยอีตินที่ค่อนข้างสูงอยู่แล้ว และการให้อิริโทรพอยอีตินเพิ่มเข้าไปอีก น่าจะไม่ช่วยอะไร แถมยังแพง อีกต่างหาก แต่จากการศึกษาในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าการให้อิริโทรพอยอีตินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย สามารถช่วยเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดขึ้นมาได้

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากอิริโทรพอยอีตินมีราคาที่สูง ต้องให้โดยการฉีดเท่านั้น และข้อมูลการศึกษายังมีอยู่อย่างจำกัดโดยเฉพาะในแง่ของผลข้างเคียงที่เกิดจากการกระตุ้นไขกระดูกทำให้การรักษาที่ยังไม่ได้ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับในโรคราลัสซีเมีย แต่จะมีเฉพาะในการวิจัยครบบอย่างใดก็ตาม ในผู้ป่วยด้วยโรคราลัสซีเมียบางคนที่เกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะโรคเบาหวาน แล้วทำให้เกิดปัญหาไตวายเรื้อรัง ก็อาจมีภาวะขาดอิริโทรพอยอีตินร่วมไปด้วยได้ครับ ซึ่งในกรณีนี้แพทย์ผู้ดูแลก็อาจจะพิจารณาให้อิริโทรพอยอีตินตามความเหมาะสมครับ

### เอกสารอ้างอิง

1. Adamson JW (2008) The story of erythropoietin. in Kaushansky K, Berliner N, eds. 50 years in hematology: research that revolutionized patient care. American Society of Hematology. 6-7.
2. Bunn HF (2013) Erythropoietin. Cold Spring Harb Perspect Med 3:a011619.
3. Chaidos A, Makis A, Hatzimichael E, et al (2004) Treatment of  $\beta$ -thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. Acta Haematol 111:189-95.
4. Fibach E, Rachmilewitz EA (2014) Does erythropoietin have a role in the treatment of  $\beta$ -hemoglobinopathies? Hematol Oncol Clin North Am 28:249-63.
5. Lacombe C, Mayeux P (1998) Biology of erythropoietin. Haematologica 83:724-32.
6. Noakes TD (2004) Tainted Glory — Doping and Athletic Performance. New Engl J Med 351:847-9.
7. Rund D, Rachmilewitz E (2005)  $\beta$ -thalassemia. N Engl J Med 353:1135-46.
8. Zeisberg M, Kalluri R (2015) Physiology of the renal interstitium. Clin J Am Soc Nephrol 10:1831-40.