

บทบาทของวิตามินอีในทารกแรกเกิด

นพฤทธิ์ อินสร
กฤษณา เพ็งสา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

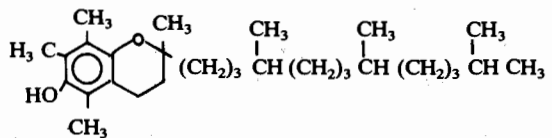
Role of Vitamin E in the Neonates

Nopalit Insorn M.D. Krisana Pengsaa M.D.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Vitamin E is one of the important nutritional requirements especially in very low birth weight infants. The medical uses of vitamin E in preterm babies were reviewed in the part of hematologic problems, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity and bronchopulmonary dysplasia.

วิตามินอีเป็นสารอาหารที่จำเป็นอย่างหนึ่งของทารกแรกเกิด ได้รวบรวมข้อคิดเห็นต่าง ๆ ของการใช้วิตามินอีในทารกก่อนกำหนดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ทารกน้ำหนักน้อยมาก ทั้งในด้านผลต่อโลหิตวิทยา, ภาวะเลือดออกในสมอง, retinopathy of prematurity และ bronchopulmonary dysplasia

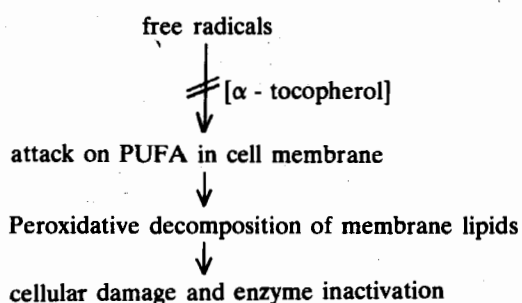


รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ Alpha tocopherol

ประวัติ

Evans และ Bishop⁽¹⁾ เป็นคนแรกที่ค้นพบวิตามินอี เมื่อปี ค.ศ.1922 และในปี ค.ศ.1936 เขาสามารถแยก α -tocopherol ได้จาก wheat germ oil⁽²⁾ tocopherol ที่พบในธรรมชาติมีหลายตัว ซึ่งได้แก่ Alpha, Beta, Gamma, Delta, Eta และ Zeta แต่ตัวที่สำคัญที่สุดคือ α -tocopherol ซึ่งพบประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ของทั้งหมดโดยมีสูตรโครงสร้างตามรูปที่ 1

วิตามินอี ทำหน้าที่เป็นด่านแรกของกลไกในการป้องกันตัว ต่อ peroxidation ของเซลล์ โดยมี Glutathione peroxidase ซึ่งมี selenium ประกอบอยู่เป็นด่านที่ 2 ของกลไกนี้ นอกจากนั้น selenium ยังช่วยในการเก็บสะสมของวิตามินอี ส่วนที่จับอยู่กับ lipoprotein ในเลือดด้วย กลไกของวิตามินอีในการทำตัวเป็น antioxidant แสดงไว้ในรูปที่ 2⁽³⁾



รูปที่ 2 แสดงกลไกในการออกฤทธิ์ของวิตามินอี

สามารถพบวิตามินอีได้ในน้ำมันจากพืชต่าง ๆ เช่น ถั่วเหลือง, ข้าวโพด, เมล็ดฝ้าย, ดอกคำฝอย เป็นต้น โดยอาหารที่มีกรดไขมันไม่อิ่มตัว [PUFA = Polyunsaturated fatty acid] สูงจะมีวิตามินอีสูงด้วย

ความต้องการ

ความต้องการวิตามินอี ของร่างกายขึ้นอยู่กับ

1. จำนวน PUFA ในอาหาร โดยพบว่าใน PUFA 1 กรัมจะต้องการวิตามินอีอย่างน้อย 0.4 มิลลิกรัม

2. จำนวน oxidants อื่น ๆ ในอาหารได้แก่ ธาตุเหล็ก

3. จำนวน antioxidants อื่น ๆ ในอาหาร โดยพบว่าอาหารที่มี selenium, sulfur amino acid และ chromerrols จะลดความต้องการของวิตามินอีลง

Food and Nutrition Board of National Research Council บอกไว้ว่าทารกอายุต่ำกว่า 1 ปี ต้องการ α - tocopherol 4 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่ผู้ใหญ่เพศหญิงและเพศชายต้องการ 8 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ⁽⁴⁾ 1 หน่วยสากลของวิตามินอีคือ dl-alpha-tocopheryl acetate เป็นหลัก โดยมีค่า 1 มิลลิกรัม = 1 หน่วย

$d - \alpha - \text{tocopherol} = 1.49$ หน่วย/มิลลิกรัม

วิตามินอีที่ไขมันทั่วไปอยู่ในรูปของ ester (acetate และ succinate) ซึ่งจะคงทนในแสงสว่างและอากาศขณะที่ free form (α - tocopherol) จะถูกทำลายได้ง่ายโดยมีทั้งชนิดเม็ด, แคปซูล, ชนิดหยด และชนิดฉีด

การดูดซึม

ตำแหน่งที่ดูดซึมวิตามินอียังไม่ทราบแน่นอน แต่ esterase ซึ่งเป็นเอนไซม์จาก duodenum จะ hydrolyse ester form เป็น free form อัตราการดูดซึมนี้ประมาณ 10-80% ของที่ได้รับเข้าไป⁽⁵⁾ วิตามินอีเมื่อถูกดูดซึมแล้วจะเข้ากระแสเลือด โดยความเข้มข้นของวิตามินอีในเลือดขึ้นกับองค์ประกอบ 3 อย่าง กล่าวคือ

1. การดูดซึมของวิตามินอีและไขมัน
2. ปริมาณของไขมัน, triglyceride และ lipoprotein ในเลือด
3. การเก็บสะสมของวิตามินอีจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ

จากนั้นวิตามินอีจะผ่านเข้าในทางเดินน้ำเหลือง โดยอยู่ในรูปของ chylomicron และ lipoprotein แล้วไปสะสมในอวัยวะต่าง ๆ ที่พบมากได้แก่ ตับ, ม้าม, ต่อมหมวกไต, ไต และปอด ตามลำดับ

ในน้ำมันมกราคมีปริมาณวิตามินอีเพียงพอ แต่ในนมวัวปริมาณวิตามินอีต่ำกว่า ดังนั้นจึงมีการเติมวิตามินอีในนมผสมที่ใช้เลี้ยงทารก ในปริมาณต่าง ๆ กัน เฉลี่ยวิตามินอีประมาณ 10 หน่วยต่อน้ำมันผสม 1 ลิตร

การขับถ่าย

วิตามินอีส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมจะถูกขับถ่ายทางอุจจาระ ส่วนที่ถูกดูดซึมจะขับถ่ายทางตับประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ ส่วนที่เหลือจะขับถ่ายทางไตและบางส่วนหลุดออกทางเยื่อทางเดินอาหาร วิตามินอีที่ถูกขับถ่ายออกทางตับและไต ได้แก่ tocopheronic acid และ tocopherono-lactone โดย conjugate กับ glucuronic acid นอกจากนั้นยังจับกับ quinone group ด้วย

การวัดภาวะโภชนาการของวิตามินอีมี 6 วิธี ได้แก่

1. วัดระดับ total tocopherol ในน้ำเลือด โดยมีค่าปกติในผู้ใหญ่อยู่ระหว่าง 0.8-1.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (ค่าเฉลี่ย 1.15 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) ในเด็กถือว่าระดับวิตามินอี 0.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ก็เพียงพอแล้ว

2. Tocopherol isomer โดยวัดระดับของ α - tocopherol

3. อัตราส่วนของ tocopherol ต่อปริมาณไขมัน ถ้าวัดระดับ 0.8 มิลลิกรัมต่อกรดไขมันไม่อิ่มตัว 1 กรัมขึ้นไป⁽⁶⁾

4. Hemolysis test in vitro in H_2O_2 แต่ค่าที่ได้มีตัวแปรมากและวิธีการทำยังค่อนข้างยุ่งยาก^(7,8)

5. วัดระดับ tocopherol ในเกร็ดเลือด^(9,10) พบว่าค่าที่ได้สัมพันธ์กันดีกับอัตราส่วนของ tocopherol ต่อปริมาณไขมัน แต่วิธีนี้ยังไม่เป็นที่นิยมวิธีทำลำบากและใช้ปริมาณเลือดมาก (มากกว่า 10 มิลลิลิตร)

6. วัดระดับ tocopherol ในเม็ดเลือดแดง เดิมเชื่อว่าอัตราส่วนของ tocopherol ในเม็ดเลือดแดงและน้ำเลือดคงที่เสมอ แต่ภายหลัง

พบว่าอัตราส่วนนี้จะแปรผกผัน ถ้าระดับไขมันในน้ำเลือดสูงขึ้น จึงเชื่อว่าระดับ tocopherol ในเม็ดเลือดแดงจะเป็นค่าที่เที่ยงตรงกว่าวิธีอื่นๆ โดยถือค่าเฉลี่ย 100-125 ไมโครกรัมเปอร์เซ็นต์ของเม็ดเลือดแดง⁽¹¹⁾

สำหรับในอนาคตกการหาสภาวะทางโภชนาการของวิตามินอี น่าจะได้แก่

1. การวิเคราะห์ส่วนประกอบของกรดไขมันและวิตามินอีของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง

2. การวัด short chain hydrocarbon (ethane และ pentane) ซึ่งเป็นผลที่เกิดจาก peroxidation ของกรด linolenic และกรด linoleic โดยวัดก๊าซนี้จากลมหายใจโดยวิธี gas chromatography.⁽¹²⁾

การขาดวิตามินอี เป็นปัญหาที่พบไม่บ่อยนัก แต่จะพบใน 2 กรณีได้แก่

1. ในทารกคลอดก่อนกำหนด ช่วงอายุ 2-3 เดือนแรก

2. ในผู้ที่มีภาวะผิดปกติในการดูดซึมไขมัน ทั้งที่เป็นแต่กำเนิดและเกิดขึ้นในภายหลัง

การที่ระดับวิตามินอี ต่ำในทารกคลอดก่อนกำหนด เชื่อว่ามีสาเหตุจาก

1. ผ่านรกมาน้อย ระดับวิตามินอีในเลือดจากสายสะดือต่ำกว่าในมารดา 4-5 เท่า⁽¹³⁾ คือประมาณ 0.2-0.3 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ และพบว่าทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิด 1,000 กรัมจะมีวิตามินอีในร่างกาย 3 มิลลิกรัม ขณะที่ทารกน้ำหนัก 3,500 กรัม จะมีวิตามินอีถึง 20 มิลลิกรัม ในทารกครบกำหนดจะมีค่าปกติภายใน 2 สัปดาห์ แต่ในทารกก่อนกำหนดที่ไม่ได้รับการให้วิตามินอีเสริม อาจมีระดับวิตามินอีต่ำอยู่ถึง 6-8 สัปดาห์

2. การดูดซึมน้อย เนื่องจากทางเดินอาหารยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่^(14,16) การสร้างน้ำดีมีน้อย การดูดซึมจากลำไส้จึงน้อย

3. ทารกมีการเจริญเติบโตเร็ว ความต้องการจึงมาก

บทบาทของวิตามินอีในทารกแรกเกิดที่สำคัญ ได้แก่

1. บทบาทของวิตามินอีต่อปัญหาทางโลหิตวิทยา

1.1 ภาวะซีดที่เกิดจากเม็ดเลือดแดงแตก

Hassen H ในปี ค.ศ.1966⁽¹⁶⁾ ได้รายงานกลุ่มอาการของทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกี่ยวข้องกับระดับวิตามินอีในเลือดที่ต่ำ และปริมาณกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่สูง โดยทารกจะบวม, มีผื่น และเม็ดเลือดแดงแตกง่าย หลังจากนั้นก็มีรายงานในทำนองเดียวกันอีก 2 รายงาน^(17,18) โดยอธิบายว่า โดยปกติวิตามินอีจะทำให้เชื้อหุ้มเม็ดเลือดแดงมีความคงทน โดยจะป้องกันการ oxidation ของไขมันและ sulhydryl groups พบว่าทารกเหล่านี้มีระดับ total tocopherol ในเลือดต่ำกว่า 0.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ และภาวะนี้สามารถป้องกันและรักษาได้โดยการให้วิตามินอี

Melhorn⁽¹⁴⁾ และ Williams⁽¹⁹⁾ พบว่าการให้ธาตุเหล็กในทารกคลอดก่อนกำหนดที่ขาดวิตามินอีอยู่แล้ว จะทำให้ทารกมีอาการซีดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็ก และสรุปว่าเหล็กทำให้เม็ดเลือดแดงแตกเพิ่มขึ้น เชื่อว่าเหล็กจะขัดขวางการดูดซึมของวิตามินอี และเหล็กเป็นตัวเร่งการ oxidation ของกรดไขมันไม่อิ่มตัว ทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดง

มีการศึกษาถึงการให้วิตามินอีในการป้องกันและรักษาภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในทารกคลอดก่อนกำหนด โดยสนับสนุนว่าการให้วิตามินอี

แก่ทารกน้ำหนักน้อยในช่วงแรกๆ จนถึงอายุประมาณ 6-8 สัปดาห์ หรือจนน้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของแรกเกิด แล้วจึงให้ธาตุเหล็กเพิ่มเติม^(20,21) ในปี ค.ศ.1984 Committee from Research Resources National Institutes of Health ได้ลงความเห็นว่าการให้วิตามินอีในแง่ป้องกันสำหรับทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยทุกราย

แต่ก็มีผู้ศึกษาว่าการให้วิตามินอี ก็ไม่ได้ทำให้ระดับฮีโมโกลบินและบิลิรูบินแตกต่างกัน⁽²²⁾ และยังมีข้อสรุปว่าอัตราส่วนของวิตามินอีต่อกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว ในนมผสมขณะนี้มีเพียงพอแล้ว จึงไม่จำเป็นต้องให้วิตามินอีเสริมอีก^(3,23,24)

1.2 ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

มีรายงานว่าวิตามินอีไม่ได้ทำให้ระดับบิลิรูบินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²²⁾ แต่ Gross SJ และคณะ แสดงให้เห็นว่าวิตามินอีสามารถลดการแตกของเม็ดเลือดแดงลงได้และได้ศึกษาต่อโดยให้วิตามินอีขนาด 50 มก./กก./วัน ในทารกคลอดก่อนกำหนดพบว่า ค่าบิลิรูบินในวันที่ 3 และ 7 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังสามารถลดเวลาของการให้การรักษาด้วยแสงลงด้วย ซึ่งความแตกต่างนี้พบได้ชัดเจนในทารกกลุ่มที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม^(25,26)

1.3 หน้าที่ของเม็ดเลือดขาว

ยังไม่มีรายงานในคนเกี่ยวกับความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว แต่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองถึงผลของ auto-oxidation ขณะที่ phagocytosis และสรุปว่าวิตามินอีอาจเป็นตัวสำคัญในการควบคุม phagocytosis ในกรณีที่ขาดวิตามินอีจะทำให้ phagocytosis ลดลง⁽²⁷⁻²⁹⁾

2. บทบาทของวิตามินอีต่อภาวะเลือดออกในสมอง

Hittner⁽³⁰⁾ พบว่าวิตามินอีไม่สามารถลดภาวะเลือดออกในสมองได้อย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ แต่ Chiswick⁽³¹⁾ พบว่าวิตามินอีขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 1 ครั้ง 4 วันติดกันจะสามารถลดการเกิด intraventricular hemorrhage จาก 56 เป็น 18 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่สามารถลดการเกิด subependymal hemorrhage ได้ นั่นก็คือวิตามินอี น่าจะมีผลในการลดการต่อเนื่องของภาวะเลือดออกจาก subependymal เป็น intraventricular ลงได้ และได้เสนอทฤษฎีใหม่ว่า oxidative damage ต่อ capillary endothelial membranes ของ subependymal layer เป็นตัวทำให้เกิด subependymal และ intraventricular hemorrhage ในทารกคลอดก่อนกำหนด วิตามินอีจะเป็นตัวป้องกันการสลายของ membrane นี้ ทำให้ลดภาวะเลือดออกในชั้น subependymal ที่จะต่อเนื่องเข้าไปใน ventricles ได้

Speer และคณะ⁽³²⁾ ศึกษาในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินอีจะมี intraventricular hemorrhage น้อยกว่า และมีอัตราตายน้อยกว่ากลุ่มควบคุม สรุปว่าวิตามินอีอาจมีส่วนในการป้องกันภาวะเลือดออกในสมองได้

3. บทบาทของวิตามินอีต่อภาวะ Retinopathy of Prematurity (ROP)

Retinopathy of Prematurity หรือชื่อเดิมว่า Retrolental fibroplasia เป็นภาวะที่เกิดจากพิษของออกซิเจนที่มีผลต่อ immature retinal blood vessels ซึ่งถ้าตามการแบ่งระยะของการเกิด ROP^(33,34) พบว่าถ้าเป็นระยะเริ่มแรก ประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ จะหายได้เอง แต่ถ้าเป็นระยะท้ายๆ ที่รุนแรงอาจถึงตาบอดได้

Owens ในปี ค.ศ.1949⁽³⁵⁾ เป็นคนแรก ที่พบว่าวิตามินอีสามารถลด retinal detachment จาก ROP ลงได้ ในปี ค.ศ.1974 มีการศึกษาโดย Johnson และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่าในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 2,000 กรัม วิตามินอีสามารถลดอัตราการเกิด ROP และยังลดความรุนแรงด้วย Phelps⁽³⁷⁾ แสดงให้เห็นว่าวิตามินอีสามารถลดความรุนแรงของ ROP ในระยะเริ่มแรกได้

Hittner⁽³⁰⁾ ได้ให้วิตามินอีทางปาก 100 มก.ต่อกก.ต่อวัน พบว่าสามารถลดความรุนแรงได้ แต่ไม่ลดอัตราการเกิด ROP หลังจากนั้นก็มีรายงานผลการศึกษาโดยวิธี double blind อีก โดยให้วิตามินอี 25 มก.ต่อกก.ต่อวัน โดยทางปากหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าไม่สามารถลดความรุนแรงของโรคลงได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

ในปี ค.ศ.1983 Hittner⁽⁴¹⁾ ได้รายงานอีกว่า การให้วิตามินอีจะลดอัตราการเกิด ROP ได้ และแนะนำให้ใช้วิตามินอีในการป้องกัน ROP โดยให้มีระดับวิตามินอีในเลือดประมาณ 1.2 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ นานประมาณ 8 สัปดาห์

มีการศึกษาถึงกลไกของการเกิด ROP ในระดับ ultrastructure^(41,42) พบว่า เมื่อทารกในครรภ์อายุได้ 16 สัปดาห์ จะมี precursor (spindle) cell ที่ชั้นของ nerve fiber โดยเริ่มที่ optic disk ก่อนและจะเจริญต่อไปถึง ora serrata ใน 13 สัปดาห์ต่อมา spindle cells เหล่านี้จะกลายเป็นเยื่อชั้นในของ retinal vessels โดยการมี canalization ของ minimal gap junction ที่ต่อระหว่าง spindle cells ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นเหตุการณ์ปกติ ที่พบในสภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดค่อนข้างต่ำของทารกในครรภ์

ในกรณีที่มีออกซิเจนในเลือดสูง ๆ spindle cells เหล่านี้จะมาอยู่ติดกัน ทำให้ gap junction นั้นกว้างขึ้น โดยจะเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ทารกอายุได้ 4 วัน ผลก็จะทำให้การเจริญของ retinal vessels หยุดชะงักไป หลังจากนั้นจึงมีการกระตุ้นให้เกิด neovascularization เกิดเป็น ROP ในระยะต่าง ๆ ได้ มีการศึกษาโดย Kretzer และคณะ⁽⁴³⁾ ว่าสามารถลดความรุนแรงของ ROP ได้โดยการให้วิตามินอี

จากรายงานของ Hitter⁽⁴²⁾ ไม่พบข้อแตกต่างทั้งอัตราการเกิดโรคและความรุนแรงของ ROP จากการให้วิตามินอี และพบว่า การให้วิตามินอีในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 27 สัปดาห์ จะไม่ทำให้อัตราการเกิดโรคต่างกัน แต่สามารถทำให้ระยะเวลาที่จะเกิด ROP ล่าช้าลงได้ แต่ในทารกที่อายุครรภ์มากกว่า 28 สัปดาห์ วิตามินอีสามารถบดบังหรือลด ROP ชนิดที่รุนแรงได้ เขาจึงให้ความเห็นว่า การให้วิตามินอีเพื่อรักษา ROP ควรให้ระดับในเลือดขึ้นเพียงพอในช่วงต้น ๆ (ให้เข้ากล้ามเนื้อในวันแรก) และควรควบคุมระดับวิตามินอีไม่ให้เกิน 3.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ เนื่องจากการตรวจตาทารกในช่วงแรก ๆ ทำยาก จึงอาจเลื่อนไปตรวจเมื่ออายุ 8 สัปดาห์ได้

มีการศึกษาว่า หลังจากให้วิตามินอีเข้ากล้ามเนื้อแล้ว จะตรวจพบระดับ α -tocopherol ได้ใน choroid และ vitreous อย่างรวดเร็ว แต่ใน retina ต้องใช้เวลาถึง 30 ชั่วโมง⁽⁴⁴⁾ แต่จำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดที่นำมาศึกษาขี้น้อย จากนั้นก็มีการศึกษาซ้ำโดย Bhat⁽⁴⁵⁾ พบว่าระดับวิตามินอีใน retina และในเลือดสูงกว่าพวกที่ไม่ได้ให้ แต่บอกไม่ได้ว่าระดับใน retina ขึ้นช้าหรือเร็วเพียงใด

Phelps และคณะ⁽⁴⁶⁾ ได้ศึกษาผลของการให้วิตามินอีในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม โดยวิธี randomized double-masked trial โดยให้วิตามินอีเข้าเส้นเลือด แล้วตามด้วยให้ทางปาก โดยให้มีระดับวิตามินอีในเลือดอยู่ในช่วง 3-3.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ พบว่าวิตามินอีไม่สามารถป้องกัน ROP ไม่ว่าจะเป็นระยะใด และทารกกลุ่มที่ได้วิตามินอีมี retinal hemorrhage มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ ซึ่ง retinal hemorrhage นี้มีความสัมพันธ์กับระดับวิตามินอีในเลือดด้วย ส่วนผลที่ตามมาในระยะหลัง เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ไม่ต่างกัน และยังพบ intraventricular hemorrhage มากกว่าในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1 กิโลกรัมที่ได้รับวิตามินอีเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอีกด้วย

4. บทบาทของวิตามินอีต่อ Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

มีรายงานโดยศึกษาในกระต่าย สุนัข-สุนัขว่าวิตามินอีสามารถป้องกันการทำลายของปอดที่เกิดจากพิษของออกซิเจนได้⁽⁴⁷⁾ การศึกษาในทารก⁽⁴⁸⁾ พบว่าการให้วิตามินอีในช่วงแรก ๆ ของภาวะการหายใจลำบาก (RDS) จะลดอัตราการเกิด BPD และยังลดระยะเวลาของการให้ออกซิเจน, PEEP และ CPAP ลงได้ด้วย และได้มีการศึกษาต่อโดย randomized double-blind study โดยผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน แต่ไม่สามารถให้ข้อสนับสนุนได้⁽⁴⁹⁾ จากรายงานต่อ ๆ มา พบว่าวิตามินอี ไม่มีผลต่อ RDS และไม่พบว่าจะมีผลป้องกันการเกิด BPD เลย⁽⁵⁰⁾

ผลเสียของวิตามินอี

เนื่องจากได้มีการเอาวิตามินอีชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดคือ E-Ferol เข้ามาใช้กันอย่างแพร่

หลายในสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่เดือนตุลาคม ค.ศ. 1983 โดยใช้ขนาดสูงเพื่อป้องกันภาวะ ROP ประมาณเดือนเมษายน ค.ศ.1984 หลังจากมีรายงานการเสียชีวิตของทารกที่ได้รับวิตามินอี ถึง 38 ราย จึงได้มีการพิจารณาถึงสาเหตุการเสียชีวิตของทารกเหล่านั้น พร้อมทั้งคุณสมบัติและโทษของวิตามินอี⁽⁵¹⁾

วิตามินอีชนิดให้ทางปาก อยู่ในรูปของ acetate ester จะถูก hydrolyzed ที่เยื่อทางเดินอาหารก่อนที่จะดูดซึม ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ก็อยู่ในรูปของ acetate ซึ่งดูดซึมได้ไม่ดี

กลุ่มอาการของทารกที่เสียชีวิตพบเป็นปัญหาเกี่ยวกับตับ, ไต และโลหิตวิทยา ซึ่งประกอบด้วย unexplained hypotension, hepatomegaly, renal dysfunction, cholestasis, ascites, thrombocytopenia, metabolic acidosis, sepsis และ necrotizing enterocolitis⁽⁵²⁻⁵⁵⁾ ทารกเหล่านี้เป็นทารกคลอดก่อนกำหนดและได้รับวิตามินอีทางเส้นเลือดดำในขนาด 25-135 หน่วยต่อกก.ต่อวัน นาน 6-45 วัน ความผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นอาจเป็นจากตัววิตามินเอง, จาก acetate ester ถ้าไม่สามารถเปลี่ยนเป็น free form หรืออาจจาก emulsifier ที่ใช้เพื่อให้อยู่ในรูปที่จะฉีดเข้าเส้นเลือดได้⁽⁵¹⁾

และในปี ค.ศ.1984 นี้ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาก็ได้เอา E-Ferol ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด ออกจากท้องตลาดแล้ว⁽⁵⁶⁾

ถ้ารวมตัวเลขของการศึกษาที่กล่าวมาแล้วข้างต้น^(30,38-40) ปรากฏว่าในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัมที่ให้ออกซิเจนประมาณ 32,000 คน ที่ควรจะต้องการให้วิตามินอี โดยที่สามารถลดจำนวนทารกที่จะมีตาบอดลงได้จาก 500 เป็น 200 คน ฉะนั้นทารกอีก 31,500 คน จะต้อง

เสี่ยงต่อการรักษา⁽⁵⁷⁾ ถึงแม้วิตามินอีจะมีผลเสียน้อยมากก็ตาม ก็ยังไม่น่าจะเสี่ยง⁽⁵¹⁾

ในปี ค.ศ.1985 Committee on fetus and newborn ยังถือว่าการให้วิตามินอีขนาดสำหรับการรักษา ยังเป็นแค่การทดลองอยู่ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิตามินอีขนาดสูงแก่ทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัมทุกราย ถึงแม้ว่าทารกเหล่านั้นจะได้รับออกซิเจนก็ตาม⁽⁵⁸⁾

ดังนั้นในอนาคตถ้ามีวิตามินอีชนิดใหม่ ก่อนจะนำมาใช้ก็ควรจะตอบคำถามก่อน กล่าวคือ⁽⁵⁰⁾

1. เป็น free tocopherol หรือไม่ ถ้าไม่ใช่จะมีวิธีการวัดความสามารถของทารกก่อนกำหนดว่าจะ metabolize ester form ได้อย่างไร
2. ส่วนประกอบอื่นๆ ที่ผสมอยู่เป็นอะไรบ้าง และได้ทดสอบหรือยังว่าขนาดที่ใช้ในทารกก่อนกำหนดควรจะเป็นเท่าไร
3. ในทารกก่อนกำหนดควรจะมีปริมาณวิตามินอีในเลือดเท่าไร ในขนาดที่แนะนำให้ทั้งขนาดครั้งเดียวและขนาดที่ให้ซ้ำ

สรุปการให้วิตามินอี

การให้วิตามินอีควรจะพิจารณาว่าให้ในรูป physiologic replacement หรือ pharmacologic treatment/prophylaxis

ทารกที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือด จะได้วิตามินอีที่อยู่ในรูปของวิตามินรวมอยู่เพียงพอแล้ว ส่วนในนมมารดาหรือนมผสมสำหรับทารกที่มีขายอยู่ทั่วไปจะมี α -tocopherol อยู่ประมาณ 10-15 หน่วยต่อลิตร ซึ่งเชื่อว่าเพียงพอสำหรับทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดมากกว่า 2,000 กรัม คือจะมีระดับในเลือดเพียงพอ (ไม่ต่ำกว่า 0.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) และจะไม่ก่อพบภาวะ

โลหิตจางจากการขาดวิตามินอี แต่ทารกที่หนักน้อยกว่า 2,000 กรัม ควรได้รับวิตามินอีเพิ่มอีกอย่างน้อยวันละ 25 หน่วย

ในแง่การรักษาและป้องกัน เนื่องจากทารกก่อนกำหนดสามารถดูดซึมวิตามินอีได้ ถึงแม้จะไม่เท่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ถ้าให้ขนาดน้อยๆ และแบ่งให้ เช่น 25-100 หน่วย/กก./วัน ก็มักจะไม่มีปัญหา เนื่องจากไม่มีการใช้วิตามินอีชนิดเข้าหลอดเลือดแล้ว ปัจจุบันจึงมีแต่วิตามินอีชนิดกินเท่านั้น ถ้าจะใช้ก็จะมีแต่ในกรณีของการให้ในทารกก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อ ROP ขนาดที่แนะนำคือ 100 หน่วย/กก./วัน ทางปาก และวัดระดับวิตามินอีในเลือดทุกสัปดาห์ ไม่ควรเกิน 3-4 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

ในกรณีที่ทำให้รักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินอี จะมีการตอบสนองโดยความไวของเม็ดเลือดแดงต่อการถูกทำลายด้วย H_2O_2 จะลดลงใน 2-3 วัน และเม็ดเลือดแดงจะมีระยะเวลาคืนหนึ่งของอายุขัยเพิ่มขึ้นใน 2 สัปดาห์ ระยะเวลาคืนที่นานประมาณ 1 สัปดาห์ แล้วลดขนาดลงได้ จนสามารถหยุดได้ใน 6 สัปดาห์

เอกสารอ้างอิง

- Evans HM, Bishop KS. On the relationship between fertility and nutrition. The ovulation rhythm in the rat on inadequate nutritional regimes. *J Metab Res* 1922; 1: 319-56.
- Evans HM, Emerson OH, Emerson GA. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α -tocopherol, having properties of vitamin E. *J Biol Chem* 1936; 113: 329-32.
- Bieri JG, Corash L, Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *N Engl J Med* 1983; 308: 1063-71.
- Food and Nutritional Board, National Research Council, Recommended dietary allowances. 9th revised ed. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980: 66-8.
- Bieri JG, Farrell PM. Vitamin E. *Vitam Horm* 1976; 34: 31-75.
- Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CC, Jr, et al. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203: 233-6.
- Horwitt MK, Harvey CC, Harmon EM. Lipids, alpha-tocopherol, and erythrocyte hemolysis. *Vitamin Hormon* 1968; 26: 487-99.
- Mino M, Nishida Y, Murata K, et al. Studies on the factors influencing the hydrogen peroxide hemolysis test. *J Nutr Sci Vitaminol* 1978; 24: 383-95.
- Lehmann J. Comparative sensitivities of tocopherol levels of platelets, red blood cells, and plasma for estimating vitamin E nutritional status in the rats. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2104-10.
- Vatassery GT, Morley JE, Kuskowski MA. Vitamin E in Plasma and platelets of human diabetic patients and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 641-4.
- Mino M, Kitagawa M, Nakagawa S. Red blood cell tocopherol concentrations in a normal population of Japanese children and premature infants in relation to the assessment of Vitamin E status. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 631-8.
- Friedman Z. Vitamin E Problems. *Pediatrics* 1986; 78: 376-7.
- Mino M, Nishino H. Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J Nutr Sci Vitaminol* 1973; 19: 475-82.
- Melhorn DK, Gross S. Vitamin E dependent anemia in the premature infant. II Relationships between gestational age and absorption of vitamin E. *J Pediatr* 1971; 79: 581-8.
- Bell EF, Brown EJ, Milner R, et al. Vitamin E absorption in small premature infants. *Pediatrics* 1979; 63: 830-2.
- Hassen H, Hashim SA, Van Itallie TB, et al. Syndrome in premature infants associated with low plasma vitamin E level and high polyunsaturated fatty acid diet. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 147-57.
- Oski FA, Barness LA. Vitamin E deficiency. A previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *J Pediatr* 1967; 70: 211-20.
- Ritchie JH, Fish MB, Mc Masters V, et al. Edema and hemolytic anemia in premature infants: A vitamin E deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1968; 279: 1185-90.
- Williams ML, Shott RJ, O'Neal PL, et al. Role of dietary iron and fat on vitamin E deficiency anemia of infancy. *N Engl J Med* 1975; 292: 887-90.
- Dallman PR. Iron, vitamin E and folate in the preterm infant. *J Pediatr* 1974; 85: 742-52.
- Farrell PM. Vitamin E deficiency in premature infants. *J Pediatr* 1979; 95: 869-72.
- Abrams BA, Gutteridge JMC, Stock J, et al. Vitamin E in neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 1973; 48: 721-4.
- Ehrenkranz RA. Vitamin E and the neonate. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1157-66.
- Bell EF, Filer LJ, Jr. The role of vitamin E in the nutrition of premature infants. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 414-22.

25. Gross SJ, Landaw SA, Oski FA. Vitamin E and neonatal hemolysis. *Pediatrics* 1977; 59: 995-7.
26. Gross SJ. Vitamin E and Neonatal Bilirubinemia. *Pediatrics* 1979; 64: 321-3.
27. Baehner RL, Boxer LA, Allen JM, et al. Autooxidation as a basis for altered function of polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 1977; 50: 327-35.
28. Boxer LA, Harris RE, Baehner RL. Regulation of membrane peroxidation in health and disease. *Pediatrics (suppl)* 1979; 713-7.
29. Prasad JS. Effect of vitamin E supplementation on leukocyte function. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 606-8.
30. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ, et al. Retrolental fibroplasia: Efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med* 1981; 305: 1365-71.
31. Chiswick ML, Johnson M, Woodhall C, et al. Protective effect of vitamin E (DL-alpha tocopherol) against intraventricular haemorrhage in premature babies. *Br Med J* 1983; 287: 81-4.
32. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, et al. Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics* 1984; 74: 1107-12.
33. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984; 74:127-33.
34. The new international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1129-34.
35. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants: Studies on the prophylaxis of the disease: The use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol* 1949; 32: 1631-7.
36. Johnson L, Schaffer D, Boggs TR, Jr. The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasia. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1158-73.
37. Phelps DL, Rosenbaum AL. The role of tocopherol in oxygen induced retinopathy: Kitten model. *Pediatrics* 1977; 59: 998-1005.
38. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982; 89: 96-103.
39. Finner NN, Schindler RF, Peter KL, et al. Vitamin E and retrolental fibroplasia. Improved visual outcome with early vitamin E. *Ophthalmology* 1983; 90: 428-35.
40. Milner RA, Watts JL, Paes B, et al. RLF in 1,500 grams neonates: part of a randomized clinical trial of the effectiveness of vitamin E. *Retinopathy of Prematurity Conference Syllabus*. Washington DC 1981; 2: 703-16.
41. Hittner HM, Godio LB, Speer ME, et al. Retrolental fibroplasia: Further clinical evidence and ultrastructure support for efficacy of vitamin E in the preterm infant. *Pediatrics* 1983; 71: 423-32.
42. Hittner HM, Speer ME, Rudolph AJ, et al. Retrolental Fibroplasia and vitamin E in the preterm infant-Comparison of oral versus intramuscular administration. *Pediatrics* 1984; 73: 238-49.
43. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, et al. Vitamin E protect against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984; 309: 793-5.
44. Nishida A, Tógari H. Effect of vitamin E administration on α -tocopherol concentrations in the retina, choroid and vitreous body of human neonates. *J Pediatr* 1986; 108:150-3.
45. Bhat R. Serum, retinal, choroidal vitreal vitamin E concentrations in human infants. *Pediatrics* 1986; 78: 866-70.
46. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, et al. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: A randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987; 79: 489-500.
47. Wender DF, Thulin GE, Walker Smith G J, et al. Vitamin E affects lung biochemical and morphologic response to hyperoxia in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 1981; 15: 262-8.
48. Ehrenkranz RA, Bouta BW, Ablow RC, et al. Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after vitamin E administration: A preliminary report. *N Engl J Med* 1978; 299: 564-9.
49. Ehrenkranz RA, Ablow RC, Warshaw JB. Prevention of bronchopulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stages of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1979; 95: 873-8.
50. Saldanha RL, Cepada EE, Poland RL. The effect of vitamin E prophylaxis on the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1982; 101: 89-93.
51. Phelps DL. E-Ferol: What Happened and what Now. *Pediatrics* 1984; 74: 1114-6.
52. Johnson L, Bowen FW Jr, Abbasi S, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics* 1985; 75: 619-38.
53. Bove KE, Kosmetatos N, Wedig KE, et al. Vascular pathologic hepatotoxicity associated with E-Ferol syndrome in low birth weight infants. *JAMA* 1985; 254: 2422-30.
54. Bodenstein CJ. Intravenous vitamin E and deaths in the intensive care unit, letter. *Pediatrics* 1984; 73: 733-4.
55. Lorch V, Murphy MD, Hoersten LR, et al. Unusual syndrome among premature infants: Association with a new intravenous vitamin E product. *Pediatrics* 1985; 75: 598-602.
56. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lesson from the E-Ferol Tragedy. *Pediatrics* 1986; 78: 503-6.
57. Phelps DL. Vitamin E and retrolental fibroplasia in 1982. *Pediatrics* 1982; 70: 420-5.
58. Committee on fetus and newborn, 1984-1985. Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1985; 76: 315-6.