

บทบาทของ erythropoietin ในการรักษาภาวะโลหิตจาง

เอื้อมแห สุขประเสริฐ, กาญจนา จันทร์สูง, จิตติมา ศิริจิระชัย

หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Clinical Use of Erythropoietin

Aumkhae sookprasert, Kanchana Chansung, Chittima Sirijerachai

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002

บทนำ

ภาวะโลหิตจางคือภาวะที่ร่างกายมีจำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่าปกติ โดยในผู้หญิงมีค่า Hb น้อยกว่า 12 g/dl และในผู้ชายน้อยกว่า 13 g/dl แต่ภาวะโลหิตจางที่ทำให้เกิดอาการ (symptomatic anemia) โดยมากจะมีค่า Hb น้อยกว่า 6-7 g/dl หรือค่า Hct น้อยกว่าร้อยละ 30 ผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจะมีอาการเหนื่อยเพลีย หน้ามืดเป็นลมถ้าอาการซีดเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว สาเหตุของภาวะโลหิตจางมีมากมายตั้งแต่ความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก ภาวะขาดสารอาหาร หรือสารจำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดแดง ตลอดไปจนถึงภาวะที่มีการสูญเสียเลือดหรือการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเอง การรักษาภาวะโลหิตจางขึ้นกับสาเหตุ การทดแทนด้วยการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นเป็นการรักษาทดแทนวิธีหนึ่งที่สามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของเลือดขึ้นและลดอาการของผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว แต่อย่างไรก็ตามถ้าแพทย์ ผู้ให้การรักษาไม่ได้ค้นหาและรักษาที่สาเหตุโดยตรงภาวะซีด ก็จะกลับเป็นซ้ำ บทความนี้จะกล่าวถึงโรคโลหิตจางที่มีสาเหตุจากการขาดสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงหรือ erythropoietin ข้อบ่งชี้และประโยชน์ของ erythropoietin ในการรักษาภาวะโลหิตจาง

ความรู้พื้นฐานของการสร้างเม็ดเลือดแดงและกลไกตามธรรมชาติของร่างกายในการตอบสนองต่อภาวะโลหิตจาง

เซลล์เม็ดเลือดแดงสร้างขึ้นจากเซลล์ต้นกำเนิด pluripotent stem cells ในไขกระดูกซึ่งมีความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตไปเป็น stem cells ของเซลล์เม็ดเลือดแต่ละชนิด และ stem cells เหล่านี้เมื่อได้รับการกระตุ้นจากสารที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth

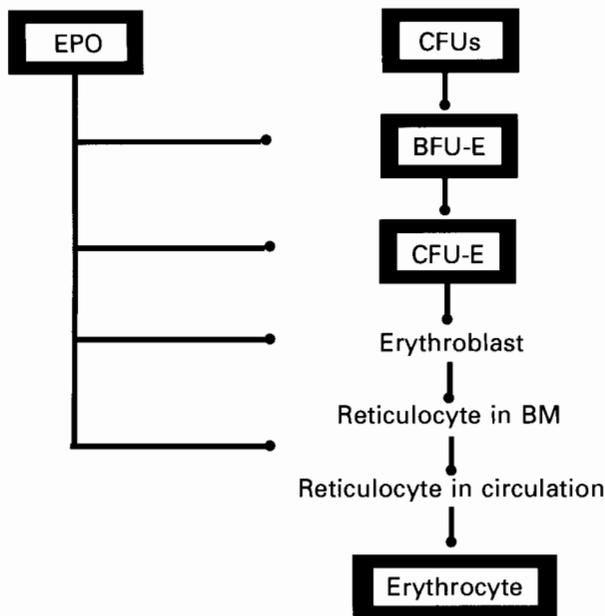
factor) ที่จำเพาะจะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตเป็นเซลล์ตัวแก่ไปทำหน้าที่ต่อไป ในที่นี้จะขอกล่าวรายละเอียดในเฉพาะสายของเม็ดเลือดแดง

Stem cells ในสายของเม็ดเลือดแดง (erythroid series) ที่พัฒนามาจาก pluripotent stem cells ที่เรียกว่า burst-forming unit erythroid (BFU-E) ต่อมาจะกลายเป็น colony-forming unit erythroid (CFU-E) และเมื่อได้รับการกระตุ้นจาก growth factors จะกลายเป็นเซลล์ตัวอ่อนในระบบเม็ดเลือดแดงคือ erythroblast ซึ่งจะเจริญเติบโตจนในที่สุดได้เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวแก่ (erythrocyte) ที่ทำหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจนไปยังอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย โดยในแต่ละขั้นตอนของการเจริญเติบโตจะได้รับอิทธิพลจากการกระตุ้นของ growth factors ที่แตกต่างกันแต่ growth factors ที่สำคัญคือ erythropoietin ซึ่งจะไปมีผลควบคุมในขั้นตอนต่างๆ หลายขั้นตอน (รูปที่ 1)

Endogenous erythropoietin

Erythropoietin (EPO) เป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 18 kDa แต่เมื่อถูกสร้างขึ้นมาจะต้องผ่านขบวนการ glycosylation ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นเป็น 34-39 kDa EPO ถูกสร้างขึ้นมาจากเซลล์ต้นกำเนิดที่ยังเป็นตัวอ่อนในครรภ์ หลังจากคลอด EPO ส่วนใหญ่จะถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ที่อยู่รอบท่อไต (peritubular cells) และส่วนน้อยสร้างขึ้นจากตับ ยีนที่ควบคุมการสร้าง EPO อยู่ที่โครโมโซมคู่ที่ 7 แชนยว (7q21)² การสร้าง EPO ขึ้นอยู่กับระดับออกซิเจนในกระแสเลือด ปัจจัยที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเพิ่มการสร้างและหลั่ง EPO ที่สำคัญที่สุดคือภาวะพร่องออกซิเจนของเซลล์ร่างกาย (tissue hypoxia) ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นได้จากสาเหตุสำคัญ 4 อย่างต่อไปนี้

1. ภาวะที่มีความดันของออกซิเจนในอากาศที่หายใจ



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการเจริญเติบโตของเซลล์ในระบบเม็ดเลือดแดงและจุดที่ erythropoietin ออกฤทธิ์

น้อยกว่าปกติเช่นบริเวณที่อยู่สูงกว่าระดับน้ำทะเลมาก ๆ

- ภาวะโลหิตจางทำให้มีการลดลงของความสามารถในการขนส่งออกซิเจนไปให้อวัยวะต่างๆ ในร่างกาย
- ภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติในการขนส่งออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อ
- ภาวะที่ร่างกายมีความต้องการใช้ออกซิเจนมากกว่าปกติ

เมื่อร่างกายเกิดภาวะ hypoxia จะก่อให้เกิดสัญญาณกระตุ้นให้เพิ่มการผลิตและหลั่ง EPO ออกมาในกระแสเลือดมากขึ้น EPO จะไปจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ของเซลล์ระยะต่างๆ ดังที่กล่าวข้างต้นในระบบเม็ดเลือดแดง กระตุ้นการสร้างและปลดปล่อยเม็ดเลือดแดงออกมาในกระแสโลหิตเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มความสามารถในการขนส่งออกซิเจนไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ระดับของ EPO ในกระแสเลือดของคนปกติมีค่าประมาณ 4-26 mU/ml แต่ในกรณีที่ร่างกายมีภาวะ hypoxia และร่างกายมีการตอบสนองเป็นปกติ ระดับของ EPO จะสูงขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับภาวะซีดซึ่งอาจจะสูงเป็น 1000 mU/ml ได้⁴

Erythropoietin ที่ถูกผลิตขึ้นเพื่อใช้ในทางคลินิก (rHu Erythropoietin)

ในปัจจุบันมีการผลิต EPO เพื่อนำมาใช้ในทางคลินิกโดยวิธี recombinant DNA technology โดยเริ่มต้นจากการ

sequencing ยีนที่ควบคุมการสร้าง EPO เมื่อสามารถ isolate ยีนได้แล้วจึงทำการสอดใส่ยีนเข้าไปในจีโนมของไวรัสที่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้และนำไป transfect เข้าไปใน cell lines ของ Chinese Hamster Ovary (CHO) และทำการเพิ่มจำนวนและคัดเลือกเอาเฉพาะเซลล์ที่มียีนของ EPO อยู่เพื่อที่จะนำไปเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนและยีนที่อยู่ในนั้นจะผลิตโปรตีน EPO ออกมาซึ่งจะถูกนำมาสกัดและทำให้บริสุทธิ์เพื่อนำมาใช้ในทางคลินิกต่อไป⁵

ข้อบ่งชี้ทางคลินิกของ erythropoietin

- ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (anemia in chronic renal failure)

เนื่องจาก EPO ผลิตจากเซลล์ที่อยู่ในไต ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นไตวายเรื้อรังซึ่งมีความผิดปกติของเนื้อเยื่อไต ดังนั้นจึงมีการสร้าง EPO ลดลงและเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะซีดในผู้ป่วยโรคนี้ ยิ่งผู้ป่วยมีความรุนแรงของภาวะไตวายมากขึ้นเท่าใดผู้ป่วยจะยิ่งมีภาวะซีดมากยิ่งขึ้นและมีระดับของ EPO ที่ลดต่ำลงมากขึ้นด้วย โดยระดับของ EPO จะเริ่มลดลงเมื่อค่าของ creatinine clearance น้อยกว่า 40 ml/min

ด้วยเหตุผลดังกล่าว การให้ EPO เพื่อรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงเป็นการแก้ไขที่สาเหตุโดยตรงและทำให้ภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยดีขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามก่อนการรักษาแพทย์ควรต้องพิจารณาปัจจัยอื่นที่ก่อให้เกิดภาวะซีดด้วยและถ้ามีต้องรักษาภาวะนั้นร่วมไปด้วย เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โฟเลท นอกจากนั้นการเสียเลือดเรื้อรังรวมถึงการสูญเสียจากการทำ hemodialysis สิ่งที่สำคัญในการให้การ รักษาด้วย EPO แก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือผู้ป่วยต้องได้รับ adequate dialysis และได้รับสารอาหารทดแทนเพียงพอจึงจะมีการตอบสนองต่อ EPO ที่ดี

มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนบทบาทของ EPO ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การศึกษาในระยะแรก ๆ ทดลองใช้ยาในขนาด 50-150 U/kg 3 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของ Hct ขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้และมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยมีการเพิ่มขึ้นของ Hct อย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาและนอกจากการเพิ่มขึ้นของ Hct แล้วการศึกษาเรื่องคุณภาพชีวิตพบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยมีค่า Karnofsky performance score ดีขึ้น ค่าของ physical and psychosocial sickness ที่บ่งบอกถึงความไม่สบายต่างๆ ของผู้ป่วยทั้งทางร่างกายและจิตใจลดลงและค่าคุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติควบคู่ไปกับระดับของ Hct ที่เพิ่มขึ้น⁶

ขนาดของยาที่ใช้เริ่มที่ขนาดประมาณ 50-150 U/kg ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางของผู้ป่วย ถ้า Hb น้อยกว่า 8 g/dl ให้เริ่มที่ขนาด 150 U/kg แต่ถ้ามากกว่า 8 g/dl เริ่มที่ขนาดประมาณ 50-75 U/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่ออาทิตย์ การตอบสนองจะต้องใช้เวลาพอสมควร โดยกว่าที่ค่า Hct จะเริ่มขึ้นจนสังเกตเห็นได้มักจะใช้เวลาอย่างน้อยสองถึงสามสัปดาห์ขึ้นไป ดังนั้นในช่วงแรกของการรักษาไม่ควรที่จะปรับขนาดของยาเร็วเกินไปนัก หลังจากการรักษาไปแล้ว 4 สัปดาห์ ถ้า Hb ขึ้นน้อยกว่า 1 g/dl หรือค่า Hct ขึ้นน้อยกว่า 3-5% สามารถเพิ่มขนาดของยาขึ้นได้อีกประมาณร้อยละ 25 จากนั้นให้การรักษาคงได้ค่า Hct ที่ต้องการคือประมาณ 36% (33-38%) หลังจากนั้นให้ลดขนาดของยาลงและปรับขนาดของยาเพื่อให้ได้ระดับของความเข้มข้นของเลือดที่ต้องการ แต่ถ้าทำการลดขนาดของยาลงแล้วค่า Hct ยังคงขึ้นมากกว่าร้อยละ 36 อาจจะต้องหยุดยาชั่วคราว⁷

ข้อควรระวังในการใช้ EPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือ ความดันโลหิตสูงซึ่งในบางคนอาจจะควบคุมได้ยากและก่อให้เกิดอาการชักได้ ดังนั้นจึงควรมีการเช็คความดันโลหิตเป็นระยะๆ โดยเฉพาะในช่วงแรก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย EPO ควรค้นหาสาเหตุที่สำคัญคือภาวะขาดธาตุเหล็กซึ่งมักพบเป็นส่วนประกอบตั้งแต่แรกหรือเพิ่งมาเกิดภายหลังเนื่องจากมีการใช้เหล็กเพิ่มขึ้นตอบสนองต่อการให้ EPO และนอกจากนั้นต้องมองหาสาเหตุอื่นๆ เช่นการติดเชื้อเรื้อรัง หรือภาวะที่มีอลูมินัมมากในกระแสเลือด

2. ภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็ง (anemia in cancer patients caused by cancer or chemotherapy)

ภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็งเป็นภาวะที่พบได้บ่อย เกิดจากหลายสาเหตุเช่นการสูญเสียเลือด ภาวะที่มีเซลล์มะเร็งแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก ภาวะการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเอง หรือจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งโดยมากมีฤทธิ์ในการกดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก นอกจากนั้นตัวมะเร็งเองยังสามารถสร้างสารที่มีฤทธิ์กดการสร้างเม็ดเลือดแดง สารเหล่านี้ได้แก่ TNF, IL-1 และ IFN ซึ่งสารบางตัวกดการสร้าง EPO ในร่างกายของผู้ป่วยด้วย มีการศึกษาสนับสนุนว่าระดับของ EPO ในผู้ป่วยมะเร็งมีระดับต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ดังนั้นจึงมีการนำ EPO มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ใช่มะเร็งของระบบเลือดในระยะลุกลามที่มีภาวะซีด⁸

จากการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาที่เป็น randomized, double-blinded placebo controlled ที่ทำการ

ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดสามกลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มแรกคือผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กลุ่มที่สองคือผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่ใช่ cisplatinum และกลุ่มที่สามคือผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มี cisplatinum เป็นส่วนประกอบ โดยในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา EPO ส่วนกลุ่มที่สองได้รับยาหลอก วัดการตอบสนองทุกหนึ่งเดือนเป็นเวลาสามเดือนโดยดูค่า Hct ที่เพิ่มขึ้น สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องการเลือดทดแทน จำนวนหน่วยของเลือดเฉลี่ยที่ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มต้องการและคุณภาพชีวิต ปรากฏว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดไม่ว่าจะมี cisplatinum หรือไม่ก็ตามมีระดับของ Hct ที่เพิ่มขึ้นจากค่าก่อนการรักษาประมาณ 6-6.9% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีระดับ Hct ที่เพิ่มขึ้นเพียง 1.1-1.3% เท่านั้น นอกจากนั้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องการเลือดทดแทนก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน แต่ในผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแต่ได้รับการรักษาด้วย EPO ระดับของ Hct เพิ่มขึ้นเทียบกับก่อนการรักษาเพียงร้อยละ 2.8 เท่านั้นและสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดทดแทนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹

อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อ EPO นั้นจะเริ่มส่งผลในช่วงเดือนที่สองของการรักษา ขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งจะมีขนาดสูงกว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยเริ่มต้นในขนาด 150 U/kg 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ถ้าระดับ Hct ขึ้นน้อยกว่า 6% ในเวลา 1 เดือนสามารถปรับขนาดของยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาดสูงสุดคือ 300 U/kg 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังจากได้ค่า Hct ที่ต้องการคือประมาณ 33-36% ให้ปรับขนาดของยาลงให้ได้ขนาดของยาที่สามารถคงระดับของ Hct ที่ต้องการได้ในช่วง maintenance phase โดยเฉลี่ยผู้ป่วยต้องใช้ยาประมาณ 16-18 สัปดาห์โดยรวมผู้ป่วยมะเร็งประมาณร้อยละ 50 เท่านั้นที่ตอบสนองต่อการให้ยา EPO ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง แต่พบผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยแทบไม่พบภาวะความดันโลหิตสูงเลยและผลข้างเคียงอื่นนั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

3. ผู้ป่วย HIV ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา AZT (HIV with Zidovudine therapy)

สาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วย HIV เกิดจากสาเหตุหลายประการ ในบางกรณีอาจเกิดร่วมกันได้ในผู้ป่วยคนเดียวกัน สาเหตุที่สำคัญที่สุดคือภาวะซีดที่เกิดจากการติดเชื้อเรื้อรัง (anemia of chronic disease) นอกจากนั้นอาจเกิดจากภาวะที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสแพร่กระจายเข้าไปในไขกระดูก และที่สำคัญคือเกิดจากยาที่ใช้ในการรักษาโรคคือ AZT ที่มีฤทธิ์

กดไขกระดูก จากการศึกษผู้ป่วย ที่ได้รับ AZT พบว่ามากกว่าร้อยละ 50 มีระดับของ EPO น้อยกว่าที่ควรจะเป็นเมื่อผู้ป่วยมีภาวะซีด¹⁰

มีการศึกษา 4 การศึกษาที่เป็น double blinded, placebo controlled ศึกษาผลของ EPO ในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับการรักษาด้วย AZT ที่มีค่า Hct น้อยกว่า 30% พบว่า EPO จะมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับของ EPO ในกระแสเลือดต่ำกว่า 500 mU/ml เท่านั้น โดยสามารถลดอัตราการให้เลือดทดแทนและเพิ่มระดับของ Hct หลังการรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ก่อนการรักษา มีระดับของ EPO มากกว่า 500 mU/ml การให้การรักษาด้วย EPO ไม่สามารถเพิ่มระดับของ Hct หรือลดจำนวนเลือดที่ต้องให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก¹¹

นอกจากข้อบ่งชี้ทั้งสามอย่างที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นข้อบ่งชี้ที่เป็นมาตรฐานจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา EPO ได้ถูกนำมาใช้ในโรคหรือสภาวะอื่นอีกหลายชนิด ที่น่าสนใจคือการนำ EPO มาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง (Hct 33-39%) ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดที่มีการวางแผนไว้ล่วงหน้า¹² การใช้ EPO ในขนาด 100 U/kg ทุก 1 สัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์สามารถเพิ่มระดับ Hct ได้จนถึงประมาณ 40-45% ทำให้สามารถลดอัตราการความต้องการเลือดในระหว่างผ่าตัด ซึ่งมีประโยชน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีข้อห้ามทางศาสนาไม่ได้รับเลือดจากผู้อื่น นอกจากนั้นยังมีโรคอีกหลายชนิดที่สามารถนำ EPO มาช่วยในการรักษาได้เช่น myelodysplastic syndrome¹³, anemia of prematurity¹⁴ เป็นต้น

บทสรุป

จะเห็นได้ว่า erythropoietin เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะโลหิตจางโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาไตวายเรื้อรัง อย่างไรก็ตามแพทย์ควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อนที่จะใช้ยานี้เนื่องจากยา EPO เป็นยาที่มีราคาแพงและต้องใช้เป็นระยะเวลานาน หากไม่ได้แก้ไขปัญหานั้นๆ อันอาจจะเป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางก่อน เช่นการให้สารอาหารทดแทนให้เพียงพอหรือรักษาภาวะเลือดออกเรื้อรัง การรักษาด้วย EPO ก็จะไม่สามารถทำให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้นอย่างที่ควรจะเป็นได้

References

1. Groopman J, Molina J, Scadden D. Hematopoietic growth factors: Biology and clinical application. *New England J Med* 1989; 321: 1449-59.
2. Koury M, Bondurant M. The mechanism of erythropoietin action. *Am J Kidney Dis* 1991; 14: 20-3.
3. Rich I. Erythropoietin production: A personal review. *Exp Hematol* 1991; 19: 985-90.
4. Caro J, Brown S, Miller O, et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 449-58.
5. Lin F, Suggs S, Lin C, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 7580-4.
6. Eschbach J, Abolukhadi M, Browne J. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1988; 111: 992-1000.
7. Zachee P. Controversies in selection of epoetin dosages: issues and answers. *Drugs* 1995; 49: 536-47.
8. Spivak J. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 997-1004.
9. Henry D, Abels R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy induced anemia: results of double-blinded and open label follow-up studies. *Semin Oncol* 1994; 21(2suppl3): 21-8.
10. Zon L, Groopman J. Hematological manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1994; 25: 205-18.
11. Henry D, Beall G, Benson C. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus infection and zidovudine therapy. Overview of four clinical trials. *Ann Intern Med* 1992; 117: 739-48.
12. Goodnough L, Monk T, Andriole G. Erythropoietin therapy: current concepts. *New J Med* 1995; 336: 933-8.
13. Ganser A, Seipelt G, Eder M, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with cytokines and cytotoxic agent. *Semin Oncol* 1992; 19(suppl 4): 95-101.
14. Meyer M, Meyer J, Commerford A. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blinded, placebo controlled study. *J Pediatrics* 1994; 93: 918-23.

