

นิพนธ์ต้นฉบับ

# การป้องกันภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำจากการรักษาด้วยรังสี โดยการให้ยาอินโนซิน

วรรษัย ตั้งวรพงศ์ชัย\*    วโรดม บุญวิสุทธิ์\*  
มณเฑียร เปลี\*            ศรีชัย ครุสินธุ์\*

**Tangvoraphonkchai V, Boonvisuth V, Pese M, Krusunt S. Prevention of leukopenia from radiation therapy by administration of inosine. Chula Med J 1988 Apr; 32(4) : 367-371**

*Inosine promotes healing of the radiation injured cells, such as bone marrow. It accelerates recovery of bone marrow, and may therefore help in the prevention of leukopenia during radiation treatment. Paired study of twenty patients with carcinoma of the uterine cervix were performed. (in accordance with their age, weight, staging of the disease, size of the tumor, and performance status) the treatment group were given 1,200 mg. of Inosine (200 mg./tablet) per day, during Cobalt-60 teletherapy. While the control group were not. Complete blood counts were done weekly. The changes in the white blood cell count between the two groups were compared by the method of regression analysis, but no statistical significance was found.*

Reprint requests : Tangvoraphonkchai V, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Khonkaen University.

Received for publication. March 4, 1988.

รังสีรักษามีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งอย่างมาก แต่บางครั้งรังสีสามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย โดยเข้าทำปฏิกิริยากับไขกระดูกและระบบเม็ดโลหิต ยังผลให้ไขกระดูกไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ และเกิดการเปลี่ยนแปลงของเม็ดโลหิตที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิต<sup>(1,2)</sup> บางครั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นรุนแรงมาก จนถึงกับต้องเลื่อนเวลาการรักษาออกไป หรือหยุดพักการรักษาตลอดไป ด้วยเหตุผลดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาหาวิธีการป้องกันปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนั้น

การป้องกันหรือการลดความรุนแรงของปฏิกิริยาดังกล่าววิธีหนึ่ง คือการใช้สารพวก hypoxanthine riboside (Inosine) ซึ่งมีบทบาทคล้ายคลึงกับสาร adenosine triphosphate หรือ A.T.P. ในการควบคุมขบวนการ metabolism ให้เป็นปกติ โดยจะช่วยให้ cells ภายในไขกระดูกที่ได้รับอันตรายจากรังสีมีการซ่อมแซมตัวเองให้เร็วขึ้น เพื่อที่จะทำงานได้อย่างปกติในเวลาอันสั้น อย่างไรก็ตามสารเคมีชนิดนี้ยังไม่เป็นที่คุ้นเคยมากนักสำหรับการนำมาใช้กับผู้ป่วยที่กำลังรับการบำบัดรักษาด้วยรังสี

บทความนี้เป็นนำเสนอผลการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี โดยทำการศึกษาสาร hypoxanthine riboside จะสามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำได้หรือไม่ ถ้าผลการวิจัยพบว่า derivative riboside นี้ สามารถป้องกันการเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำได้ ย่อมแสดงให้เห็นว่า สารชนิดนี้จะมีความจำเป็นอย่างมากสำหรับผู้ป่วยที่กำลังรับการบำบัดรักษาด้วยรังสีบำบัด

## วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการบำบัดรักษาด้วยรังสีจากหน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จำนวนทั้งสิ้น 20 ราย ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2529 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2530 โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธีใดมาก่อน ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการจัดให้เป็นคู่ โดยพิจารณาให้มีคุณสมบัติใกล้เคียงกันทางด้านอายุ ระยะเวลาของโรค น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดของก้อนเนื้ออกที่ปากมดลูก สภาพ Karnofsky's performance status (ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ทุกราย) ผู้ป่วยที่เข้าคู่กัน จะได้รับการสุ่มโดยการจับฉลาก เพื่อคัดให้อยู่ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

กลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับการบรรจุเข้ารับ

การรักษาในโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยจะได้รับการบำบัดรักษาด้วยรังสีจากเครื่อง cobalt-60 teletherapy ผู้ป่วยแต่ละราย จะได้รับการฉายรังสีบริเวณท้องน้อยทั้งข้างหน้าและข้างหลัง ซึ่งมีขนาดความกว้างของพื้นที่  $15 \times 16$  ถึง  $16 \times 16$  ตารางเซนติเมตร ผู้ป่วยจะได้รับรังสีวันละ 2 Gy. สัปดาห์ละ 5 วัน รวม 5 สัปดาห์ หรือได้รับปริมาณรังสีทั้งสิ้น 50 Gy. ในเวลา 5 สัปดาห์ ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีอยู่นี้ ผู้ป่วยจะยังไม่ได้รับ brachytherapy

การบรรจุผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จะเป็นการควบคุมสภาพแวดล้อมของผู้ป่วย ปัญหาโภชนาการตลอดจนปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มให้มีลักษณะเท่าเทียมกัน นอกจากนั้นยังเป็นการควบคุมผู้ป่วยในกลุ่มทดลองให้ได้รับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ โดยผู้ป่วยจะได้รับยา Inosine (200 mg.) วันละ 6 เม็ด แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง หลังอาหารทุกวัน

การศึกษาระดับเม็ดโลหิตขาวต่ำของผู้ป่วย โดยการตรวจนับปริมาณเม็ดโลหิตขาวใน peripheral blood ของผู้ป่วยทุกรายในวันแรกก่อนเริ่มให้การรักษา และทุกสัปดาห์ระหว่างการรักษา ส่วนการศึกษาระดับแทรกซ้อนที่เกิดจากการใช้ยา Inosine กระทำโดยการตรวจผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีทุกวัน

ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณเม็ดโลหิตขาวในแต่ละสัปดาห์ จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้ linear regression analysis แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของ regression line ของทั้ง 2 กลุ่ม<sup>(3)</sup>

## ผลการวิจัย

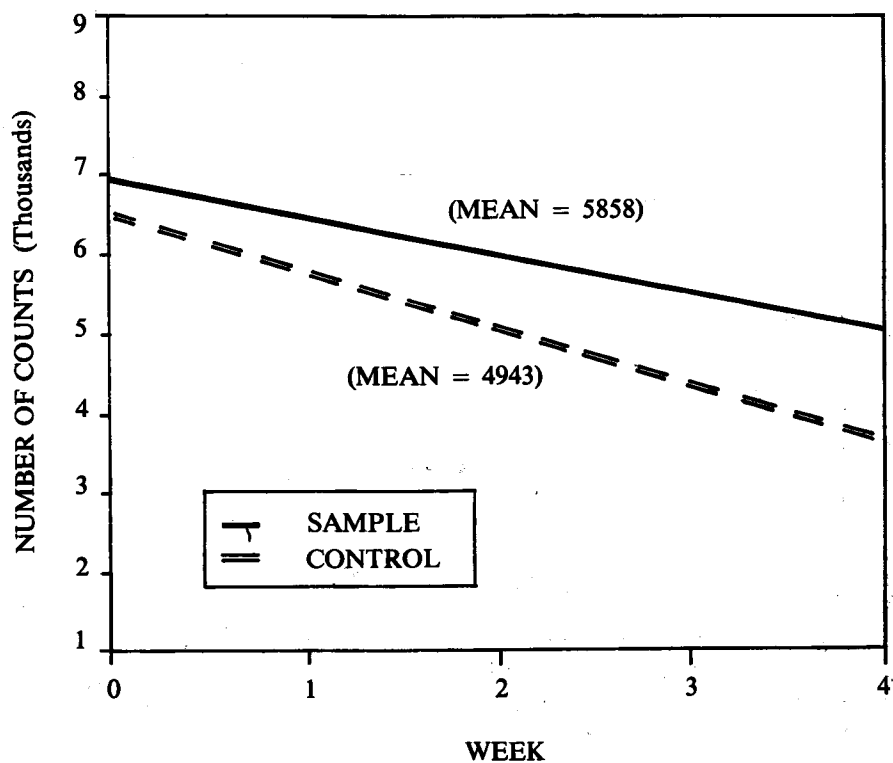
วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 1

ปริมาณเม็ดโลหิตขาวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับการนำมาปรับโดยใช้ regression analysis ซึ่งมีลักษณะดังรูปที่ 1 จากกราฟวิเคราะห์ พบว่า slope ของ regression line ทั้ง 2 เส้นมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.5743$ ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ปริมาณเม็ดโลหิตขาวใน peripheral blood ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีอัตราการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสัปดาห์คล้ายคลึงกัน นอกจากนี้ intercept ของ regression line ทั้ง 2 เส้นนี้มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกเช่นกัน ( $P=0.9625$ ) ซึ่งบ่งบอกว่าจำนวนเม็ดโลหิตขาวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่จุดเริ่มต้นมีปริมาณใกล้เคียงกัน

Table 1 CRITERIA THAT SHOW NO SIGNIFICANT DIFFERENCE IN BOTH GROUPS.

| CRITERIA    | PROBABILITY |
|-------------|-------------|
| AGE         | 0.66        |
| BODY WEIGHT | 0.87        |
| BODY HEIGHT | 0.50        |
| STAGING     | 0.21        |
| TUMOR SIZE  | 0.72        |

Figure 1 EFFECT ON WHITE BLOOD CELLS.



ในการศึกษาผลที่มีต่อปริมาณ neutrophils และ lymphocytes ใน peripheral blood พบว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกับการศึกษาผลที่มีต่อปริมาณของเม็ดโลหิตขาวรวม กล่าวคือปริมาณ neutrophils ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มลดลงในอัตราที่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.6347$ ) เมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีมากขึ้น ส่วน intercept ของ regression lines ทั้ง 2 เส้น มีความแตกต่างกัน

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $P=0.9805$ ) ดังรูปที่ 2 ปริมาณ lymphocytes ใน peripheral blood ของทั้ง 2 กลุ่ม ก็มีปริมาณลดลงในอัตราที่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.8890$ ) เมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีมากขึ้น intercept ในกรณีนี้ก็แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.9571$ ) ดังรูปที่ 3

Figure 2 EFFECT ON NEUTROPHILS

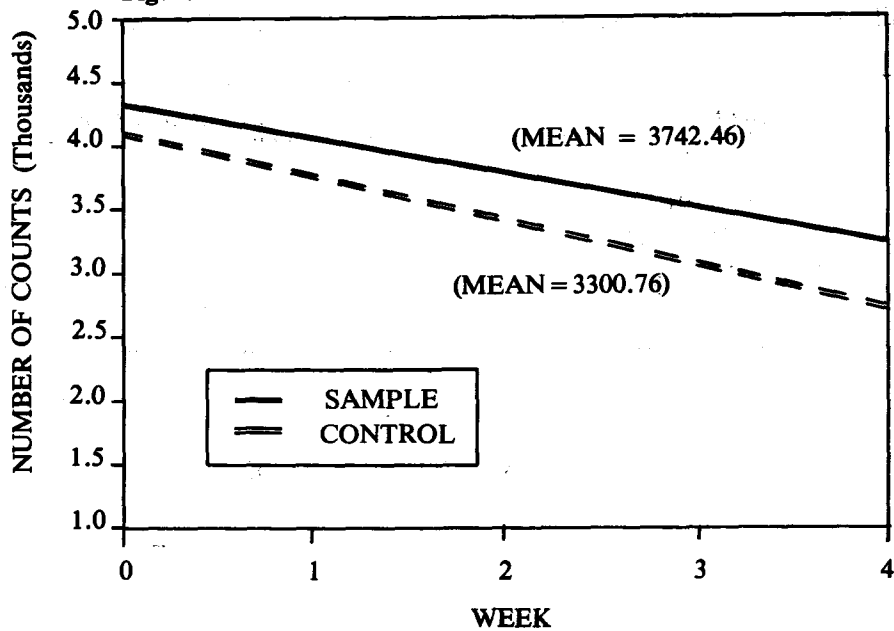
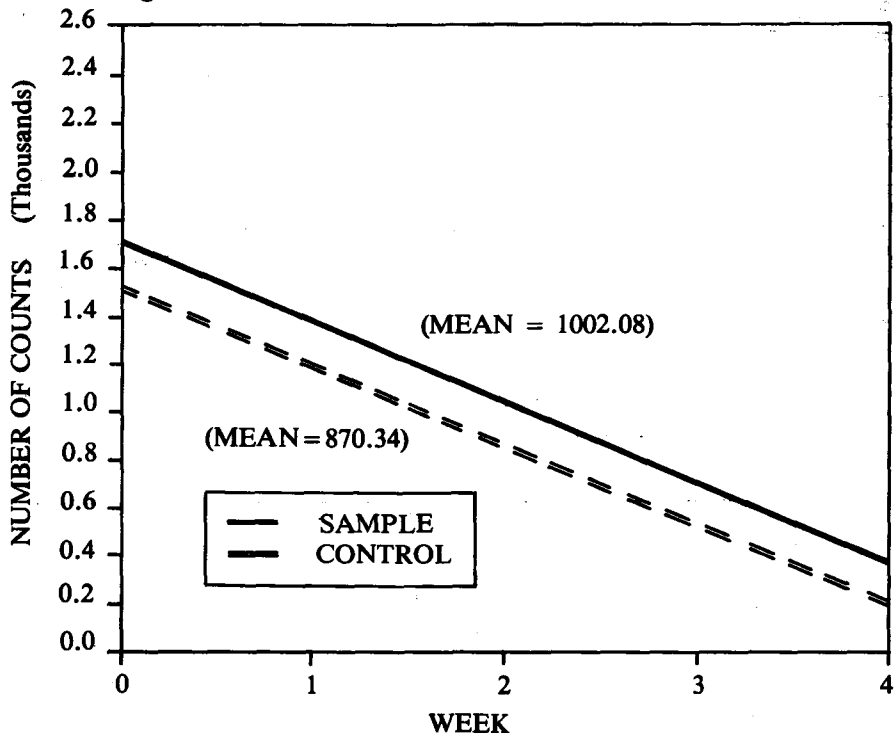


Figure 3 EFFECT ON LYMPHOCYTES



สำหรับการติดตามภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา Inosine พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองไม่มีอาการหรืออาการแสดงผิดปกติใด ๆ

### วิจารณ์

สาร Inosine ได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นสารที่ช่วยควบคุมขบวนการ metabolism ของ cell ต่าง ๆ ให้เป็นปกติ โดย cell ที่ได้รับ injury จะมีการซ่อมแซมให้กลับทำงาน

ตามปกติได้เร็วขึ้น ซึ่งปัจจุบันได้มีการนำมาใช้ในแง่ของการช่วยเสริมหรือเร่งให้ cell มีการซ่อมแซมตัวเร็วขึ้น<sup>(4,5,6)</sup> ส่วนที่เกี่ยวข้องกับรังสีรักษานั้น cell ที่ได้รับรังสีจะมีการเปลี่ยนแปลงภายใน cell จนไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ เช่นไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดโลหิตขาวออกมา ฉะนั้น การใช้สารที่ช่วย promote healing เช่น Inosine นี้ อาจจะช่วยให้ไขกระดูกไม่สูญเสียประสิทธิภาพในการทำงานเร็วเกินไป และยังคงสามารถรักษาระดับของเม็ดโลหิตขาวที่ไหลเวียน

อยู่ในกระแสโลหิตไม่ให้ต่ำลง ซึ่งเป็นการป้องกันการเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำ

อย่างไรก็ตาม จากผลการทดลองครั้งนี้ พบว่าปริมาณเม็ดโลหิตขาวที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มลดลงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะ เป็นเม็ดโลหิตขาวชนิดรวม ( $P=0.5743$ ) neutrophils ( $P=0.6347$ ) หรือ lymphocytes ( $P=0.8890$ ) ซึ่งอาจสรุปได้ว่า derivative riboside นี้ ไม่อาจพยุงปริมาณเม็ดโลหิตขาวในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรักษาด้วยรังสีให้สูงขึ้น

ข้อสรุปดังกล่าวยังไม่อาจนำไปใช้กับผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับการบำบัดรักษาด้วยรังสีได้ทั้งหมด เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำกรวิจัยในครั้งนี้ ได้รับการรักษาด้วยรังสีในปริมาณที่ยังไม่สามารถก่อให้เกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำ และ cell ไขกระดูกส่วนอื่นของร่างกายซึ่งยังคงทำงานได้อย่างปกติ นั้นสามารถปรับตัวและสร้างเม็ดโลหิตขาวออกมาทดแทนได้ จน

ไม่สามารถเห็นความแตกต่างของปริมาณเม็ดโลหิตขาวของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้น จากผลการทดลองนี้อาจสรุปได้ว่า ยา Inosine ไม่สามารถป้องกันภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีที่ทำการวิจัยในครั้งนี้ ยา Inosine อาจสามารถป้องกันภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีในปริมาณที่มากกว่า 2 Gy. ต่อวัน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีในขนาดของ treated area มากกว่า  $16 \times 16$  ตารางเซนติเมตร หรืออาจต้องใช้ยา Inosine ในปริมาณที่มากกว่า 1,200 mg. ต่อวัน ซึ่งควรจะทำกรวิจัยต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณบริษัท Far East Pharma ประเทศไทย จำกัด ที่ได้ให้การสนับสนุนการวิจัยในครั้งนี้

### อ้างอิง

1. Rubin P, Casarett GW. Hematopoietic Tissues and Blood in Clinical Radiation Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968. 778-849
2. Rubin P. The radiographic expression of radiotherapeutic injury: an overview. Semin Roentgenol 1974 Jan; 9(1): 5-13
3. Kleinbaum DG, Kupper LL. Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods. Boston: Duxbury Press, 1978. 37-112
4. Fujimori Y. Experience with use of inosine for leukopenia due to radiation. J N Remed Clin 1966; 15: 860-874
5. Takahashi Y. Influences of inosine on blood findings in workers engaged in radiology. Med J Tokyo Jikkai Med Coll 1967; 82: 109-125
6. Takafuji Y. Experience with use of inosine for side effect due to cancer palliative administration. J N Remed Clin 1967; 16: 855-859