



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาระยะยาวของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก

Asia Pacific Iron Overload Network: A longitudinal study of iron toxicity in the Asia Pacific patients



โดย พีระพล วอง และคณะ

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
วันลงทะเบียน... ๓ - ต.ค. ๒๕๖๐
เลขทะเบียน... ๕ ๗๑๘ ๙๖๖๗
เลขเรียกหนังสือ... ๘ PC

๖๓๒
.๒๗
๗๓๙๙๘
๒๕๕๙

สิงหาคม ๒๕๕๙

สัญญาเลขที่ R2558C097

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาระยะยาวของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก

Asia Pacific Iron Overload Network: A longitudinal study of iron
toxicity in the Asia Pacific patients



โดย

พีระพล วอง

เอกอมร เทพพรหม

รวิสุต เดียววิศเรศ

วาณิรัตน์ กาฬสีห์

มยุรี กิตติजारุขจร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

สนับสนุนโดยกองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนเรศวร



กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณรายได้ กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนเรศวร
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558



บทคัดย่อมหาวิทยาลัยนเรศวร

ส่วนที่ 1 รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย)การศึกษาระยะยาวของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก.....

(ภาษาอังกฤษ)Asia Pacific Iron Overload Network: A longitudinal study of iron toxicity in the Asia Pacific patients.....

โครงการวิจัยชิ้นนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยแบบสหสถาบันเรื่อง “การศึกษาระยะยาวของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก” ดำเนินการโดย Asia Pacific Iron Academy (APIA) MRI Network

หัวหน้าโครงการวิจัย

ชื่อ-สกุล.....นพ. พีระพล วอง..... (สัดส่วนที่รับผิดชอบ...20....%)

หน่วยงานที่สังกัดภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....

โทรศัพท์ ...055-965043.....โทรสาร.....055-965021.....

ผู้ร่วมวิจัย

ชื่อ-สกุล.....นพ. เอกอมร เทพพรหม..... (สัดส่วนที่รับผิดชอบ...20....%)

หน่วยงานที่สังกัดภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....

โทรศัพท์055-965105.....โทรสาร.....055-965021.....

ผู้ร่วมวิจัย

ชื่อ-สกุล.....นพ. รวิสุต เดียววิเศษ..... (สัดส่วนที่รับผิดชอบ...20....%)

หน่วยงานที่สังกัดภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....

โทรศัพท์055-965105.....โทรสาร.....055-965021.....

ผู้ร่วมวิจัย

ชื่อ-สกุล.....พญ. วาณีรัตน์ กาฬสีห์..... (สัดส่วนที่รับผิดชอบ...20....%)

หน่วยงานที่สังกัดภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....

โทรศัพท์055-965605.....โทรสาร.....--.....

ผู้ร่วมวิจัย

ชื่อ-สกุล.....พญ. มยุรี กิตติจารุขจร..... (สัดส่วนที่รับผิดชอบ...20....%)

หน่วยงานที่สังกัดภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร.....

โทรศัพท์055-965609.....โทรสาร.....--.....

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยสาขา.....วิทยาศาสตร์การแพทย์.....

งบประมาณ.....รายได้..... จำนวนเงิน 140,000..... บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย.....12.... เดือน ตั้งแต่1 ตุลาคม 2557..... ถึง30 กันยายน 2558.....

ส่วนที่ 2 บทคัดย่อ

ภาวะธาตุเหล็กเกินเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ปัจจุบัน magnetic resonance imaging (MRI) ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อนำมาประเมินภาวะธาตุเหล็กเกินในตับและหัวใจ ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญที่มักเกิดภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกิน การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินการใช้ MRI ในการตรวจติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยเป็นส่วนหนึ่งของโครงการศึกษาแบบสหสถาบัน ซึ่งดำเนินการโดย Asia Pacific Iron Academy (APIA) MRI Network รวบรวมผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ติดตามการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ระหว่าง ตุลาคม 2557 ถึง กรกฎาคม 2559 จำนวน 10 ราย ผู้ป่วย 7 ราย เป็น transfusion-dependent thalassemia ทำการตรวจ MRI ที่ตับและหัวใจ ห่างกันอย่างน้อยทุก 6 เดือน รายละเอียด 3 ครั้ง ประเมินระดับธาตุเหล็กโดยใช้ software ที่ได้รับการพัฒนาจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นค่า liver และ cardiac T2* มีหน่วยเป็น มิลลิวินาที (mSec) สำหรับการประเมินธาตุเหล็กในตับ สามารถแปลงค่า liver T2* เป็นค่า liver iron concentration (LIC) มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมของธาตุเหล็ก ต่อกรัมของเนื้อตับแบบ dried weight (mg/g dw) ทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับ ferritin ควบคู่ไปกับการตรวจ MRI ในแต่ละครั้ง จากการตรวจ MRI จำนวน 30 ครั้ง พบการตรวจ MRI ที่มีค่า LIC ในระดับปกติ (≤ 3 mg/g dw) จำนวน 6 ครั้ง โดยมีระดับ ferritin 279-572 $\mu\text{g/L}$, LIC ระดับรุนแรงน้อย (3-7 mg/g dw) 2 ครั้ง มีระดับ ferritin 1,046-1,214 $\mu\text{g/L}$, LIC ระดับรุนแรงปานกลาง (7-15 mg/g dw) 15 ครั้ง มีระดับ ferritin 381-3,902 $\mu\text{g/L}$ และ LIC ระดับรุนแรงมาก (≥ 15 mg/g dw) 7 ครั้ง มีระดับ ferritin 965-12,936 $\mu\text{g/L}$ พบผู้ป่วย 3 ราย ที่มีระดับ ferritin และ LIC ไม่สัมพันธ์กัน ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินในหัวใจ (cardiac T2* ≤ 25 mSec) ระดับค่า LIC มีความสอดคล้องกับระดับ ferritin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$r^2 = 0.813$ ($p < 0.01$)] ระดับค่า cardiac T2* มีความสอดคล้องแบบผกผันกับ ferritin [$r^2 = -0.538$ ($p = 0.002$)] การประเมินภาวะธาตุเหล็กเกินโดยใช้ MRI สามารถตรวจวัดระดับธาตุเหล็กในอวัยวะที่ต้องการได้โดยตรง จึงเป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการประเมินระดับธาตุเหล็กเพิ่มเติมจากการใช้การตรวจวัดระดับ ferritin ในเวชปฏิบัติ

Abstract

Iron overload is an important complication in thalassemia. Recently, magnetic resonance imaging (MRI) technique has been successfully developed to evaluate iron status in liver and heart, which are common target organs in iron overload. This study was a part of the multicenter clinical research conducted by Asia Pacific Iron Academy (APIA) MRI Network to evaluate clinical application of MRI for the assessment of iron overload in thalassemia. Ten thalassemic patients were recruited at Naresuan University Hospital between October 2014 and July 2016. Seven of the patients were transfusion-dependent thalassemia. Three episodes of MRI study, at least 6 months apart, were performed in each patient to assess iron status in liver and heart. Level of iron was calculated using software developed by Siriraj Hospital, by converting MRI signal to liver and cardiac T2* value in millisecond (mSec). Liver T2* value could then be transformed to liver iron concentration (LIC) in milligram per gram of dried weight liver (mg/g dw). Serial serum ferritin was obtained according to each study episode of MRI. Among 30 MRI studies, there were 6 with normal LIC (≤ 3 mg/g dw) which had ferritin values ranged from 279 to 572 $\mu\text{g/L}$, 2 mildly severe iron overload (3-7 mg/g dw) (ferritin 1,046-1,214 $\mu\text{g/L}$), 15 moderately severe iron overload (7-15 mg/g dw) (ferritin 381-3,902 $\mu\text{g/L}$) and 7 severe iron overload (≥ 15 mg/g dw) (ferritin 965-12,936 $\mu\text{g/L}$). There were three patients with discordance between ferritin values and LIC demonstrated by MRI. No patients with cardiac iron overload (cardiac T2* ≤ 25 mSec) were found in this study. There was a statistical significant correlation between LIC from MRI and ferritin [$r^2 = 0.813$ ($p < 0.01$)]. There was a negative correlation between cardiac T2* and ferritin [$r^2 = -0.538$ ($p = 0.002$)]. By direct assessment of iron overload within target organs, T2*MRI could bring additional benefit upon serum ferritin in clinical practice.

สารบัญเรื่อง

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ข
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
สารบัญเรื่อง	จ
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญภาพ	ช
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย (ถ้ามี)	ซ
บทนำ	1
เนื้อเรื่อง	5
ผลการวิจัย	10
ข้อวิจารณ์	18
สรุปและข้อเสนอแนะ	20
บรรณานุกรม	21
Output ที่ได้จากโครงการ	22



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1: การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะเหล็กเกินตามค่า cardiac T2* และระดับ liver iron concentration	7
ตารางที่ 2: ระดับ serum ferritin แบ่งตามระดับ liver iron concentration จาก T2*MRI จำนวน 30 ครั้ง	10
ตารางที่ 3: ระดับ cardiac T2* และ liver iron concentration จาก T2*MRI เทียบกับระดับ serum ferritin ในการตรวจติดตามผู้ป่วย 10 ราย ทุก 6 เดือน จำนวนรายละเอียด 3 ครั้ง	16



สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1: ภาพ T2*MRI ของหัวใจ และการแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นค่า cardiac T2*	6
รูปที่ 2: ภาพ T2*MRI ของตับ และการแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นค่า liver T2* และ liver iron concentration	7
รูปที่ 3: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในเกณฑ์ปกติ (2.4 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (279 µg/L)	11
รูปที่ 4: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงน้อย (7.0 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (1,046 µg/L)	11
รูปที่ 5: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง (8.4 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (1,451 µg/L)	12
รูปที่ 6: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงมาก (29.9 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (3,089 µg/L)	12
รูปที่ 7: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin เพียง 381 µg/L แต่มี LIC ระดับรุนแรงปานกลาง (9.3 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน	13
รูปที่ 8: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin เพียง 965 µg/L แต่มี LIC ระดับรุนแรงมาก (16.6 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน	13
รูปที่ 9: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin ถึง 1,214 µg/L แต่มี LIC ระดับรุนแรงน้อย (5.6 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน	14
รูปที่ 10: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ferritin และ liver iron concentration	15
รูปที่ 11: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ferritin และ cardiac T2*	15
รูปที่ 12: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการลดลงของ liver iron concentration ในขณะที่ serum ferritin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	17
รูปที่ 13: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ liver iron concentration ในขณะที่ระดับ serum ferritin ลดลง	17

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

ตัวย่อ	คำเต็ม
Hb	Hemoglobin
LIC	Liver iron concentration
mg Fe/g dw	Milligram iron per gram dried weight of liver
MRI	Magnetic resonance imaging
mSec	Millisecond
µg/L	Microgram per litre



บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis) เป็นสภาวะที่มีการเพิ่มและสะสมของเหล็กในอวัยวะต่างๆ⁽¹⁾ ในประเทศไทย โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 1 ของประชากร หรือประมาณ 500,000 ถึง 600,000 ราย⁽²⁾ ในรายที่เป็นโรครุนแรงผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ซึ่งทำให้เกิดภาวะเหล็กเกินตามมา แม้แต่ในรายที่ให้เลือดเป็นครั้งคราวก็ยังสามารถเกิดภาวะเหล็กเกินจากการเพิ่มการดูดซึมเหล็กจากทางเดินอาหาร⁽³⁾ ภาวะหัวใจล้มเหลวจากเหล็กเกินเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽⁴⁾ การประเมินภาวะเหล็กเกินในหัวใจด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและ echocardiography จะพบการเปลี่ยนแปลงก็ต่อเมื่อมีเหล็กเกินมากแล้วทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁽⁵⁾ นอกจากนี้ภาวะเหล็กเกินยังสามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ ตับแข็ง ภาวะความดันโลหิตเลือดแดงในปอดสูง ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น เบาหวาน ภาวะพร่อง thyroid hormone, sex hormone และการเกิดภาวะกระดูกบาง

ภาวะเหล็กเกินและภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินมีความหลากหลายทางคลินิก ข้อมูลที่มีรายงานเกี่ยวกับภาวะเหล็กเกิน และภาวะแทรกซ้อน ส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน ได้แก่ อิตาลี ตุรกี และกรีก ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างจากผู้ป่วยเอเชีย เป็นต้นว่า ความชุกของ severe cardiac iron deposition ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงซึ่งเป็นคนไทย พบได้น้อยกว่าที่มีรายงาน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการศึกษาแบบเฝ้าติดตามไปข้างหน้าของกลุ่มประชากรที่มีภาวะเหล็กเกินในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก

Magnetic Resonance Imaging (MRI) ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อนำมาประเมินภาวะเหล็กเกินในหัวใจและตับซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญที่มักเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน โดยเทคนิคที่ใช้ในการตรวจหาปริมาณเหล็กในหัวใจคือ T2* MRI ซึ่ง Pennell และคณะได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* ต่ำ มีโอกาสสูงที่จะเกิดการเสียหายที่การบีบตัวของหัวใจและต้องใช้อัยการักษาหัวใจมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ cardiac T2* ปกติ⁽⁶⁾ ข้อมูลจาก T2* MRI ยังสามารถทำสำเนาภาพเก็บไว้เพื่อเปรียบเทียบภาวะเหล็กเกินของผู้ป่วยในระยะยาวได้^(7, 8) ข้อมูลที่ได้จากการตรวจ T2* MRI จะช่วยสนับสนุนการรักษาและการติดตามประสิทธิผลทางคลินิกของการรักษาด้วยยาขับเหล็ก ดังนั้นในปัจจุบัน T2* MRI จึงเป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยภาวะเหล็กเกินในหัวใจที่แนะนำจากสมาคมโรคธาลัสซีเมียระหว่างประเทศ^(1, 9)

จากการพัฒนาเครื่องมือในการติดตามและประเมินระดับเหล็กสะสมในอวัยวะอย่างได้ผล ได้แก่ T2* MRI ดังที่กล่าวมาแล้ว ทำให้การศึกษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยสามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ การนำร่องเก็บข้อมูล MRI แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก มีความแตกต่างจากในตะวันออกกลาง และแตกต่างจากผู้ป่วย primary hemochromatosis ในยุโรป และอเมริกาเหนือ ดังนั้นหากมีการศึกษาไปข้างหน้าโดยรวบรวมและติดตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิกอย่างเป็นระบบ ร่วมกับการเก็บข้อมูลที่สมบูรณ์ ตั้งแต่การสรุปภาวะทาง

การแพทย์ของผู้ป่วย รวมถึง ยา ตารางการเปลี่ยนถ่ายเลือด ค่าการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลทั้งหมด มีรหัสเฉพาะที่ไม่ซ้ำกัน และวางไว้ในฐานข้อมูลที่เชื่อมโยงกับผลการตรวจ MRI ภายหลังจากประมวลผล จะทำให้แพทย์เข้าใจภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก และพัฒนาการวินิจฉัย ดูแลรักษาและติดตาม ภาวะเหล็กเกินอย่างได้ผล โครงการวิจัยชิ้นนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยแบบสหสถาบันเรื่อง “การศึกษา ระยะยาวของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก” ของ Asia Pacific Iron Academy (APIA) MRI Network ซึ่งผลที่ได้รับนอกจากจะเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินของโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยนเรศวรเองแล้ว ยังมีผลผลักดันให้มีแนวทางปฏิบัติและมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินในระดับภูมิภาคต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก:

- เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน

วัตถุประสงค์รอง:

- เพื่ออธิบาย genotypic และ phenotypic variation ของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วย
- เพื่อประเมินลักษณะทางคลินิก และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินในอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ตับ หัวใจ และระบบต่อมไร้ท่อ
- เพื่อหาอัตราเร็วของการสะสมเหล็ก และขับเหล็กของอวัยวะต่างๆ
- เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเหล็กเกินในอวัยวะ กับการแสดงออกของภาวะแทรกซ้อน จากเหล็กเกิน
- เพื่อประมาณการอัตราการตายและพยากรณ์การตายจากภาวะเหล็กเกิน
- เพื่อประเมินประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาขับเหล็กในอวัยวะที่มีเหล็กเกิน

วัตถุประสงค์เฉพาะสำหรับโครงการที่ดำเนินการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

- เพื่อประเมินการใช้ MRI ในการตรวจติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาชิ้นนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการศึกษาแบบสหสถาบัน ดำเนินการโดย APIA-MRI Network ซึ่งเป็นการศึกษาระยะยาว เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน เนื่องจากการศึกษาชิ้นนี้เป็นการศึกษาย่อย ใช้เวลาติดตามผู้ป่วยเพียง 1 ปี ทำการประเมินภาวะเหล็กเกิน โดยใช้ MRI ห่างกันทุก 6 เดือน จำนวน 3 ครั้ง ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นเกินไปที่จะสามารถศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของภาวะเหล็กเกิน ตามวัตถุประสงค์ของการศึกษาหลักได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษา ย่อยชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์เฉพาะสำหรับโครงการที่ดำเนินการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยจัดทำ

ขึ้นเพื่อประเมินการใช้ MRI ในการตรวจติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แทนการตรวจประเมินโดยใช้ค่า serum ferritin ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน

ทฤษฎี สมมติฐาน หรือกรอบแนวความคิด (Conceptual Framework) ของการวิจัย

เหล็กเป็นสารอาหารที่จำเป็นในการสังเคราะห์ heme และ hemoglobin (Hb) ในเซลล์เม็ดเลือดแดง และ myoglobin ในเซลล์กล้ามเนื้อ และมีความสำคัญในการผลิตพลังงานภายในเซลล์ผ่านขบวนการ oxygen transport ของมนุษย์ ร่างกายไม่มีกลไกในการกำจัดเหล็กส่วนเกิน แต่สามารถควบคุมระดับเหล็กทางอ้อมโดยควบคุมการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหาร⁽³⁾ ภาวะเหล็กเกินสามารถเกิดขึ้นได้จากหลายทาง ผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติทางพันธุกรรมในการควบคุมการดูดซึมธาตุเหล็ก บางรายอาจมีพันธุกรรมที่ผิดปกติในการควบคุมการสร้าง Hb ดังเช่นผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ทำให้มีการแตกของเม็ดเลือดแดงเร็ว และเป็นผลให้ร่างกายต้องเพิ่มการดูดซึมเหล็กจากทางเดินอาหาร เพื่อนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงเพื่อมาทดแทนเม็ดเลือดแดงที่เสียไป ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ทำให้ธาตุเหล็กที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงที่ได้รับสะสมอยู่ในร่างกาย นับเป็นอวัยวะแรกที่เกิดภาวะเหล็กเกิน ถัดไปคือระบบต่อมไร้ท่อ และหัวใจ อัตราการสะสมและขับออกของเหล็กในแต่ละอวัยวะมีความจำเพาะ ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ร่างกายมีกลไกในการเก็บสะสมธาตุเหล็กส่วนเกินให้อยู่ในตำแหน่งที่ปลอดภัยให้นานที่สุดก่อนที่จะเกิดการทำลายของเซลล์และเนื้อเยื่อภายในอวัยวะ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างการสะสมของเหล็กจนเกิดการทำลายเนื้อเยื่อและการแสดงภาวะแทรกซ้อนให้เห็นทางคลินิกมีความซับซ้อนขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย และแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ

แม้ว่าตัวบ่งชี้การคลังของเหล็ก เช่น serum ferritin และ ความเข้มข้นของเหล็กในตับ (liver iron concentration) โดยการตัดชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) มีประโยชน์ในการตัดสินใจของแพทย์เพื่อการรักษา ภาวะเหล็กเกินโดยการขับเหล็ก การตรวจทั้งสองชนิดมีข้อจำกัดหลายประการ ค่า serum ferritin มีความผันแปรได้สูงจากการอักเสบและการรับเลือดและแม้ค่า serum ferritin จะมีระดับต่ำผู้ป่วยก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินที่สะสมในอวัยวะได้ การประเมินการสะสมของเหล็กในร่างกาย โดยวัดความเข้มข้นของเหล็กจากชิ้นเนื้อตับไม่สามารถใช้ได้อย่างกว้างขวางโดยเฉพาะผู้ป่วยในประเทศไทย เนื่องจากสามารถทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธี atomic absorption spectroscopy (AAS) assay ได้ในห้องทดลองบางแห่งเท่านั้น นอกจากนี้การเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อต้องทำอย่างน้อย 5 ตัวอย่างไม่ซ้ำตำแหน่งเพื่อการประเมินผล ทำให้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการ การตกเลือด และการแปลผลระดับธาตุเหล็กสะสมอาจคลาดเคลื่อนในกรณีที่มีการกระจายของธาตุเหล็กในเนื้อตับไม่สม่ำเสมอ การทำนายค่าการสะสมของเหล็กในหัวใจ โดยประเมินจากความเข้มข้นของเหล็กจากชิ้นเนื้อตับไม่สามารถทำได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากการสะสมและขับออกของเหล็กในอวัยวะทั้งสองมีความแตกต่างกัน หัวใจได้รับเหล็กสะสมจาก non-transferrin bound iron (NTBI) ขณะที่ตับรับเหล็กมาสะสมส่วนใหญ่จาก transferrin bound iron และบางส่วนจาก NTBI ที่ได้จาก portal circulation จากทางเดินอาหาร เนื้อเยื่อหัวใจจะสะสมเหล็กอย่างช้า ๆ ในช่วงแรก เทียบกับการสะสมของเหล็กที่ตับ ต่อมาเมื่อผ่านไประยะหนึ่งจะเกิดการสะสมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

ในช่วงท้าย ในขณะที่การขับออกของเหล็กในหัวใจเป็นไปอย่างช้าเมื่อเทียบกับการขับออกของเหล็กจากตับ ทั้งหมดนี้ทำให้การทำนายค่าการสะสมของเหล็กในหัวใจ โดยประเมินจากความเข้มข้นของเหล็กจากชิ้นเนื้อตับไม่สามารถทำได้อย่างแม่นยำ หากแพทย์ต้องการประเมินระดับเหล็กสะสมในหัวใจจำเป็นต้องมีการพัฒนาเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพมากกว่าชิ้นมาทดแทนการประเมินการสะสมของเหล็กที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถแสดงสัญญาณในการระบุถึงภาวะเหล็กเกินในกล้ามเนื้อหัวใจ โดยเฉพาะค่า cardiac T2* สามารถระบุว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในเรื่องหัวใจเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิต^(6, 10) Pennell และคณะ ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* ต่ำ มีโอกาสสูงที่จะเกิดการเสียชีวิตจากการบีบตัวของหัวใจ และต้องใช้ยารักษาหัวใจเพิ่มมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* ปกติ⁽⁶⁾ แม้ว่าจะไม่สามารถตรวจสอบความแม่นยำของ T2*MRI ในการวัดระดับเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อหัวใจโดยการเปรียบเทียบโดยตรงจากการทำ endomyocardial biopsy ในคน เนื่องจากมีความเสี่ยงสูง อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาใน gerbil iron cardiomyopathy model แล้วพบว่า cardiac T2* สามารถบอกระดับเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อหัวใจได้อย่างแม่นยำ⁽¹¹⁾ ในปัจจุบัน T2*MRI เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยภาวะเหล็กเกินในหัวใจที่แนะนำจากสมาคมโรคศาสตร์ซีเมียระหว่างประเทศ^(1, 9)

การรวบรวมผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินซึ่งเป็นคนไทย เพื่อทำการสังเกตติดตามประเมินภาวะเหล็กเกินด้วยเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพได้แก่ T2*MRI ร่วมกับการเก็บข้อมูลทางคลินิก จะทำให้แพทย์เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเหล็กเกินในอวัยวะกับการแสดงออกของภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินสามารถประเมินประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาขับเหล็กที่ใช้อยู่ ทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น เป็นการยกระดับมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวให้ดีขึ้นกว่าในอดีตที่ผ่านมา อีกทั้งยังสามารถสร้างองค์ความรู้เกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิกเพื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลที่มีรายงานจากส่วนอื่นของโลก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ประโยชน์ที่ได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยของเครือข่าย APIA-MRI Network จะทำให้โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรสามารถยกระดับมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินให้เท่าเทียมกับสถาบันการแพทย์ชั้นนำในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก โดยเครือข่าย APIA-MRI Network จะเป็นผู้ให้คำแนะนำขั้นตอนการเก็บภาพ T2*MRI โดยใช้เครื่อง MRI ที่มีอยู่แล้วในโรงพยาบาล จากนั้นจะทำการถ่ายโอนข้อมูล ภาพเพื่อทำการแปลผล โดยใช้ software ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใช้ในประเทศไทยโดยศิริราชพยาบาล การเข้าร่วมในโครงการวิจัยจะทำให้กลุ่มโลหิตแพทย์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรมีความเข้าใจภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมากขึ้นกว่าในอดีต องค์ความรู้ที่เกิดขึ้นจะเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยไทยและผู้ป่วยในแถบเอเชีย-แปซิฟิก และภายหลังสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้ว ความเป็นเครือข่ายก็จะยังคงอยู่ซึ่งเป็นผลดีกับผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนล่างที่ได้รับการดูแลจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรต่อไป

เนื้อเรื่อง

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินงานวิจัย (Material and methods)

ประชากรและตัวอย่าง

มีผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินเข้าร่วมโครงการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จำนวน 10 ราย จากทั้งหมดในโครงการสหสถาบัน จำนวน 500 ราย

การคัดเลือกผู้เลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา (subject)

เกณฑ์คัดเลือกเข้าอาสาสมัคร (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ได้แก่ homozygous beta thalassemia, compound heterozygous Hb E / beta thalassemia, Hb H และ Hb H Constant Spring อายุไม่น้อยกว่า 8 ปี ที่มีภาวะเหล็กเกินหรือเสี่ยงกับการเกิดภาวะเหล็กเกิน

เกณฑ์การคัดแยกอาสาสมัคร (Exclusion criteria)

1. ไม่เต็มใจหรือไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการ
2. ไม่สามารถประเมินเหล็กคั่งในตับและหัวใจจากการทำ MRI
3. ไม่เต็มใจที่จะแบ่งปันข้อมูลทางคลินิก
4. หญิงมีครรภ์

เกณฑ์การถอนตัวจากงานวิจัย (Discontinuation criteria)

ในกรณีที่ผู้ป่วย (หรือผู้ปกครอง) ไม่ต้องการเข้าร่วมโครงการวิจัยต่อไป และกรณีที่ผู้ป่วยกลัวที่แคบจนไม่สามารถตรวจต่อได้ ไม่มีการใช้ยาเพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบในการตรวจ MRI หากไม่สามารถทำการตรวจ MRI ได้เนื่องจากผู้ป่วยกลัวที่แคบ จำเป็นต้องถอนผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย

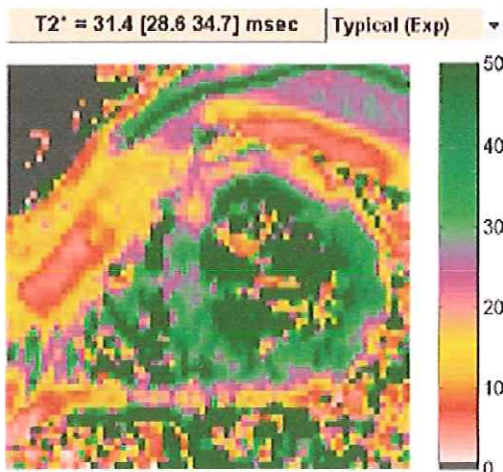
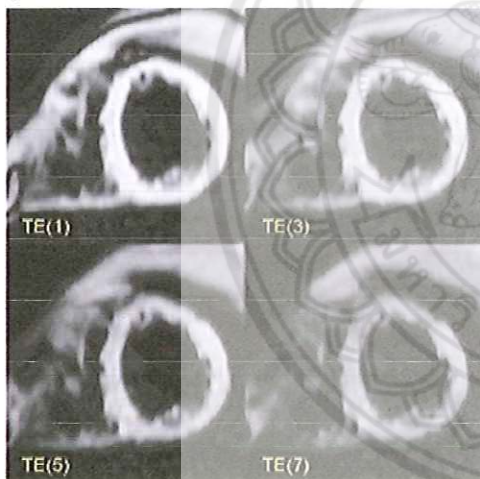
การรวบรวมข้อมูล และสถานที่เก็บข้อมูล

แพทย์ผู้วิจัยทำการรวบรวมผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่อยู่ในความดูแล ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร หลังจากได้รับคำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย แพทย์จะทำการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ข้อมูลของโรค ประวัติการได้รับเลือด ยา ข้อมูลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ระดับเหล็กจากการตรวจเลือด (serum ferritin) และการทำ T2* MRI หลังจากนั้นจะนัดติดตามการรักษาตามปกติ ระยะเวลาการติดตามแล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล และความร่วมมือของผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ต้องมารับเลือดทุกเดือน แพทย์อาจพิจารณาติดตามประเมินผลการรักษาบ่อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ต้องรับเลือด ข้อมูลการประเมินติดตามได้แก่

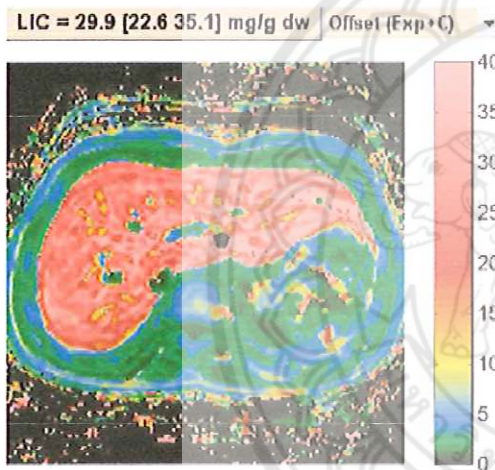
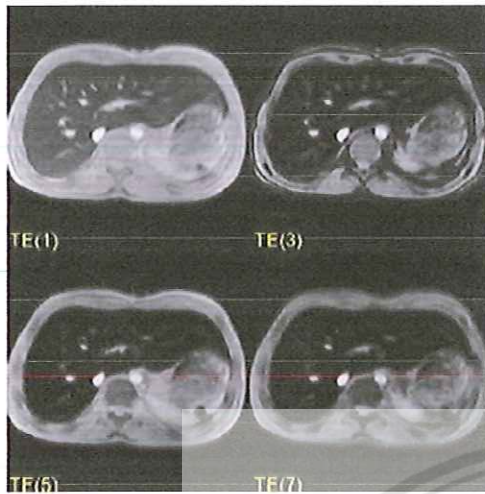
การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับเหล็กในเลือด และการประเมินด้วย T2*MRI เพื่อประเมินระดับธาตุเหล็กในหัวใจ และหาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดจากเหล็กเกิน พร้อมทั้งให้การรักษาข้อมูลพื้นฐานจะถูกรวบรวมในครั้งแรกที่เข้าร่วมโครงการ จากนั้นจะมีการติดตามข้อมูลการตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการวัดค่า T2*MRI เป็นระยะตามความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล โดยการทำ T2*MRI จะพิจารณาทำในระยะเวลาห่างกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน

T2*MRI เป็นการทำ MRI ที่ตับและหัวใจ ประเมินระดับธาตุเหล็กโดยใช้ software ที่ได้รับการพัฒนาจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นค่า cardiac และ liver T2* มีหน่วยเป็นมิลลิวินาที (mSec) สำหรับการประเมินธาตุเหล็กในตับ สามารถแปลงค่า liver T2* เป็นค่า liver iron concentration (LIC) มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมของธาตุเหล็ก ต่อกรัมของเนื้อตับแบบ dried weight (mg Fe/g dw) (รูปที่ 1 และ 2) โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะเหล็กเกินตามค่า cardiac T2* และระดับ LIC ดังตารางที่ 1

รูปที่ 1: ภาพ T2*MRI ของหัวใจ และการแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นค่า cardiac T2*



รูปที่ 2: ภาพ T2*MRI ของตับ และการแปลงสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นค่า liver T2* และ liver iron concentration



ตารางที่ 1: การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะเหล็กเกินตามค่า cardiac T2* และระดับ liver iron concentration

	Cardiac T2* (mSec)	LIC (mg Fe/g dw)
Normal	$T2^* > 25$	$LIC \leq 3$
Mild	$20 < T2^* \leq 25$	$3 < LIC \leq 7$
Moderate	$10 < T2^* \leq 20$	$7 < LIC \leq 15$
Severe	$T2^* \leq 10$	$LIC > 15$

การตรวจระดับเหล็กโดยใช้ serum ferritin ในโครงการวิจัยนี้ในทางปฏิบัติทำการตรวจวัดโดยไม่ต้องหยุดยาขับเหล็ก และตรวจวัดจากเลือดที่เจาะก่อนการให้เลือดแต่ละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำ ซึ่งจะต้องเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับความเข้มข้นเลือดก่อนการรับเลือดอยู่แล้ว ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือด ระยะเวลาการติดตามแล้วแต่ดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล

ในการนัดพบแพทย์ครั้งแรกผู้ป่วยจะได้รับการประเมินดังต่อไปนี้ โดยบันทึกข้อมูลลงใน case record form (initial visit) ที่ได้จัดเตรียมไว้แล้ว:

- ประวัติการเจ็บป่วย/ปัจจัยเสี่ยง
- ประวัติการรับเลือด
- ประวัติการขับเหล็ก
- ประวัติการตัดม้าม การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับ หัวใจ และต่อมไร้ท่อ,
- ยาที่เคยได้รับ/ยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน
- การตรวจวินิจฉัย
- สุขภาพของระบบสืบพันธุ์
- การเจริญเติบโต/น้ำหนัก ส่วนสูง
- การเสพยาเสพติด : บุหรี่ สุรา ยาเสพติด
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- การตรวจภาวะเหล็กเกินจากค่า T2* ด้วยเครื่อง MRI

ในการนัดพบแพทย์แต่ละครั้งอาสาสมัครจะได้รับการประเมินดังต่อไปนี้ โดยบันทึกข้อมูลลงใน case record form (follow up visit) ที่ได้จัดเตรียมไว้แล้ว:

- ปริมาณการรับเลือด
- ยาที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน
- ยาขับเหล็กที่ได้รับในปัจจุบันและผลข้างเคียง
- การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับ หัวใจ และต่อมไร้ท่อ
- การเจริญเติบโต/น้ำหนัก ส่วนสูง
- ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ขึ้นอยู่กับความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล)
- การตรวจภาวะเหล็กเกินจากค่า T2* ด้วยเครื่อง MRI (ขึ้นอยู่กับความเห็นของแพทย์ผู้ดูแล โดยพิจารณาทำในระยะเวลาห่างกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน)

ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกให้รหัสประจำตัว และถูกบันทึกใน case record form (initial และ follow up visit) ที่ได้จัดเตรียมไว้ โดยไม่มีข้อมูลที่สามารถบ่งบอกตัวบุคคล หลังจากนั้นข้อมูลที่เก็บรวบรวมไว้ จะต้องผ่านการตรวจสอบความครบถ้วนและความถูกต้องจากแพทย์ผู้รับผิดชอบ จากนั้นจะทำการแปลงข้อมูล

ลงสู่ฐานข้อมูลโดยระบบ OMRET โดยผู้ช่วยวิจัย แล้วส่งต่อผู้ประสานงานส่วนกลาง ข้อมูลภาพ MRI ของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกให้รหัสประจำตัว และถูกบันทึกโดยตัดข้อมูลที่สามารถบ่งบอกตัวบุคคลออก จากนั้นจะถูกส่งต่อให้กับสถาบันหลัก (ศิริราชพยาบาล) เพื่อแปลผล

สถานที่เก็บข้อมูล

- หน่วยวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร
- คลินิกโรคเลือด แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร
- ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยรวมทำโดยหน่วยประมวลผลส่วนกลาง (central data processing)



ผลการวิจัย

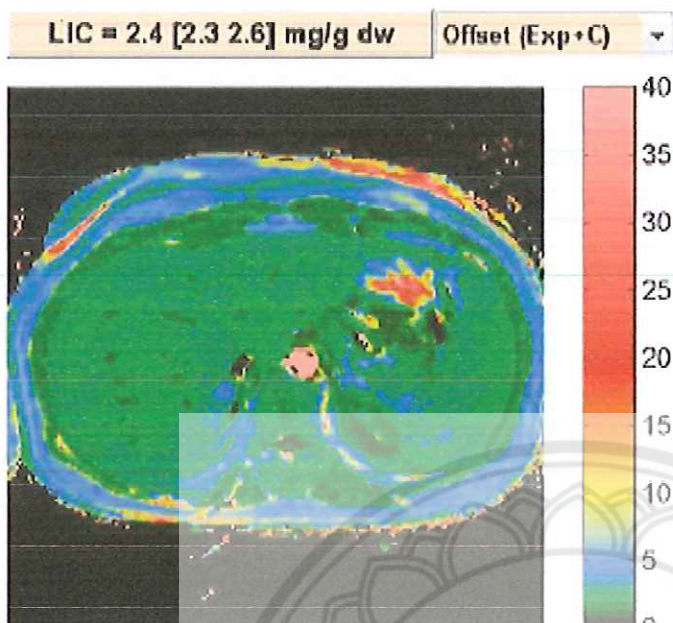
รวบรวมผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ติดตามการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ระหว่าง ตุลาคม 2557 ถึง กรกฎาคม 2559 จำนวน 10 ราย ผู้ป่วย 7 ราย เป็น transfusion-dependent thalassemia ทำการตรวจ MRI ที่ตับและหัวใจ ห่างกันอย่างน้อยทุก 6 เดือน รายละเอียด 3 ครั้ง ทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับ ferritin ควบคู่ไปกับการตรวจ MRI ในแต่ละครั้ง จากการตรวจ MRI จำนวน 30 ครั้ง พบการตรวจ MRI ที่มีค่า LIC ในระดับปกติ (≤ 3 mg/g dw) จำนวน 6 ครั้ง โดยมีระดับ ferritin 279-572 $\mu\text{g/L}$, LIC ระดับรุนแรงน้อย (3-7 mg/g dw) 2 ครั้ง มีระดับ ferritin 1,046-1,214 $\mu\text{g/L}$, LIC ระดับรุนแรงปานกลาง (7-15 mg/g dw) 15 ครั้ง มีระดับ ferritin 381-3,902 $\mu\text{g/L}$ และ LIC ระดับรุนแรงมาก (≥ 15 mg/g dw) 7 ครั้ง มีระดับ ferritin 965-12,936 $\mu\text{g/L}$ ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 2: ระดับ serum ferritin แบ่งตามระดับ liver iron concentration จาก T2* MRI จำนวน 30 ครั้ง

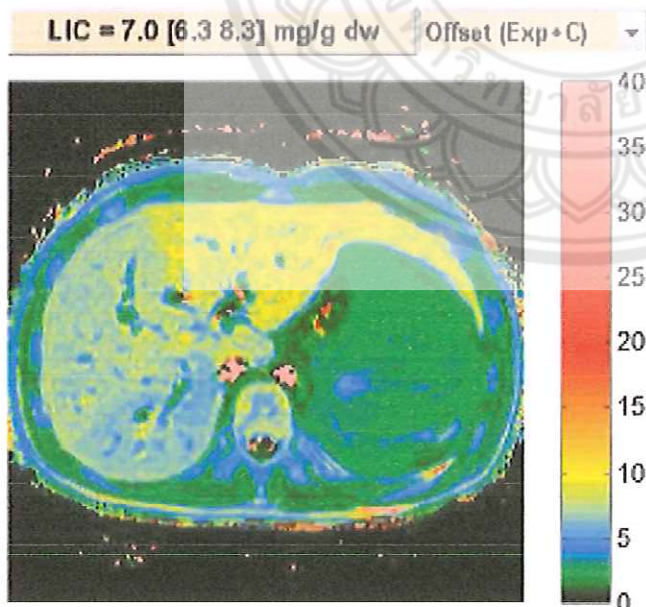
LIC (mg Fe/g dw)	N	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	
		Median	Range
Normal (≤ 3)	6	323	279-572
Mild (≤ 7)	2	1,130	1,046-1,214
Moderate (≤ 15)	15	1,451	381-3,902
Severe (> 15)	7	3,089	965-12,936

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ LIC จาก MRI สัมพันธ์กับระดับ ferritin (รูปที่ 3-6) อย่างไรก็ดี พบผู้ป่วย 3 ราย ที่มีระดับ ferritin และ LIC ไม่สัมพันธ์กัน โดยมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีระดับ ferritin เพียง 381-547 $\mu\text{g/L}$ แต่มี LIC ระดับรุนแรงปานกลาง (รูปที่ 7) ผู้ป่วยอีก 1 ราย มีระดับ ferritin เพียง 965-1,548 $\mu\text{g/L}$ แต่มี LIC ระดับรุนแรงปานกลางจนถึงรุนแรงมาก (รูปที่ 8) ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 1 ราย มีระดับ ferritin สูงถึง 1,214-1,709 $\mu\text{g/L}$ แต่มีระดับ LIC รุนแรงน้อยถึงรุนแรงปานกลาง (รูปที่ 9) ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินในหัวใจ (cardiac T2* ≤ 25 mSec)

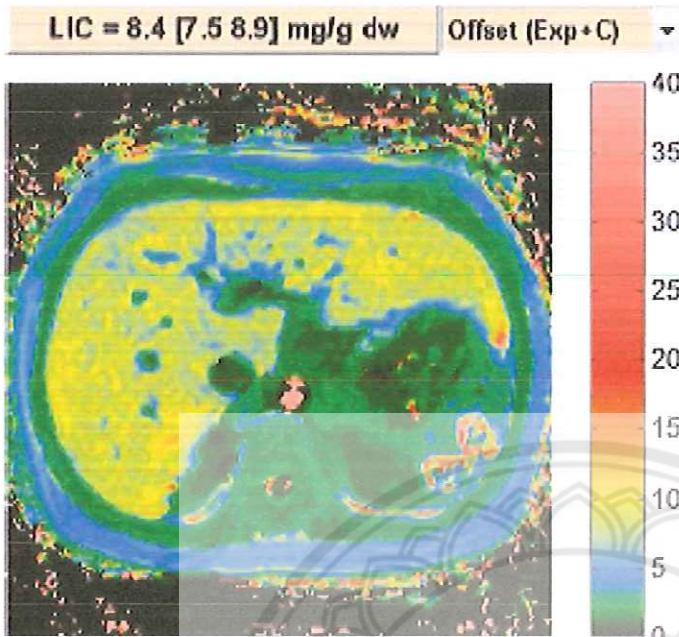
รูปที่ 3: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในเกณฑ์ปกติ (2.4 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (279 $\mu\text{g/L}$)



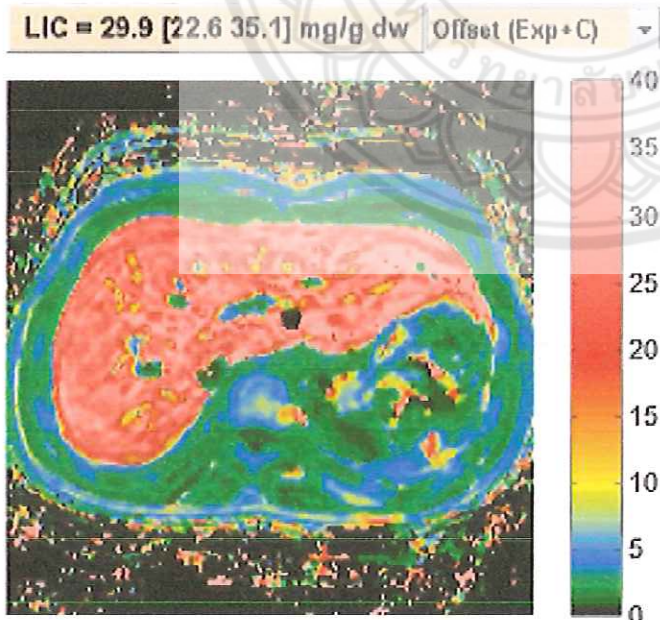
รูปที่ 4: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงน้อย (7.0 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (1,046 $\mu\text{g/L}$)



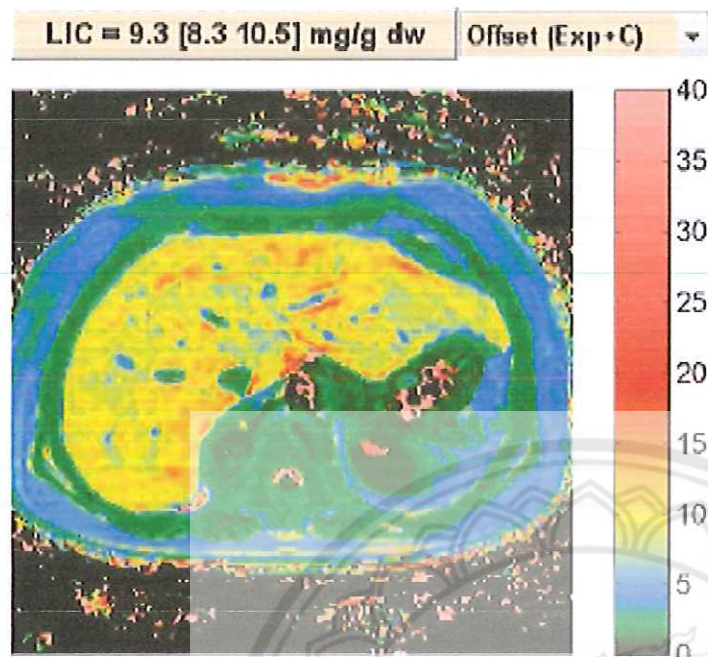
รูปที่ 5: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง (8.4 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (1,451 $\mu\text{g/L}$)



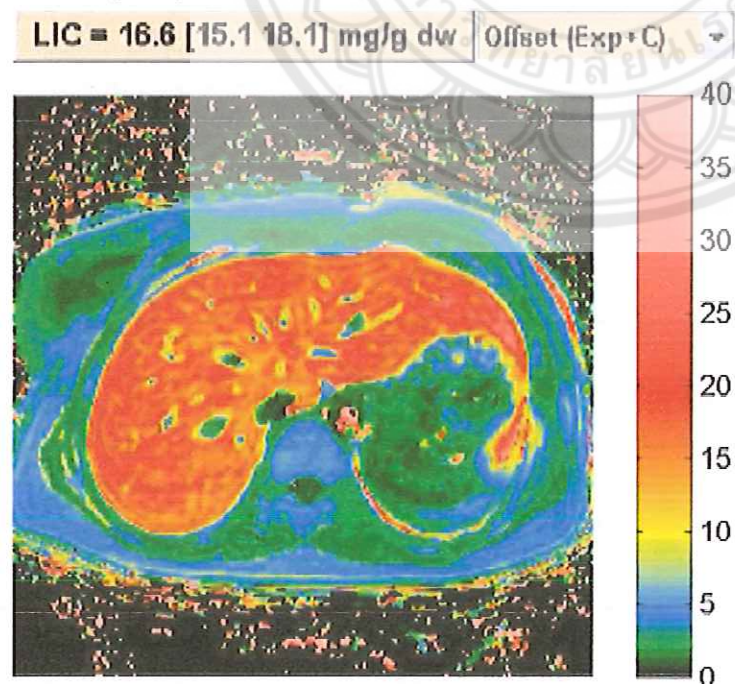
รูปที่ 6: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ Liver iron concentration จาก MRI อยู่ในระดับรุนแรงมาก (29.9 mg Fe/g dw) สัมพันธ์กับระดับ ferritin (3,089 $\mu\text{g/L}$)



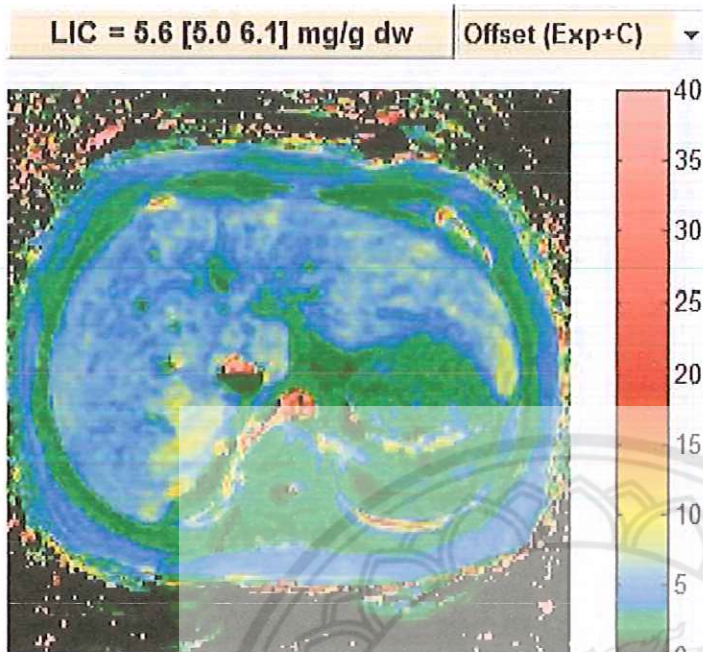
รูปที่ 7: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin เพียง 381 $\mu\text{g/L}$ แต่มี LIC ระดับรุนแรงปานกลาง (9.3 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน



รูปที่ 8: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin เพียง 965 $\mu\text{g/L}$ แต่มี LIC ระดับรุนแรงมาก (16.6 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน



รูปที่ 9: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีระดับ ferritin ถึง 1,214 $\mu\text{g/L}$ แต่มี LIC ระดับรุนแรงน้อย (5.6 mg Fe/g dw) ไม่สัมพันธ์กัน



ระดับค่า LIC มีความสอดคล้องกับระดับ ferritin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$r^2 = 0.813$ ($p < 0.01$)] (รูปที่ 10) ระดับค่า cardiac T2* มีความสอดคล้องแบบผกผันกับ ferritin [$r^2 = -0.538$ ($p = 0.002$)] (รูปที่ 11)

จากการใช้ T2*MRI ในการติดตามประเมินภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียทั้งที่ได้รับการรักษา โดยการให้เลือดเป็นประจำ ร่วมกับยาขับเหล็ก และไม่ได้รับเลือดเป็นประจำ โดยการตรวจติดตาม T2*MRI ทุก 6 เดือน รวม 3 ครั้ง ต่อราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับ LIC จาก T2*MRI สัมพันธ์กับระดับ ferritin อย่างไรก็ดี พบผู้ป่วย 2 ราย ที่การลดลงและเพิ่มขึ้นของระดับ LIC ไม่สอดคล้องกับระดับ serum ferritin โดยผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการลดลงของ LIC ในขณะที่ระดับ serum ferritin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (ผู้ป่วย รายที่ 2 ในตารางที่ 2) (รูปที่ 12) และมี ผู้ป่วยอีก 1 ราย ที่มีการเพิ่มขึ้นของ LIC ในขณะที่ระดับ serum ferritin ลดลง (ผู้ป่วยรายที่ 8 ในตารางที่ 2) (รูปที่ 13)

ไม่พบภาวะแทรกซ้อนใหม่จากเหล็กเกินในผู้ป่วยทั้ง 10 ราย ในช่วงที่ติดตาม

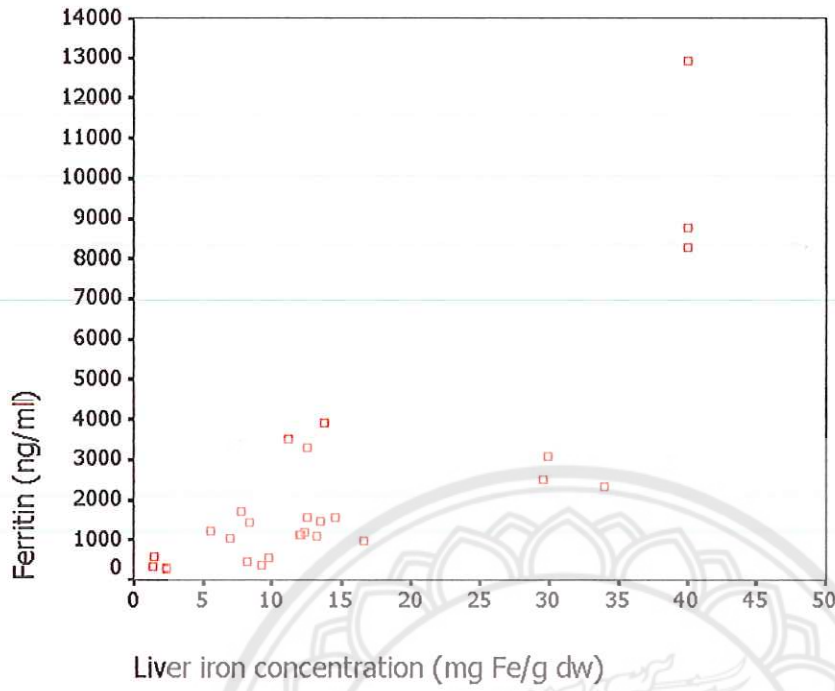


สำนักหอสมุด

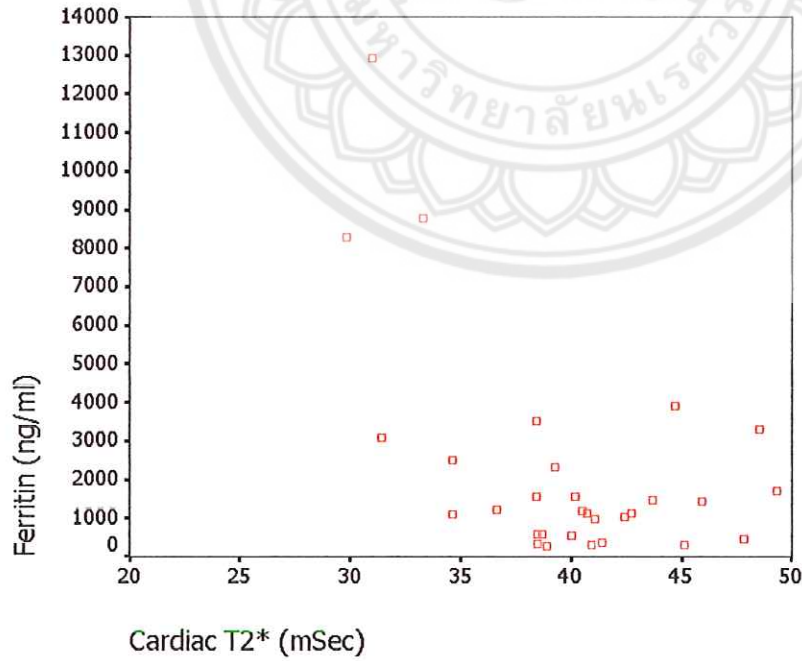
๓๓ ต.ค. ๒๕๖๐

1.9189667 ๑ PC
632
17
พ.ร.๑๑๑
2559

รูปที่ 10: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ferritin และ liver iron concentration



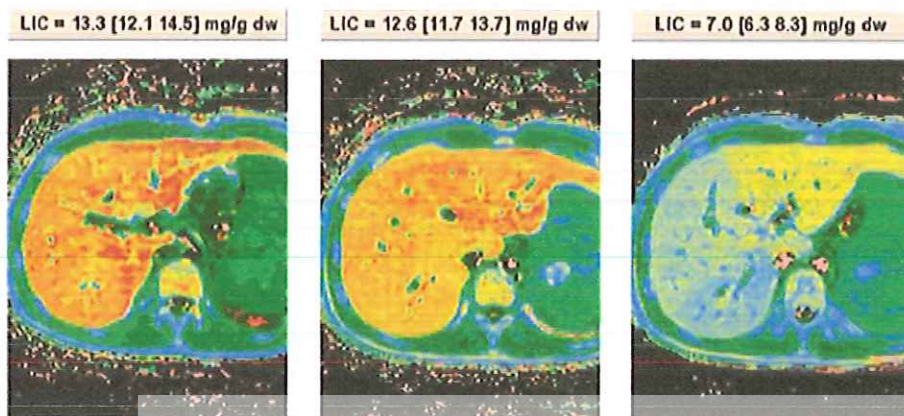
รูปที่ 11: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ferritin และ cardiac T2*



ตารางที่ 3: ระดับ cardiac T2* และ liver iron concentration จาก T2*MRI เทียบกับระดับ serum ferritin ในการตรวจติดตามผู้ป่วย 10 ราย ทุก 6 เดือน จำนวนรายละ 3 ครั้ง

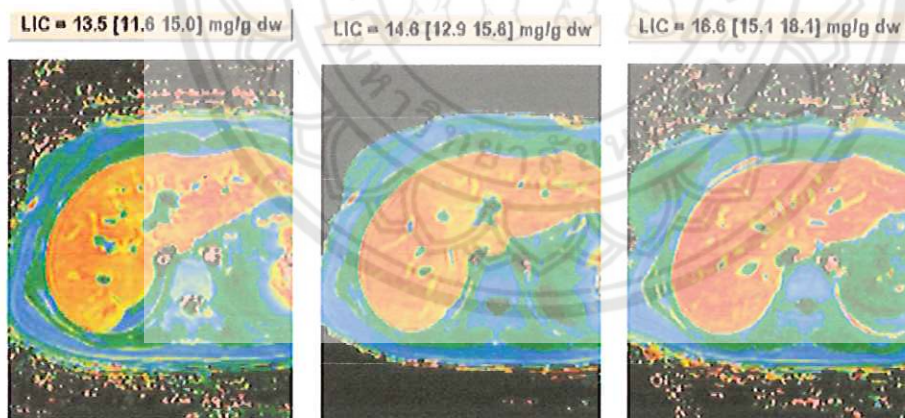
Case	Episode	1	2	3
Number 1	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	3,089	2,314	2,514
	LIC (mg Fe/g dw)	29.90	34.00	29.60
	Cardiac T2* (mSec)	31.40	39.30	34.60
Number 2	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	1,090	1,568	1,046
	LIC (mg Fe/g dw)	13.30	12.60	7.00
	Cardiac T2* (mSec)	34.60	38.40	42.40
Number 3	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	381	460	547
	LIC (mg Fe/g dw)	9.30	8.20	9.80
	Cardiac T2* (mSec)	41.40	47.80	40.00
Number 4	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	3,505	3,293	3,902
	LIC (mg Fe/g dw)	11.20	12.60	13.80
	Cardiac T2* (mSec)	38.40	48.50	44.70
Number 5	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	279	291	312
	LIC (mg Fe/g dw)	2.40	2.40	2.40
	Cardiac T2* (mSec)	38.90	40.90	45.10
Number 6	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	1,206	1,119	1,141
	LIC (mg Fe/g dw)	12.40	12.00	12.10
	Cardiac T2* (mSec)	40.50	40.70	42.70
Number 7	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	8,765	12,936	8,282
	LIC (mg Fe/g dw)	40.00	40.00	40.00
	Cardiac T2* (mSec)	33.30	31.00	29.80
Number 8	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	1,464	1,548	965
	LIC (mg Fe/g dw)	13.50	14.60	16.60
	Cardiac T2* (mSec)	43.70	40.20	41.10
Number 9	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	1,709	1,451	1,214
	LIC (mg Fe/g dw)	7.80	8.40	5.60
	Cardiac T2* (mSec)	49.30	45.90	36.60
Number 10	Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	572	572	334
	LIC (mg Fe/g dw)	1.50	1.50	1.40
	Cardiac T2* (mSec)	38.50	38.70	38.50

รูปที่ 12: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการลดลงของ liver iron concentration ในขณะที่ serum ferritin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง



LIC	13.3	12.6	7.0	(mg Fe/g dw)
Ferritin	1,090	1,568	1,046	($\mu\text{g/L}$)

รูปที่ 13: ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ liver iron concentration ในขณะที่ระดับ serum ferritin ลดลง



LIC	13.5	14.6	16.6	(mg Fe/g dw)
Ferritin	1,464	1,548	965	($\mu\text{g/L}$)

ข้อวิจารณ์

การศึกษาชิ้นนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการศึกษาแบบสหสถาบัน ดำเนินการโดย APIA-MRI Network ซึ่งเป็นการศึกษาระยะยาว เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน เนื่องจากการศึกษาชิ้นนี้เป็นการศึกษาย่อย ใช้เวลาติดตามผู้ป่วยเพียง 1 ปี ทำการประเมินภาวะเหล็กเกินโดยใช้ MRI ห่างกันทุก 6 เดือน จำนวน 3 ครั้ง ซึ่งเป็นระยะเวลาที่สั้นเกินไปที่จะสามารถศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของภาวะเหล็กเกิน ตามวัตถุประสงค์ของการศึกษาหลักได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์เฉพาะสำหรับโครงการที่ดำเนินการ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โดยจัดทำขึ้นเพื่อประเมินการใช้ MRI ในการตรวจติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แทนการตรวจประเมินโดยใช้ค่า serum ferritin ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน ซึ่งจะทำให้โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรสามารถยกระดับมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินให้เท่าเทียมกับสถาบันการแพทย์ชั้นนำในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก

จากผลการศึกษาพบว่าค่า liver T2* ซึ่งสามารถแปลงเป็นค่า LIC และ ค่า cardiac T2* จากการทำ T2*MRI มีความสอดคล้องกับระดับ serum ferritin ซึ่งใช้เป็นเครื่องมือในการติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในเวชปฏิบัติปัจจุบัน โดยมีข้อได้เปรียบ serum ferritin ตรงที่ T2*MRI เป็นการวัดระดับธาตุเหล็กโดยตรงในเนื้อเยื่อของอวัยวะสำคัญที่เป็นเป้าหมายของการสะสมของธาตุเหล็ก และสามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน โดยมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* ต่ำ มีโอกาสสูงที่จะเกิดการเสียหายที่การบีบตัวของหัวใจและต้องใช้อายกรักษาหัวใจมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ cardiac T2* ปกติ⁽⁶⁾ นอกจากนี้ T2*MRI ยังสามารถตรวจประเมินการสะสมของธาตุเหล็กโดยไม่มีข้อจำกัดเหมือนกับ serum ferritin เนื่องจาก serum ferritin มีความผันแปรได้สูงจากการอักเสบและการรับเลือด และแม้ค่า serum ferritin จะมีระดับต่ำผู้ป่วยก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินที่สะสมในอวัยวะได้ ดังแสดงให้เห็นจากผู้ป่วย 2 ราย ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วย 1 ราย มีระดับ ferritin เพียง 381-547 µg/L แต่มี LIC จาก T2*MRI ในระดับรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยอีก 1 ราย มีระดับ ferritin เพียง 965-1,548 µg/L แต่มี LIC จาก T2*MRI ในระดับรุนแรงปานกลางจนถึงรุนแรงมาก และในทางตรงข้าม ผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin สูง อาจไม่พบการสะสมของเหล็กในอวัยวะในระดับที่สอดคล้องกัน ดังตัวอย่างในผู้ป่วยอีก 1 ราย ที่มีระดับ ferritin สูงถึง 1,214-1,709 µg/L แต่กลับมีระดับ LIC จาก T2*MRI ในระดับรุนแรงน้อยถึงรุนแรงปานกลางเท่านั้น

จากการศึกษาชิ้นนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินในหัวใจ (cardiac T2* ≤ 25 mSec) แม้จะมีการตรวจพบ LIC จาก T2*MRI ในระดับรุนแรงมากถึง 7 ครั้ง โดยมีค่ามัธยฐานของ serum ferritin ถึง 3,089 µg/L ก็ตาม แสดงให้เห็นว่าอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมบางอย่างที่กำหนดให้ผู้ป่วยไทยมีการสะสมของธาตุเหล็กในหัวใจได้น้อยกว่า แม้จะมีการสะสมของธาตุเหล็กในตับในปริมาณมากแล้วก็ตาม สอดคล้องกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญหลายสถาบันที่คิดว่าความชุกของ severe cardiac iron deposition ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงซึ่งเป็นคนไทย พบได้น้อยกว่าที่มีรายงานในผู้ป่วยแถบเมดิเตอร์เรเนียน

จากการใช้ T2*MRI ในการติดตามประเมินภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยการตรวจติดตาม T2*MRI ทุก 6 เดือน รวม 3 ครั้ง ต่อราย พบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย ที่การลดลงและเพิ่มขึ้นของระดับ LIC ไม่สอดคล้องกับระดับ serum ferritin ทั้งนี้เนื่องจาก T2*MRI เป็นการวัดระดับธาตุเหล็กโดยตรงในเนื้อเยื่อของตับ จึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่า serum ferritin ซึ่งเป็นการวัดระดับธาตุเหล็กโดยรวมในร่างกาย และมีความผันแปรได้สูงจากการอักเสบและการรับเลือด จึงเป็นการแสดงให้เห็นประโยชน์ของ T2*MRI ในการวัดระดับธาตุเหล็กในเนื้อเยื่อ ซึ่งเลยขีดจำกัดของ serum ferritin

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยของเครือข่าย APIA-MRI Network ทำให้โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรสามารถยกระดับมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินให้เท่าเทียมกับสถาบันการแพทย์ชั้นนำในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก โดยเครือข่าย APIA-MRI Network เป็นผู้ให้คำแนะนำขั้นตอนการเก็บภาพ T2*MRI โดยใช้เครื่อง MRI ที่มีอยู่แล้วในโรงพยาบาล จากนั้นจะทำการถ่ายโอนข้อมูลภาพเพื่อทำการแปลผล โดยใช้ software ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใช้ในประเทศไทยโดยศิริราชพยาบาล และภายหลังสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้ว ความเป็นเครือข่ายก็ยังคงอยู่ซึ่งเป็นผลดีกับผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนล่างที่ได้รับการดูแลจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรต่อไป ปัจจุบันโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรเป็นโรงพยาบาลแห่งเดียวในเขตภาคเหนือตอนล่างที่สามารถตรวจวินิจฉัยภาวะเหล็กเกินด้วยเทคนิค T2*MRI



สรุปและข้อเสนอแนะ

ค่า liver T2* ซึ่งสามารถแปลงเป็นค่า LIC และ ค่า cardiac T2* จากการทำ T2*MRI มีความสอดคล้องกับระดับ serum ferritin ซึ่งใช้เป็นเครื่องมือในการติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในเวชปฏิบัติปัจจุบัน โดยมีข้อได้เปรียบ serum ferritin ตรงที่ T2*MRI เป็นการวัดระดับธาตุเหล็กโดยตรงในเนื้อเยื่อของอวัยวะสำคัญที่เป็นเป้าหมายของการสะสมของธาตุเหล็ก และสามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน นอกจากนี้ T2*MRI ยังสามารถตรวจประเมินการสะสมของธาตุเหล็กโดยไม่มีข้อจำกัดเหมือนกับ serum ferritin อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก T2*MRI ยังเป็นการตรวจวินิจฉัยที่มีค่าใช้จ่ายสูง การพิจารณาใช้การตรวจดังกล่าวในเวชปฏิบัติน่าจะเป็นในลักษณะใช้เป็นการตรวจเพิ่มเติมหลังจากการใช้ serum ferritin อย่างเต็มที่แล้ว ทั้งนี้เพื่อตรวจประเมินการสะสมของธาตุเหล็กในอวัยวะสำคัญ ซึ่งเลยขีดจำกัดของ serum ferritin

จากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยของเครือข่าย APIA-MRI Network ทำให้โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรสามารถยกระดับมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินให้เทียบเคียงสถาบันอื่นในภูมิภาค โดยใช้ software ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใช้ในประเทศไทยโดยศิริราชพยาบาล ปัจจุบันภายหลังจากเข้าร่วมโครงการวิจัยแบบสหสถาบัน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรได้รับอนุญาตจากผู้ถือลิขสิทธิ์ให้ใช้ software ดังกล่าวได้ทั้งในงานวิจัย และงานบริการ โดยไม่คิดมูลค่า

จากการพัฒนาเครื่องมือในการติดตามและประเมินระดับเหล็กสะสมในอวัยวะอย่างได้ผล ได้แก่ T2*MRI ดังที่กล่าวมาแล้ว ทำให้การศึกษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยสามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ การนำร่องเก็บข้อมูล MRI แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก มีความแตกต่างจากในตะวันออกกลาง และแตกต่างจากผู้ป่วย primary hemochromatosis ในยุโรป และอเมริกาเหนือ ดังนั้นหากมีการศึกษาไปข้างหน้าโดยรวบรวมและติดตามกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินในภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิกอย่างเป็นระบบ ร่วมกับการเก็บข้อมูลที่สมบูรณ์ ตั้งแต่การสรุปภาวะทางการแพทย์ของผู้ป่วย รวมถึง ยา ตารางการเปลี่ยนถ่ายเลือด ค่าการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลทั้งหมดมีรหัสเฉพาะที่ไม่ซ้ำกัน และวางไว้ในฐานข้อมูลที่เชื่อมโยงกับผลการตรวจ MRI ภายหลังจากประมวลผล จะทำให้แพทย์เข้าใจภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเอเชีย-แปซิฟิก และพัฒนาการวินิจฉัย ดูแลรักษาและติดตามภาวะเหล็กเกินอย่างได้ผล ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงเห็นควรเสนอให้ทำการเก็บข้อมูลภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชาวไทย ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรต่อไป โดยเป็นส่วนหนึ่งของโครงการศึกษาแบบสหสถาบัน ดำเนินการโดย APIA-MRI Network แม้จะสิ้นสุดการให้ทุนจากมหาวิทยาลัยนเรศวรแล้วก็ตาม โดยทำการตรวจติดตามด้วย T2*MRI เฉพาะในผู้ป่วยที่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากกรมบัญชีกลาง หรือผู้ป่วยที่ยินดีชำระเงินเองเท่านั้น เพื่อเป็นการยกระดับมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้เทียบเคียงกับสถาบันอื่นในภูมิภาค แม้จะยังไม่สามารถดำเนินการในผู้ป่วยทุกรายได้ ทั้งนี้เนื่องจากข้อจำกัดด้านการเงินของประเทศ

บรรณานุกรม

1. Cappellini MD, Cohen A, Eleftherlou A, et al. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd ed. Nicosia: Creations; 2008.
2. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine. *Hemoglobin* 1997; 21: 299-319.
3. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Curr Opin Hematol*. 2002; 9: 123-6.
4. Borgna-pinatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 227-31.
5. Krematinos Dt, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow up study. *Am J Med* 2001; 111: 349-54.
6. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171-9.
7. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurement of myocardial iron in thalassemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21: 531-8
8. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 29-34.
9. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 741-52.
10. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360: 516-20.
11. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, et al. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 1934-6.

Output ที่ได้จากโครงการ

ตัวชี้วัดเพื่อการประเมินผลสำเร็จของโครงการ

ระดับผลงาน	ประเภทของผลงาน	จำนวน
การตีพิมพ์ และเผยแพร่	1. ตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติที่มีค่า Impact Factor	0 เรื่อง
	2. ตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ (ไม่มีค่า Impact Factor)	0 เรื่อง
	3. ตีพิมพ์ในวารสารระดับประเทศ	1 เรื่อง
	4. นำเสนอในการประชุมวิชาการในระดับนานาชาติ ที่มีการตีพิมพ์บน Proceeding	0 เรื่อง
	5. นำเสนอในการประชุมวิชาการในระดับชาติ ที่มีการตีพิมพ์บน Proceeding	1 เรื่อง
	6. ตีพิมพ์ในบทความวิชาการ ตำรา หรือหนังสือที่มีการรับรองคุณภาพ	0 เรื่อง
การใช้ ประโยชน์	7. ถ่ายทอดผลงานวิจัย / เทคโนโลยีสู่กลุ่มเป้าหมายและได้รับการรับรองการใช้ประโยชน์จากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	0 คน
	8. ได้สิ่งประดิษฐ์ อุปกรณ์ เครื่องมือ หรืออื่นๆ เช่น ฐานข้อมูล Software ที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ต่อไป	0 ผลงาน
การจดทะเบียน ทรัพย์สินทาง ปัญญา	9. อนุสิทธิบัตร	0 ผลงาน
	10. สิทธิบัตร	0 ผลงาน