

## Grand Round

# การขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยเด็กโรคตับ cholestasis

ยง ภู่วรรณ\*

**Poovarawan Y. Vitamin E deficiency in children with cholestasis. Chula Med J 1985 Dec; 29(12) : 1363-1370**

*Children with cholestatic liver disease have been shown to have a high incidence of vitamin E deficiency caused primarily by low intraluminal bile acid concentration which results in intestinal fat malabsorption. A progressive neurological syndrome has been described in vitamin E deficient children with and without liver disease. The syndrome in its severest form consisted of areflexia, cerebellar ataxia, posterior column dysfunction, peripheral neuropathy and abnormal limitation of ocular movements. These neurological complications occur with increasing age and duration of cholestasis. Treatment with suitable vitamin E preparations in cholestatic children aged less than 3 years arrested and reversed neurological impairment. Therefore screening vitamin E status in chronic liver disease in childhood should be performed early and vitamin E repletion therapy should be given to all children with vitamin E deficiency.*

---

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับ cholestasis จำเป็นต้องคำนึงถึงปริมาณอาหารและวิตามินที่ควรจะได้รับ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยมีความผิดปกติในการดูดซึมสารอาหารจำพวกไขมันและวิตามินที่ละลายในไขมัน เช่น วิตามิน A,D,E,K การดูดซึมสารอาหารจำพวกไขมันจำเป็นต้องอาศัยกรดน้ำดีในการช่วยละลายก่อนที่จะมีการย่อยและดูดซึม ผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ไม่สามารถขับน้ำดีลงสู่ทางเดินอาหารหรือขับน้ำดีได้น้อยลง ถ้าเป็นระยะเวลาช้านานก็จะทำให้ขาดวิตามินขึ้นได้

โรคตับในเด็กที่ทำให้เกิดภาวะ cholestasis เป็นระยะเวลาช้านาน พบได้ค่อนข้างบ่อยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>(1)</sup> ได้แก่ ท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) ท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst) และกลุ่มอาการ neonatal hepatitis การดูแลผู้ป่วยดังกล่าวจำเป็นต้องคำนึงถึงปริมาณอาหารและวิตามินที่ได้รับ ตลอดจนวิตามินที่อาจจะเกิดภาวะขาดวิตามินขึ้นได้ โดยเฉพาะวิตามินที่ละลายในไขมัน

### อุปติการณการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับ cholestasis

โรคตับ cholestasis ถ้าเป็นระยะเวลาช้านานจะทำให้ขาดวิตามิน A,D,E และ K ได้มีการกล่าวถึงวิตามิน E มานานแล้ว แต่ไม่ได้กล่าวถึงอาการของการขาดวิตามิน E อย่างเด่นชัด ในปี พ.ศ. 2524 Rosenblum JL และคณะ<sup>(2)</sup> ได้รายงานผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง 6 คน มีอาการทางระบบประสาท พยาธิสภาพดังกล่าวเหมือนกับการขาดวิตามิน E ในสัตว์ทดลอง<sup>(3,4)</sup> หลังจากนั้นก็มีรายงานกันมากถึงอุปติการณของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับ cholestasis เพิ่มขึ้น Guggenheim MA และคณะ<sup>(5)</sup> ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) biliary hypoplasia และ neonatal hepatitis พบว่าร้อยละ 75 ของ

ผู้ป่วยดังกล่าวขาดวิตามิน E ผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย โดยเฉพาะเด็กโรคตับ cholestasis ที่มีอายุเกินกว่า 5 ปี พบอาการผิดปกติทางระบบประสาทถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีระดับของวิตามิน E ในเลือดต่ำกว่าปกติในประเทศญี่ปุ่น Nakagawa M<sup>(6)</sup> ศึกษาผู้ป่วยเด็กโรคตับ cholestasis พบว่าร้อยละ 68 ของผู้ป่วยมีระดับของวิตามิน E ต่ำกว่าปกติ และพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมีระดับวิตามิน E ต่ำมากในเลือด สำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) ที่รับไว้รักษาที่ Sendai ประเทศญี่ปุ่น โดยการผ่าตัด portoenterostomy แล้ว ยังพบว่ามีระดับของวิตามิน E ในเลือดต่ำกว่าปกติประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย<sup>(7)</sup> จากการศึกษาภาวะของวิตามิน E (vitamin E status) ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจำนวน 80 รายที่หน่วยโรคตับ King's college hospital, London<sup>(8)</sup> พบว่าร้อยละ 64-71 ของผู้ป่วยดังกล่าวมีภาวะของวิตามิน E ต่ำกว่าปกติ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิธีการที่ใช้วัด อุปติการณดังกล่าวจะสูงมากในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการตีชานร่วมด้วยจะพบถึงร้อยละ 82-90 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการตีชานจะพบเพียงร้อยละ 21-36 นอกจากการศึกษาในเด็กแล้ว มีการศึกษาภาวะการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น primary biliary cirrhosis<sup>(9)</sup>

### บทบาทของวิตามิน E ต่อ biological membrane

บทบาทของวิตามิน E นั้นเพิ่งจะมีการสนใจกันมากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ทั้งนี้ได้รู้จักวิตามิน E กันมานานกว่า 60 ปีมาแล้ว ทั้งนี้เพราะการศึกษาการขาดวิตามิน E ในสัตว์ทดลองหรือในคนกว่าจะเกิดอาการของโรคต้องใช้เวลานาน เนื่องจากกว่าโรคจะแสดงอาการวิตามิน E มีสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย วิตามิน E มีหน้าที่ในการปกป้อง

ขบวนการ lipid peroxidation ที่จะเกิดขึ้นต่อเซลล์ หรือกล่าวได้ว่าวิตามิน E มีหน้าที่สำคัญในการ ป้องกันขบวนการ oxidation (antioxidant) โดย ทำหน้าที่ขัดขวาง oxygen free radical ที่เกิดขึ้น ต่อ membrane unsaturated phospholipid ถ้า ขาดวิตามิน E free radical ที่เกิดขึ้นจะเป็นอันตราย ต่อ membrane phospholipid ยิ่งผลให้เซลล์ได้รับอันตราย มีรวบรวมรายงานเกี่ยวกับบทบาทของ วิตามิน E ต่อ free radical ที่เกิดขึ้นหลายรายงาน<sup>(10,11,12)</sup>

### อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยขาดวิตามิน E

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ cholestasis เวลานาน จะมีอาการคัน มีร่องรอยการเกาะตามลำตัว แขนขา ผู้ป่วยบางรายที่มีระดับไขมันในเลือดสูงอาจตรวจ พบ xanthelasma การตรวจร่างกายนอกจากจะ ตรวจร่างกายโดยทั่วไปแล้วจำเป็นจะต้องตรวจร่างกายทางระบบประสาทอย่างละเอียด อาการทางระบบ ประสาทที่พบในผู้ป่วยขาดวิตามิน E ได้แก่ deep tendon reflex ลดลงหรือหายไป ซึ่งเป็นอาการแรก ที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยขาดวิตามิน E ก่อนอาการอื่น อาการที่พบขึ้นอยู่กับความรุนแรงและระยะเวลาที่ ขาดวิตามิน E<sup>(2, 5,13, 14)</sup> ได้แก่ peripheral neuropathy เช่น abnormal gait กล้ามเนื้ออ่อน แรง distal amyotrophy ประสาทความรู้สึกจะ ลดลงเห็นได้จากความผิดปกติของความรู้สึก vibration, proprioception และ position การเคลื่อนไหว ลูกนัยน์ตาคิดปกติ โดยเฉพาะการกรอกตาขึ้นบน (upward gaze) รวมทั้งมีความผิดปกติในส่วนของ cerebellum เช่น ataxia, dysmetria การตรวจ ผ่านรูม่านตา (ophthalmoscopic exam) ใน บางรายจะพบอาการเสื่อมของม่านตา retinitis pigmentosa, chorioretinal atrophy และอาจ พบความผิดปกติของ macular ได้<sup>(13)</sup> อาการทาง

ระบบประสาทดังกล่าวที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคตับพบ ได้เช่นเดียวกับการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วย Abeta-lipoproteinemia<sup>(15)</sup> cystic fibrosis<sup>(16)</sup> short bowel syndrome<sup>(17)</sup>

การศึกษา electrophysiologic ในผู้ป่วยที่ ขาดวิตามิน E และมีอาการทางระบบประสาทจะ พบว่า sensory และ motor nerve conduction velocity ปกติ แต่ sensory action potential ลดต่ำลงในผู้ป่วยบางราย<sup>(13)</sup> electromyogram ที่ พบผิดปกติจะเป็นแบบ muscular denervation<sup>(13)</sup> electroretinogram อาจพบความผิดปกติคือ b wave ลดลง<sup>(13)</sup>

### กลไกและพยาธิกำเนิดของการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับ

โรคตับ cholestasis มีผลทำให้การขับน้ำดี ลงมาในลำไส้ได้น้อยลง หรือไม่ได้เลยในรายที่มีการ อุดตัน การดูดซึมสารอาหารจำพวกไขมันจำเป็นต้องอาศัยน้ำดีในการช่วยทำลายไขมันและทำให้เกิด micelle ก่อนที่จะมีการย่อยและดูดซึมเข้าไป ในร่างกาย ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับ cholestasis รุน แรงจะมีการขับถ่ายไขมันออกมาในอุจจาระเพิ่มขึ้น Sokol RJ และคณะ<sup>(18)</sup> ศึกษาเปรียบเทียบพบว่า ผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ที่ขาดวิตามิน E จะมีการขับถ่ายไขมันออกมาในอุจจาระมากกว่ากลุ่มผู้ป่วย เด็กโรคตับที่ระดับของวิตามิน E ปกติ และศึกษา ถึงกรดน้ำดีในลำไส้ของผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ที่ ขาดวิตามิน E พบว่ามีปริมาณน้อยมากไม่เพียงพอ ต่อการดูดซึมสารอาหารจำพวกไขมันและวิตามินที่ ละลายในไขมัน การดูดซึมวิตามิน E สามารถแสดง ให้เห็นได้โดยการทดสอบ Oral Vitamin E Tolerance Test (OVETT) โดยตรวจหาระดับ ของวิตามิน E ในเลือดก่อน เมื่อให้ผู้ป่วยรับประทาน

วิตามิน E ในขนาด 100 มก./กก. แล้วตรวจหาระดับของวิตามิน E ในเลือดก่อนและ 6, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังรับประทานในผู้ป่วยที่ไม่สามารถดูดซึมวิตามิน E ได้ จะพบว่าระดับของวิตามิน E ในเลือดไม่เพิ่มขึ้นหลังรับประทานวิตามิน E<sup>(19)</sup>

ผู้ป่วยที่ขาดวิตามิน E เป็นระยะเวลาสั้นโดย เฉพาะผู้ป่วยโรคตับ cholestasis จะมีการเปลี่ยนแปลงทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นในระบบประสาท<sup>(2)</sup> กล่าวคือจะพบว่าการเสื่อมเกิดขึ้นในส่วนของ axon ที่มีขนาดใหญ่เช่นที่ sensory axon ของไขสันหลัง โดยเฉพาะส่วนของ posterior columns และ ส่วนของ peripheral nerves พยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงจะพบลักษณะของ axon บวมและเสีรูปร่าง ส่วนของเซลล์ประสาทจะมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในส่วนของเส้นประสาท motor การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพดังกล่าว พบได้เช่นเดียวกับสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดการขาดวิตามิน E<sup>(3,4)</sup>

## การวินิจฉัย

จากประวัติของ cholestasis ที่เป็นเวลานาน ประวัติการพัฒนาโดยเฉพาะในเด็ก การตรวจร่างกาย จำเป็นต้องตรวจทางระบบประสาทโดยละเอียดจะพบอาการดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยการขาดวิตามิน E คือ

1. วัดระดับของวิตามิน E ในเลือด สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น fluorometric assay, high performance liquid chromatography (HPLC) ในปัจจุบันวิธี HPLC เป็นวิธีที่ตรวจได้ละเอียด และใช้ปริมาณเลือดน้อย ค่าปกติของวิตามิน E ในซีรัมเด็กมากกว่า  $9 \mu\text{mol/l}$ <sup>(8)</sup> ระดับของวิตามิน E อย่างเดียวไม่สามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยที่ขาดวิตามิน

E ได้ทุกราย ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยที่ขาดวิตามิน E โดย ดูจากอาการและพยาธิสภาพของเส้นประสาทที่ผิดปกติ แต่มีค่าของวิตามิน E ในซีรัมปกติได้<sup>(20)</sup> จึงได้มีการเสนอให้ใช้อัตราส่วนของวิตามิน E ต่อระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัม/กรัม) ในการวัดภาวะการขาดวิตามิน E

2. อัตราส่วนของวิตามิน E ต่อระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัม/กรัม) Horwitt MK และคณะ<sup>(21)</sup> ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของวิตามิน E และระดับไขมันในเลือด และกำหนดว่าค่าปกติในผู้ใหญ่มากกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กรัม Farrell PM และคณะ<sup>(22)</sup> เสนอแนะว่าค่าปกติในเด็กต่ำกว่า 12 ปี มากกว่า 0.6 มิลลิกรัม/กรัม จากการใช้อัตราส่วนของวิตามิน E ในซีรัมต่อระดับไขมันในผู้ป่วยเด็กโรคตับ cholestasis ทำให้สามารถวินิจฉัยภาวะการขาดวิตามิน E ในผู้ป่วยที่มีระดับของซีรัมวิตามิน E ปกติได้<sup>(20)</sup> จากการศึกษาที่หน่วยโรคตับ King's college Hospital พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท จะมีระดับของอัตราส่วนดังกล่าวนี้น้อยกว่า 0.1 มิลลิกรัม/กรัม และมีความไวในการตรวจพบสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่าการตรวจวัดระดับของวิตามิน E ในเลือดเพียงอย่างเดียวหรือ red blood cell hydrogen peroxide hemolysis<sup>(8)</sup>

3. Red blood cell hydrogen peroxide hemolysis test เป็นการศึกษาหน้าที่การทำงานของผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงของคนปกติสามารถทนต่อ hydrogen peroxide ได้ในปริมาณความเข้มข้นของ hydrogen peroxide ไม่เกินร้อยละ 2 หลังการผสมกับเม็ดเลือดแดงแล้ว<sup>(23)</sup> การทดสอบโดยทั่วไปใช้ความเข้มข้นของ hydrogen peroxide หลังการผสมกับเม็ดเลือดแดงแล้วในปริมาณร้อยละ 1.2-2<sup>(24,25)</sup> วิตามิน E จะทำหน้าที่ในการป้องกันขบวนการ oxidation ที่จะเกิดขึ้นจาก

hydrogen peroxide ดังนั้นในผู้ป่วยที่ขาดวิตามิน E เม็ดเลือดแดงจะแตกหลังจากสัมผัสกับ hydrogen peroxide อย่างไรก็ตามนอกจากนี้ผู้ป่วยขาดวิตามิน E แล้ว การแปลผลจำเป็นต้องคำนึงถึงภาวะการขาด selenium ในผู้ป่วยด้วย<sup>(11)</sup> ค่าปกติของ hydrogen peroxide erythrocyte hemolysis test มีค่าเม็ดเลือดแดงแตกน้อยกว่า 5 เปอร์เซ็นต์ ปริมาณของเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยขาดวิตามิน E มีความสัมพันธ์กับระดับของวิตามิน E ในเลือด<sup>(25,26,27)</sup>

4. Lipid peroxide formation เป็นการทดสอบเช่นเดียวกับ hydrogen peroxide erythrocyte hemolysis test แต่เป็นการวัด lipid peroxide ที่เกิดขึ้น<sup>(23,26,27)</sup>

5. Malondialdehyde release เป็นการทดสอบหน้าที่ของวิตามิน E เช่นเดียวกับ hydrogen peroxide erythrocyte hemolysis test และ lipid peroxide ที่เกิดขึ้น การที่เซลล์ถูกกับ free radical ที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นให้เกิด lipid peroxidation ยังผลให้มีสารจำพวก aldehydes เกิดขึ้น รวมถึง malondialdehyde ซึ่งสามารถวัดปริมาณที่เกิดขึ้นได้<sup>(28)</sup>

6. Oral Vitamin E Tolerance Test (OVETT) เป็นการทดสอบการดูดซึมของวิตามิน E ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ตรวจวัดระดับของวิตามิน E ในเลือดเป็นระยะก่อนรับประทานวิตามิน E หลังรับประทานวิตามิน E 6,12,24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่สามารถดูดซึมวิตามิน E ได้จะมีระดับของวิตามิน E เพิ่มสูงขึ้น<sup>(18)</sup> เป็นการตรวจเพื่อวางแผนการรักษา

นอกจากการตรวจดังกล่าวแล้ว ยังมีการตรวจพยาธิสภาพของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อโดยตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ส่วนของเส้นประสาท sural จะพบการเสื่อมของ axon<sup>(13,14,20)</sup>

## การรักษา

การรักษาจะต้องรักษาที่สาเหตุ ในทารกที่มีการตีบตันของท่อน้ำดี (biliary stesia) การผ่าตัด portoenterostomy สามารถทำให้น้ำดีลงมาในทางเดินอาหารได้ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถแก้ไขพยาธิสภาพของโรคได้ เช่น biliary hypoplasia, familial intrahepatic cholestasis การรักษาจำเป็นต้องให้วิตามิน E ในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถดูดซึมวิตามิน E ได้บ้าง (ดูได้จาก การทดสอบ OVETT) การรักษาจำเป็นต้องเสริมวิตามิน E รับประทานโดยให้ในขนาดที่สูงขึ้นอยู่กับความรุนแรงของ cholestasis ให้ได้ถึงขนาด 100 มก./กก./วัน วิตามิน E ที่รับประทานมีหลายชนิด<sup>(29)</sup> ชนิดที่ละลายในน้ำสามารถดูดซึมได้ดีกว่าชนิดที่ละลายในไขมัน<sup>(30)</sup>

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถดูดซึมวิตามิน E ได้ จำเป็นต้องให้วิตามิน E โดยการฉีดคือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วิตามิน E ชนิดนี้ได้มีการนำมาใช้กันมาก โดยเฉพาะในทารกแรกเกิด<sup>(31,32)</sup> abetalipoproteinemia<sup>(33)</sup> cystic fibrosis<sup>(16)</sup> และผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ที่ขาดวิตามิน E<sup>(14,18)</sup> ผู้ป่วยเด็กโรคตับ cholestasis ขนาดของวิตามิน E ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อยังไม่มีขนาดปริมาณในการฉีดให้ผู้ป่วยที่แน่นอน จากการศึกษาระดับของวิตามิน E ในผู้ป่วยโรคตับ Cholestasis พบว่าอายุครึ่งหนึ่งของวิตามิน E ของแต่ละคนแตกต่างกันมาก<sup>(14)</sup> Sokol RJ และคณะ<sup>(34)</sup> แนะนำขนาดที่ใช้ในการฉีดให้ผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ที่ขาดวิตามิน E คือให้ในปริมาณเฉลี่ย 1 มก./กก. ต่อวัน โดยไม่กำหนดระยะเวลาในการฉีดที่แน่นอน จากประสบการณ์ในการฉีดให้ผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ที่ King's college Hospital ให้ในขนาด 10 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ สามารถเพิ่มระดับของวิตามิน E ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ อย่างไรก็ตามจะต้องมีการตรวจระดับของวิตามิน E ในเลือดรวมทั้งหน้าที่

ของวิตามิน E เช่น hydrogen peroxide erythrocyte hemolysis test เป็นระยะไป เพื่อป้องกันปริมาณ และระดับของวิตามิน E ในเลือดสูงเกินไป ถ้าให้การรักษาก่อนอายุ 3 ปี สามารถทำให้อาการทางระบบประสาทกลับคืนสู่ปกติได้ แต่ถ้าให้การรักษาช้ากว่าอายุ 5 ปี อาการทางระบบประสาทจะไม่สามารถกลับคืนสู่ปกติ<sup>(34)</sup> จากการแนะนำของกองควบคุมอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ระดับของวิตามิน E ในเลือดในทารกไม่ควรเกิน 3.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์<sup>(35)</sup> ในกรณีที่มีผู้ป่วยโรคตับเกิดมีภาวะเลือดออกง่าย เป็นข้อห้ามในการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ วิตามิน E ฉีดเข้าหลอดเลือดยังไม่แนะนำให้ใช้ถึงแม้ว่าจะมีการทดลองในสัตว์ทดลอง<sup>(36)</sup>

และมีผู้ใช้ในทารกแรกเกิด แต่ยังเป็นที่ยกเถียงกันถึงอาการแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น<sup>(37,38)</sup> ส่วนอาการเป็นพิษของวิตามิน E ในลูกแมว และทำให้ลูกแมวเสียชีวิตได้ในขนาดของวิตามิน E ในเลือดที่เกินกว่า 10 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์<sup>(39)</sup> อาการเป็นพิษขึ้นอยู่กับขนาดของวิตามิน E ที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยจะเริ่มเป็นพิษในขนาด 100-200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 1 อาทิตย์<sup>(36)</sup> ผู้ป่วยเด็กโรคตับ cholestasis เป็นระยะเวลานาน จำเป็นต้องมีการรักษาถึงขนาดของวิตามิน E ที่เหมาะสมต่อไปเพื่อป้องกันการเกิดอาการทางระบบประสาท

## อ้างอิง

1. ยง ภู่วรรณ, มาศคุ้มครอง โปษยะจินดา, พิทยา จันทระกมล, พงษ์พีระ สุวรรณกุล, บุษบา เหลืองอรุณ, รัชณี เซ็นศิริวัฒนา. ตีชัน cholestasis ในทารก : ศึกษาทางคลินิคในผู้ป่วย 61 ราย จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527 มีนาคม; 28(3) : 267-378
2. Rosenblum JL, Keating JP, Prensky AL, Nelson JS. A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1981 Feb; 304(9) : 503-508
3. Nelson JS, Pitch CD, Fisher VW, Broun GO, Chou AC. Progressive neuropathologic lesions in vitamin E-deficient rhesus monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981 Mar; 40(2) : 166-186
4. Machlin LJ, Filipski R, Nelson JS, Horn L, Brin M. Effect of a prolonged vitamin E deficiency in the rat. *J Nutr* 1977 Jul; 107(7) : 1200-1208
5. Guggenheim MA, Jackson V, Lilly J, Silverman A. Vitamin E deficiency and neurologic disease in children with cholestasis : a prospective study. *J Pediatr* 1983 Apr; 102(4) : 577-579
6. Nakagawa M, Tazawa Y, Yamada M, Konno T, Tada K. Vitamin E bile acid and neurologic complications in children with chronic cholestasis. In : Kasai M, ed. *biliary atresia and its related disorder*. Excerpta Medica Amsterdam 1983. 252-257
7. Tazawa Y, Nakagawa M, Yamada T. Serum vitamin E levels in children with corrected biliary atresia. *Am J Clin Nutr* 1984 Aug; 40(2) : 246-250
8. Poovorawan Y, Cheesman P, Chong SKF, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Vitamin E deficiency in children with chronic liver disease (in press)
9. Sokol RJ, Balistreri WF, Hoofnagle JH, Jones EA. Vitamin E deficiency in adults with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1985 Jan; 41(1) : 66-72
10. Halliwell B. Oxygen radicals : a commonsense look at their nature and

- medical importance. *Med Biol* 1984; 62 (2) : 71-77
11. Diplock AT. Vitamin E, Selenium and free radicals *Med Biol* 1984; 62(2) : 78-80
  12. McCord M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985 Jan 17; 312(3) : 159-163
  13. Alvarez F, Landrieu P, Laget P, Lemonnier F, Odieuv M, Alagille D. Nervous and ocular disorders in children with cholestasis and vitamin E deficiency. *Hepatology* 1983 May-Jun; 3 (3) : 410-414
  14. Guggenheim MA, Ringel SP, Silverman A, Grabert BB. Progressive neuromuscular disease in children with chronic cholestasis and vitamin E deficiency : diagnosis and treatment with alpha tocopherol. *J Pediatr* 1982 Jan ; 100 (1) : 51-58
  15. Muller DPR, Lloyd JK, Bird AC. Long-term management of abetalipoproteinaemia possible role for vitamin E. *Arch Dis Child* 1977 Feb ; 52 (2) : 209-214
  16. Bye AME, Muller OPR, Wilson J, Wright VM, Mearns MB. Symptomatic vitamin E deficiency in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1985 Feb ; 60 (2) : 162-164
  17. Bertoni JM, Abraham FA, Falls HF, Itabashi HH. Small bowel resection with vitamin E deficiency and progressive spinocerebellar syndrome. *Neurology* 1984 Aug ; 34 (8) : 1046-1052
  18. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, Bove KE, Balistreri WF. Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology* 1983 Nov ; 85 (5) : 1172-1182
  19. Poovorawan Y, Cheesmon P, Mowat AP. Is an oral vitamin E absorption test necessary in deciding the mode of treatment of vitamin E deficient children with cholestasis (in press)
  20. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, Bove KE, Balistreri WF. Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984 May 10 ; 310 (9) : 1209-1212
  21. Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH Jr, Sear CY. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy *Ann NY Acad Sci* 1972 Dec 18 ; 203 : 223-236
  22. farrell PM, Sharon LL, Murphy MD, Adams AJ. Plasma tocopherol levels and tocopherol-lipid relationships in a normal population of children as compared to healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1978 Oct ; 31 (4) : 1720-1726
  23. Mengel CE, Kann HE, Heyman A, Metz E. Effect of in vivo hyperoxia on erythrocytes. II. Hemolysis in a human after exposure to oxygen under high pressure. *Blood* 1965 May ; 25 (5) : 822-829
  24. Gordon HH, Mitowsky HM, Cornblath M. Studies of tocopherol deficiency in infants and children. I. hemolysis of erythrocytes in hydrogen peroxide. *Am J Dis Child* 1955 Dec ; 90 (6) : 669-681
  25. Farrell PM, Bieri JG, Fratantoni JF, Wood RE and Di Sant Agnese PA : The occurrence and effects of human vitamin E deficiency : a study in patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1977 Jul ; 60 (7) : 233-241
  26. Gatcher GR, Raynor WJ, Farrell PM. An evaluation of vitamin E status in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1984 Nov ; 40 (5) : 1078-1089
  27. Cruz CSD, Johansen WK, Friis-Hansen B, The effect of vitamin E on erythrocyte hemolysis and lipid

- peroxidation in newborn premature infants. *Acta Paediatr Scand* 1983 Sep ; 72 (5) : 823-826
28. Cynamon HA, Nguyen CH, Isenberg JN. Malondialdehyde (MDA) release: a functional measure of vitamin E deficiency in cholestasis. *Hepatology* 1984 Oct-Sep ; 4 (5) : 1086 (abstract 320)
  29. Horwitt MX, Elliott WH, Kanjanagulpan P, Fitch CD. Serum concentrations of tocopherol after ingestion of various vitamin E preparations. *Am J Clin Nutr* 1984 Aug ; 40 (2) : 240-245
  30. Jansson L, Lindroth M, Tyopponen J. Intestinal absorption of vitamin E in low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1984 May ; 73 (3) : 329-332
  31. Hittner HM, Speer ME, Rudolph AJ. Retrolental fibroplasia and vitamin E in the preterm infant comparison of oral versus intramuscular: oral administration. *Pediatrics* 1984 Feb ; 73 (2) : 238-249
  32. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, Chadda P, Holbein B, Hittner HM. Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low birth weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics* 1984 Dec ; 74 (6) : 1107-1112
  33. Muller DPR, Harries JT, Lloyd JK. The relative importance of the factors involved in the absorption of vitamin E in children. *Gut* 1974 Dec ; 15 (12) : 966-971
  34. Sokol RJ, Guggenheim MA, Iannacore S, Sibvermor A, Balistreri WF, Heubi JE. Treatment of vitamin E deficiency neurologic syndrome in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1985 May ; 88 (5) : 1696 (abstract)
  35. Sobel S, Gueriguian J, Troendle G. Vitamin E in retrolental fibroplasia. *N Engl J Med* 1982 Apr 8 ; 306 (14) : 867
  36. Phelps DL. Local and systemic reaction to the parenteral administration of vitamin E. *Dev Pharmacol Ther* 1981 ; 2 (3) : 156-171
  37. Phelps DL. E-Ferol. What happened and what now? *Pediatrics* 1984 Dec ; 74 (6) : 1114-1116
  38. Bodenstern CJ. Intravenous vitamin E and deaths in the intensive care unit. *Pediatrics* 1984 May ; 73 (5) : 733
  39. Phelps DL, Rosenbaum AL. Vitamin E in kitten oxygen induced retinopathy II Blockage of vitreal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1979 Aug ; 97 (8) : 1522-1526