

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ PDF/50/2544
 ชื่อโครงการ ปัจจัยที่มีผลต่อการดึงธาตุเหล็กรูปที่ไม่ได้จับทรานส์เฟอร์รินในซีรัมของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียด้วยยาดีเฟอริโพรนในหลอดทดลอง
 ชื่อนักวิจัย นายสมเดช ศรีชัยรัตนกุล
 ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail address : ssrichai@med.cmu.ac.th หรือ mdbci@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี (ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2544 – 30 มิถุนายน 2546)

ธาตุเหล็กรูปที่ไม่ได้จับกับทรานส์เฟอร์ริน (NTBI) ที่มีอยู่ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดบีต่ำมีความเป็นพิษสูงและมีศักยภาพก่อให้เกิดอนุมูลอิสระที่จะทำลายเยื่อหุ้มเซลล์และสารชีวโมเลกุลอื่นได้ ยาขับเหล็กดีเฟอโรซามีนและดีเฟอริโพรนได้ถูกนำมาใช้รักษาภาวะธาตุเหล็กเกินอย่างมีประสิทธิภาพแต่ก็มีฤทธิ์ข้างเคียงหลายอย่าง ดีเฟอโรซามีนเป็นแบบใช้ฉีดสามารถลดปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายและ NTBI ในพลาสมาอย่างมีประสิทธิภาพ แต่ก็มีข้อจำกัดในการนำไปใช้ทางคลินิกหลายอย่าง ดีเฟอริโพรนเป็นแบบชนิดรับประทานที่ใช้ในระยะยาวได้แต่ก็มีฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรงหลายอย่าง ปัจจุบันมีการนำยาขับเหล็กสองชนิดร่วมกันหรือร่วมกับสารอื่นเพื่อรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปัจจัยหรือตัวการที่มีผลต่อการทำงานในหลอดทดลองของดีเฟอริโพรนในการดึงและลดปริมาณ NTBI ในซีรัมผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย โดยนำซีรัมมาทำปฏิกิริยากับดีเฟอริโพรนในสภาวะที่ไม่มีและมีสารเคอร์คิวมินหรือวิตามินซีที่ความเข้มข้นและเวลาต่างๆ และทำปฏิกิริยากับดีเฟอโรซามีนหรือเคอร์คิวมินที่ความเข้มข้นและเวลาต่างๆ แล้วตรวจวัดปริมาณ NTBI ด้วยวิธี HPLC พบว่าดีเฟอโรซามีนและดีเฟอริโพรนที่ใช้ร่วมกับดีเฟอโรซามีนดึง NTBI ได้ดีกว่าดีเฟอริโพรนอย่างเดียวในลักษณะที่ขึ้นกับเวลา ดีเฟอริโพรนสามารถลดระดับ NTBI ได้ในลักษณะที่ขึ้นอยู่กับปริมาณที่ใช้ด้วย เคอร์คิวมินช่วยเสริมฤทธิ์ของดีเฟอริโพรนในการลดปริมาณ NTBI แต่วิตามินซีไม่มีผลดังกล่าว เคอร์คิวมินสามารถลดปริมาณ NTBI ได้ 1.1 และ 1.9 ไมโครโมลาร์ในขณะที่ดีเฟอโรซามีนสามารถลดปริมาณ NTBI ได้ 1.1 และ 1.9 ไมโครโมลาร์ที่ความเข้มข้น 25 และ 100 ไมโครโมลาร์ตามลำดับในช่วงเวลา 30 นาทีแรก ในสภาวะที่มีวิตามินซี ยาดีเฟอโรซามีนลดระดับ NTBI ลงได้เกือบ 50 เปอร์เซ็นต์ เคอร์คิวมินลดระดับ NTBI ลงได้เล็กน้อยในช่วง 1 ชั่วโมงแรกเท่านั้น จึงสรุปได้ว่าดีเฟอโรซามีนมีความสามารถในการดึงธาตุเหล็ก NTBI ได้แรงกว่าดีเฟอริโพรนหรือเคอร์คิวมินร่วมอยู่ได้ เคอร์คิวมินเสริมฤทธิ์ดีเฟอริโพรนในการดึงธาตุเหล็ก NTBI และลดระดับธาตุเหล็ก NTBI ได้เล็กน้อยในลักษณะที่ขึ้นกับปริมาณและเวลาที่ใช้ ผลของวิตามินซีต่อการดึงธาตุเหล็ก NTBI โดยดีเฟอโรซามีน ดีเฟอริโพรนและเคอร์คิวมินไม่แน่นอน

คำหลัก Curcumin; Deferiprone; Non-transferrin bound iron; Thalassaemia

Abstract

Project Code : PDF/50/2544

Project title : Determinants of *in vitro* deferiprone chelation of non-transferrin bound iron (NTBI) in thalassaemic serum

Investigators : Mr.Somdet Srichairatanakool

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

E-mail address : ssrichai@med.cmu.ac.th หรือ mdbci@yahoo.com

Project Period : 2 years (1 July 2001 – 30 June 2003)

Non-transferrin-bound iron (NTBI) is detectable in plasma of β -thalassaemia major patients and potentially causes the oxidative damage to cell membranes and other biomolecules. Although deferoxamine (DFO) and deferiprone (DFP) are used in the treatment of iron overload, they exert several side effects. DFO effectively reduces the body iron burden in the long-term while its clinical uses are high cost, poor absorption, inconvenience and rapid plasma clearance. It showed a concentration-dependent reduction of plasma NTBI in thalassaemia patients. DFP is only a synthetic iron chelator orally administered to the thalassaemia patients for long-term management of transfusion-dependent iron overload, and its use remains controversial. Combined iron chelation therapy has been investigated in β -thalassaemia patients. Curcumin exhibits an iron-chelating activity due to the interaction of its β -diketo moiety. In the present work, the effect of curcumin or ascorbic acid on the NTBI removal by DFP was investigated *in vitro* in serum of transfusion-dependent, thalassaemia patients. Thalassaemic serum was incubated with DFP, without and with curcumin or ascorbic acid; then NTBI was quantified using the modified HPLC, which aluminium was added prior to NTA addition to prevent the iron-shuttling effect. Kinetic of NTBI removal was also examined *in vitro* when thalassaemic serum was treated with DFO and curcumin. DFO and DFO plus DFP exhibited a stronger NTBI chelation than DFP alone. NTBI chelation was dependent upon DFP concentration. Curcumin but not ascorbic acid enhanced NTBI removal by DFP. NTBI reduction was 1.1 and 1.9 μM by 25 and 100 μM curcumin while it was 1.2 and 2.8 μM by 25 and 100 μM DFO respectively at first 30 minutes. In the presence of 100 μM ascorbic acid, NTBI was reduced by 100 μM curcumin at 1-hour incubation, then reached to the original level after 2-hour incubation. In comparison, NTBI was approximately 50% decreased by 100 μM DFO within 1 hour and remained steady. At an equal dose, NTBI chelation with DFO was larger than that with curcumin and interfered by ascorbic acid. In conclusion, DFO still shows stronger iron-chelating capability of NTBI than DFP. Curcumin can enhance the NTBI chelation with DFP and itself slightly reduce NTBI concentrations with a dose- and time-dependent pattern. The effect of ascorbic acid on the NTBI chelation with DFP, DFO and curcumin remains uncertain, and needs to be examined carefully.

Keywords : Curcumin; Deferiprone; Non-transferrin bound iron; Thalassaemia.