



## Interesting Case

### กรณีศึกษาภาวะขาดทองแดง

### Copper Deficiency

### SPENT Nutrition Interhospital Conference ครั้งที่ 1/2560

#### ณัฐพร เต็มพรเสิก

สาขาโภชนศาสตร์และชีวเคมีทางการแพทย์  
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

#### กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลรามธิบดี

##### รายงานประวัติผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย นักเรียนอาชีวศึกษา อายุ 18 ปี  
ภูมิลำเนาจังหวัดปทุมธานี

เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามธิบดี  
วันที่ 2 มีนาคม พ.ศ. 2560 ด้วยเรื่องระดับการรู้สึกตัว  
ลดลงและมีหนองไหลจากแผลผ่าตัดเดิมที่หน้าท้องเป็น  
เวลา 1 สัปดาห์ก่อนมา รพ.

ขณะอายุ 10 เดือน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น  
Hirschsprung's disease ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด  
Duhamel operation

12 ปีก่อนมา รพ. (อายุ 6 ปี) ได้รับการวินิจฉัยว่ามี  
ภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันและแตก ได้รับการรักษาด้วยการ  
ผ่าตัด repaired sigmoid colon with loop ileostomy

11 ปีก่อนมา รพ. (อายุ 7 ปี) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด  
drop ileostomy แต่เนื่องจากมีปัญหาเรื่องลำไส้ใหญ่  
อักเสบรุนแรงเป็น ๆ หาย ๆ แพทย์จึงพิจารณาทำ near  
total colectomy with ileocolic anastomosis ใน  
การผ่าตัดรอบเดียวกัน หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่ได้มา  
ติดตามการรักษาเนื่องจากย้ายที่อยู่ มารดาให้ประวัติว่า  
ผู้ป่วยเจริญเติบโตตามเกณฑ์ปกติ น้ำหนักปกติ 55

กิโลกรัม ส่วนสูง 170 เซนติเมตร กินอาหารทางปากได้ดี  
เรียนหนังสือและเล่นฟุตบอลได้ตามปกติ

1 เดือนก่อนมา รพ. มีอาการปวดท้องทั่วๆ ท้องอืด  
เป็นๆหายๆ เบื่ออาหาร กินอาหารได้ประมาณร้อยละ 20  
ของปริมาณที่เคยกินได้ น้ำหนักลด 10 กิโลกรัม ไม่เคลื่อนไหว  
ไม่อาเจียน ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นกากสีเหลืองวันละ 1 ครั้ง  
ไม่มีถ่ายอุจจาระเป็นมัน ไปรักษาที่คลินิกใกล้บ้านได้ยา  
แก้ปวดและยาแก้ท้องอืดมากิน อาการปวดท้องและ  
ท้องอืดดีขึ้นเพียงเล็กน้อย

1 สัปดาห์ก่อนมา รพ. มีไข้สูง ซีมลง มีหนองกลิ่น  
เหม็นไหลจากบริเวณแผลผ่าตัดเดิมที่หน้าท้องประมาณ  
1 แก้วน้ำ มารดาจึงนำส่ง รพ.ใกล้บ้าน ผู้ป่วยได้รับการ  
วินิจฉัยเป็น "sepsis with surgical wound disruption"  
แพทย์จึงพิจารณาปรับตัวไว้รักษาในรพ. โดยให้ยา  
ปฏิชีวนะฉีดเข้าเส้นเลือดดำ meropenem 1 กรัม ทุก 8  
ชั่วโมง ให้ 5%D/NSS IV drip 100 มล./ชม. งดน้ำและ  
อาหาร หลังได้รับการรักษา 1 วัน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี พูดคุย  
รู้เรื่องปกติ ไข้ลดลง แต่ยังมีหนองสีน้ำตาลกลิ่นเหม็น  
ไหลออกจากแผลประมาณ 50 มิลลิลิตรต่อวัน จึงถูกส่ง  
ตัวมาที่ รพ. รามธิบดีเพื่อรักษาต่อ

### ผลการตรวจร่างกายแรกรับ

BT 37°C, PR 100/min, RR 22/min, BP 120/60 mmHg, room air SpO<sub>2</sub> 96%

Height 170 cm., Weight 44 kg., BMI 15.2 kg/m<sup>2</sup>

General appearance: a young man, looked fatigued, good consciousness, mildly pale, no jaundice, generalized muscle wasting, loss of subcutaneous fat

HEENT: normal hair and eyebrow distribution, hair pulling test - negative, loss of tongue papillae, no angular stomatitis

CVS: tachycardia with regular rhythm, normal S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>, no murmur

Respiratory system: mild tachypnea, lungs - clear, no adventitious sounds

Abdomen: disrupted midline surgical scar with foul-smell yellowish discharge, hypoactive bowel sound, mild distension and generalized tenderness, no rebound tenderness

Extremities: bilateral pitting edema 1+, totally white nails

Skin: generalized tiny whitish scaly skin, no periorificial lesion

Lymph nodes: all superficial lymph node can't be palpated

Neurological signs: no nystagmus, normal motor tone, muscle power - at least grade 3 all extremities, normal sensation, all DTR 1+

### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

- CBC: Hb 9.3 g/dL, Hct 28.4%, WBC 2,900 cells/mm<sup>3</sup>, neutrophil 50%, lymphocyte 37%, monocyte 8%, Eosinophil 1%, Platelets 161,000/mm<sup>3</sup>, MCV 81 fL, RDW 16%

- Blood glucose 90 mg/dL

- BUN 15 mg/dL, Cr 0.28 mg/dL

- Na 136, K 4.08, Cl 109, CO<sub>2</sub> 22 mmol/L

- Corrected Ca 8.8, PO<sub>4</sub> 2.1 (ค่าปกติ 2.3-4.7), Mg 1.7 (ค่าปกติ 1.6-2.6) mg/dL

- LFT: AST 40 U/L (ค่าปกติ 5-34), ALT 46 U/L

(ค่าปกติ 0-55), ALP 78 U/L (ค่าปกติ 40-150), TP 42 g/L (ค่าปกติ 64-83), albumin 8.0 g/L (ค่าปกติ 35-50), TB 0.4 mg/dL (ค่าปกติ 0.2-1.2), DB 0.2 mg/dL (ค่าปกติ 0-0.5)

- Thyroid function test ปกติ

- Urinalysis ปกติ

- Stool exam: no WBC, no RBC, no fat globule, no parasite

- Hemoculture x 2 specimens: no growth

- Pus culture: Escherichia coli

- Pus for AFB stain: negative

- CT whole abdomen with contrast: a large rim enhancing intra-abdominal fluid collection at mid to lower abdomen with connecting tract to skin, diffused small bowel wall thickening, small amount of ascites and moderate amount of bilateral pleural effusion. Acute DVT along left common and bilateral external iliac veins and bilateral CFVs was suspected.

- Fistulogram: no demonstrable contrast filling into the bowel loops.

### สรุปการวินิจฉัย

1. Severe sepsis with disrupted intra-abdominal abscess
2. Severe malnutrition
3. Acute bilateral external iliac veins thrombosis

### การรักษาหลังรับไว้ในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาเรื่อง sepsis with disrupted intraabdominal abscess ด้วยการทำ emergency drainage และได้รับยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ฉีดเข้าเส้นเลือดดำขนาด 2 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 14 วัน

ปัญหา bilateral external iliac veins thrombosis อายุรแพทย์โรคเลือดได้ทำการตรวจเพิ่มเติม ไม่พบภาวะ hypercoagulable state จึงให้ความเห็นคิดว่าสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันน่าจะเกิดจากการอักเสบบริเวณรอบเส้นเลือดจากการที่มี intraabdominal abscess

ขนาดใหญ่ กระตุ้นให้เกิด thrombosis

เรื่อง severe malnutrition แพทย์เจ้าของไข้ให้โภชนบำบัดด้วย Parenteral Nutrition (PN: Nutriflex VR®) ผ่านทาง central line ตั้งแต่วันแรก พลังงานที่ได้เท่ากับ 33.5 kcal/kg/day (28.4 mL/kg/day) ไม่ได้ให้เสริมวิตามินบี 1 (thiamin) หรือวิตามินอื่นๆ และผู้ป่วยไม่ได้รับการแก้ไขภาวะ hypophosphatemia ( $\text{PO}_4$  2.1 mg/dL) ผลตรวจติดตามระดับเกลือแร่ในเลือดวันถัดมาพบว่าภาวะ hypophosphatemia แ่ลงจาก 2.1 เป็น 1.5 mg/dL เกิด hypokalemia (จาก 4.0 เป็น 3.4 mmol/L) และ hypomagnesemia (จาก 1.7 เป็น 1.5 mg/dL) แพทย์เจ้าของไข้จึงปรึกษาทีมโภชนบำบัดเพื่อร่วมดูแลผู้ป่วย

### การอภิปรายเกี่ยวกับปัญหาด้านโภชนาการ

ทีมโภชนบำบัดที่เข้าร่วมดูแลผู้ป่วยให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรง (severe malnutrition) จากแบบประเมิน Nutrition Alert Form 1 (NAF) ร่วมกับมีภาวะ refeeding syndrome เนื่องจากภาวะ hypophosphatemia ที่แ่ลง ร่วมกับการเกิดภาวะ hypokalemia และ hypomagnesemia หลังผู้ป่วยเริ่มได้รับโภชนบำบัดภายใน 72 ชั่วโมง โดยไม่มีสาเหตุจากอย่างอื่น<sup>2</sup> นอกจากนี้ผลตรวจห้องปฏิบัติการพบความผิดปกติของเม็ดเลือด กล่าวคือ มีภาวะ bicytopenia จาก normocytic anemia และ leukopenia โดยคำนวณ absolute neutrophil count (ANC) ได้ 1,450 เซลล์/มม.<sup>3</sup> ซึ่งเข้าได้กับ neutropenia ทำให้นึกถึงว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะ copper deficiency ร่วมด้วย แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะ severe malnutrition และสงสัยมีภาวะ micronutrient deficiencies นั้นอาจเกิดเป็นลักษณะของ multiple micronutrient deficiency ได้ จึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังนี้

- serum copper ได้เท่ากับ 41 mcg/dL (ค่าปกติ 70-140 mcg/dL), serum ceruloplasmin ได้ต่ำกว่า 11 mg/dL (ค่าปกติ 18-45 mg/dL)

- plasma zinc ได้ 54 mcg/dL (ค่าปกติ 70-120 mcg/dL)

- serum ferritin ได้ 351.7 ng/mL, serum iron ได้ 27 mcg/dL (ค่าปกติ 35-150 mcg/dL) TIBC ได้ 55 mcg/dL (ค่าปกติ 250-450 mcg/dL)

- serum cobalamin ได้ 1,380 pg/mL

- red blood cell folate ได้ 243 ng/mL (ค่าปกติ 141-1,018 ng/mL)

- serum retinol ได้ 0.3 mg/L (0.3-0.6 mg/L)

- serum vitamin E ได้ 17.4 mg/L (ค่าปกติ 6-10 mg/L)

- serum 25(OH)D level ได้ 6.7 ng/mL

จากผลการตรวจเพิ่มเติมทำให้วินิจฉัยได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยมีภาวะ copper deficiency เนื่องจากมีความเสี่ยงจากการกินอาหารได้น้อยมากเป็นเวลานาน ตรวจพบภาวะ anemia, neutropenia, serum copper ต่ำ และ serum ceruloplasmin ต่ำ ร่วมกับมีภาวะ vitamin D deficiency เนื่องจาก 25(OH)D level น้อยกว่า 20 ng/mL ส่วนระดับ plasma zinc ของผู้ป่วยรายนี้ที่ต่ำกว่าปกตินั้นไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ zinc deficiency เนื่องจากอาการของ zinc deficiency ยังไม่ชัดเจน โดยระดับ plasma zinc, TIBC และ retinol binding protein อาจต่ำลง ในขณะที่ค่า ferritin อาจสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ inflammation จาก acute phase protein reaction<sup>3</sup> แต่ประโยชน์จากการตรวจระดับ plasma zinc ในผู้ป่วยรายนี้คือสามารถตัดสาเหตุของ copper deficiency จาก zinc toxicity ได้

หลังจากทีมโภชนบำบัดเข้าร่วมประเมินผู้ป่วยจึงทำการแก้ไขภาวะเกลือแร่ดังกล่าวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยเลือกแก้ไขทางหลอดเลือดดำเนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสเสี่ยงต่อการถ่ายเหลว ซึ่งอาจทำให้ค่าเกลือแร่ดังกล่าวต่ำกว่าเดิมได้ นอกจากนี้ได้ปรับวิธีการให้โภชนบำบัดจาก PN เป็น Enteral Nutrition (EN) เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่มีข้อห้ามของการให้ EN จึงพิจารณาให้เป็น panenteral® (1:1) เนื่องจากเป็นสูตรที่ไม่มีใยอาหารและมีส่วนประกอบของ Medium Chain Triglyceride (MCT) ซึ่งสามารถดูดซึมทางลำไส้และถูกนำไปเป็นพลังงานให้แก่ร่างกายได้ง่าย โดยเริ่มให้ที่ 300 มล. จำนวน 4 มื้อ/วัน ร่วมกับการเสริมวิตามินและแร่ธาตุทางหลอดเลือดดำดังนี้ thiamin 100 มก./วัน, Addamel-N® 20 มล./วัน (ซึ่งจะได้ copper 2.6 มก./วัน, zinc 13 มก./วัน) ร่วมกับให้ผู้ป่วยกิน vitamin B<sub>1-6-12</sub> 2 เม็ด/วัน, multi-vitamin 1 เม็ด/วัน vitamin C (100 มก.) 2 เม็ด วันละ 4 ครั้ง และ vitamin D<sub>2</sub> (20,000 ยูนิต) 3 เม็ด/สัปดาห์ ระหว่างนี้ได้มีการปรับอาหารเป็น regular diet ร่วมกับ

Oral Nutritional Supplement (ONS) สูตรมาตรฐาน ซึ่งผู้ป่วยได้พลังงานรวมประมาณวันละ 2,100 กิโลแคลอรี โดยเป็นโปรตีนประมาณวันละ 80 กรัม ติดตามอาการ ผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยพูดคุยได้ปกติ มีแรงลุกนั่งเองได้โดยไม่ต้องพึ่ง ไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ปริมาณ discharge ที่ออกจากแผลลดลง ตรวจติดตาม ระดับเกลือแร่ PO<sub>4</sub>, K และ Mg ในเลือดเป็นไม่พบความผิดปกติ หลังจากได้ Addamel-N® 20 มล./วัน ครบ 1 สัปดาห์ ตรวจติดตามพบว่า Hb เท่าเดิม (ประมาณ 9 กรัม/ดล.), WBC เพิ่มขึ้น จาก 2,900 เป็น 8,000 เซลล์/มม.<sup>3</sup> ANC เพิ่มขึ้นเป็น 5,440 cell/mm<sup>3</sup>, platelet จาก 161,000 เพิ่มขึ้นเป็น 404,000/mm<sup>3</sup> ตรวจระดับ serum copper พบว่าเพิ่มจาก 41 เป็น 51 มคก./ดล., serum ceruloplasmin เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 11 เป็น 12.1 มก./ดล. ซึ่งยังคงต่ำกว่าค่าปกติ จึงให้ผู้ป่วยกิน Rama trace element solution วันละ 60 mL (จะได้ copper 10.8 มก./วัน และ zinc 78 มก./วัน) อีก 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นได้ตรวจเลือดติดตามพบว่า CBC, serum copper, serum ceruloplasmin และ plasma zinc อยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด อาการทั่วไปดีขึ้น ไม่มีไข้ กินอาหารได้ตามเดิม ขาสองข้างยุบวม แผลที่หน้าท้องขนาดเล็กลงจนเกือบปิด ไม่มี discharge ซึม ท้องไม่อืด ถ่ายอุจจาระปกติวันละ 1 ครั้ง น้ำหนักเพิ่มจาก 44 เป็น 47 กิโลกรัมในระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์หลังจากได้รับโภชนบำบัดที่เหมาะสม และสุดท้ายผู้ป่วยสามารถลุกเดินกลับบ้านได้เอง

**บททวนวรรณกรรมเรื่องภาวะขาดแร่ธาตุทองแดง (Copper Deficiency)**

แร่ธาตุทองแดง (copper) เป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อร่างกาย ปริมาณแร่ธาตุทองแดงที่ร่างกายควรได้รับในแต่ละวันขึ้นกับช่วงอายุ ดังตารางที่ 1 แม้ว่าร่างกายต้องการใช้แร่ธาตุดังกล่าวในปริมาณเพียงเล็กน้อยต่อวัน แต่ขาดไม่ได้ เนื่องจาก copper เป็น cofactor ที่สำคัญของเอนไซม์ในร่างกายหลายชนิด (ตารางที่ 2) และมี copper-binding protein ที่เกี่ยวข้องใน copper trafficking (ตารางที่ 3)

**แหล่งอาหาร**

แหล่งอาหารที่มีแร่ธาตุทองแดงสูง ได้แก่ หอยนางรม

**ตารางที่ 1** ปริมาณแร่ธาตุทองแดงที่ร่างกายควรได้รับในแต่ละวันตามช่วงอายุ

อายุ	ปริมาณทองแดงที่ร่างกายควรได้รับ (ไมโครกรัม/วัน) <sup>4</sup>
0-5 เดือน	เท่ากับปริมาณที่ได้รับจากน้ำนมแม่
6-11 เดือน	220
1-3 ปี	340
4-8 ปี	440
9-12 ปี	700
13-18 ปี	890
≥ 19 ปี	900
หญิงตั้งครรภ์	+100
หญิงให้นมบุตร 0-11 เดือน	+400

ผลิตภัณฑ์จากโกโก้ ตับวัว ตับหมู เมล็ดงา ถั่ว รำข้าว กาแฟ เป็นต้น<sup>7</sup> copper จากอาหารถูกดูดซึมเข้าร่างกายบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum)<sup>8</sup> ร่างกายมนุษย์มีกลไกรักษาสสมดุล (homeostasis) ของ copper โดยทั่วไปร่างกายดูดซึม copper จากอาหารได้ร้อยละ 10 อัตราการดูดซึมจะดีขึ้น ถ้าอาหารที่กินมีปริมาณ copper น้อย ซึ่งเป็นกลไกการปรับตัวของร่างกายเพื่อลดโอกาสเกิด copper deficiency หากกินอาหารที่มีปริมาณ copper สูง ร่างกายจะปรับตัวด้วยการดูดซึมแร่ธาตุ copper น้อยลงเนื่องจาก metallothionein ที่เพิ่มขึ้นบริเวณ enterocytes จะจับกับ copper จากอาหาร ร่วมกับมีการขับ copper ผ่านทางน้ำดีออกไปกับอุจจาระมากขึ้นเพื่อป้องกันการเกิด copper toxicity<sup>9</sup>

**สาเหตุของ copper deficiency**

สาเหตุของการเกิด copper deficiency<sup>10,11</sup> มีดังต่อไปนี้

- (1) โรคทางพันธุกรรม เช่น Menke's disease ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากการ mutation ของ ATP7A gene ทำให้มีความผิดปกติของ Cu-ATPase ATP7A ดังนั้น copper จากอาหารที่ถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์เยื่อบุลำไส้จะ transport เข้ากระแสเลือดไม่ได้

**ตารางที่ 2** สรุปรูป copper-dependent enzymes (cuproenzymes)<sup>5</sup>

Enzymes	Functions
Amine oxidases	Oxidative deamination
Cytochrome C oxidase (CCO)	Electron transport
Copper-dependent ferroxidases	Iron oxidation
- Zyklopten	Placental iron efflux
- Hephaestin	Intestinal iron transport
- Ceruloplasmin (Cp)	Iron release from storage site
Intracellular superoxide dismutase (SOD-1)	Superoxide removal
Extracellular superoxide dismutase (SOD-3)	Superoxide removal
Tyrosinase	Melanin synthesis
Dopamine $\beta$ -monooxygenase	Norepinephrine synthesis
Lysyl oxidase	Protein cross-linking
Peptidylglycine $\alpha$ -amidating monooxygenase (PAM)	Peptide activation

**ตารางที่ 3** สรุปรูป copper-binding proteins<sup>6</sup>

Proteins	Copper-dependent functions
Metallothionein I and II [also binds zinc & cadmium]	Intracellular copper storage proteins
Albumin	Plasma copper transport from intestine to liver
$\alpha$ 2-macroglobulin	Plasma copper transport from intestine to liver
Copper transporter 1 (Ctr1)	- Copper import protein - Mediates copper uptake in tissues
Copper transporter 2 (Ctr2)	Plasma membrane uptake & vesicular copper transport
Amyloid precursor protein (APP)	Copper transport to brain
Antioxidant protein 1 (ATOX1)	- Chaperone for ATP7A & ATP7B - Transcription factor
Copper-transporting ATPase 1 (ATP7A)	- Transports copper into trans-Golgi network and out of cells - Menkes disease gene
Copper-transporting ATPase 2 (ATP7B)	- Transports copper into trans-Golgi network - Biliary copper excretion Wilson's disease gene
Copper metabolism domain containing 1 (COMMD1)	Biliary excretion, SOD1 assembly
Copper chaperone for superoxide dismutase (CCS)	SOD-1 chaperone in cytosol, HIF-1 $\alpha$ activation
COX11 cytochrome C oxidase copper chaperone (COX11)	Mitochondrial chaperone for CCO
COX17 cytochrome C oxidase copper chaperone (COX17)	Copper delivery from cytosol to mitochondrial intermembrane space
SCO1 & SCO2 cytochrome C oxidase assembly protein (SCO1 & SCO2)	Mitochondrial copper chaperone
X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)	Ubiquitination of COMMD1 and CCS

(2) ได้รับ copper จากอาหารไม่เพียงพอ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางสายยางให้อาหารหรือทางหลอดเลือดดำที่แร่ธาตุทองแดงไม่เพียงพอ

(3) มีความต้องการใช้แร่ธาตุทองแดงมากขึ้น เช่น ทารกคลอดก่อนกำหนด หญิงมีครรภ์ หญิงให้นมบุตร เป็นต้น

(4) สูญเสียทางลำไส้หรือลำไส้ดูดซึมไม่เพียงพอ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีปัญหา malabsorption syndrome ผ่าตัดลดน้ำหนัก และผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น

(5) สัมพันธ์กับการใช้ยาบางชนิด เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับเสริมธาตุเหล็กหรือสังกะสี เกินความจำเป็น

**อาการทางคลินิกของภาวะ Copper deficiency**

ผู้ป่วยที่มี copper deficiency มักพบความผิดปกติของระบบโรคเลือดร่วมกับอาการผิดปกติทางระบบประสาทคล้ายผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 (cobalamin deficiency)

**ระบบโรคเลือด**

ภาวะ copper deficiency ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ copper-dependent ferroxidase ลดลง และรบกวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือด (impaired hemato-poiesis)<sup>5</sup> ส่วนมากมักพบภาวะซีดซึ่งเป็นที่เม็ดเลือดแดงขนาดเล็กกว่าปกติ (microcytic anemia), ปกติ (normocytic anemia) หรือขนาดใหญ่กว่าปกติ (macrocytic anemia)<sup>12,13</sup> ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ (neutropenia) มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 52.5 ของผู้ป่วย copper deficiency มีภาวะซีดร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ, ร้อยละ 30 มีภาวะซีดเพียงอย่างเดียว, ร้อยละ 10 มีทั้งภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำและเกล็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) และพบว่ามีความ neutropenia เพียงอย่างเดียวได้ร้อยละ 2.5<sup>12</sup> ลักษณะที่ตรวจพบในไขกระดูกของผู้ป่วยที่มีภาวะ copper deficiency จะมีลักษณะคล้ายผู้ป่วย myelodysplastic syndrome (MDS) ซึ่งพบว่ามี dysplastic erythroid precursors เช่น ring sideroblasts, nuclear budding หรือ multilobulation with large size หากพบว่ามี cytoplasmic vacuolization ใน erythroid และ myeloid precursors จะทำให้นึกถึงภาวะ copper deficiency

มากกว่า MDS<sup>10,14</sup>

**ระบบประสาท**

ความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่มี copper deficiency พบเป็นกลุ่มอาการของ myelopathy ได้บ่อยที่สุด แต่อาจพบเป็น myeloneuropathy หรือ peripheral neuropathy ได้ ซึ่งผู้ป่วยมักมาด้วยอาการ sensory ataxia มีอาการชาของขาสองข้าง การตรวจ proprioception และ vibration sensation ผิดปกติ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging: MRI) ของไขสันหลัง พบมี increased T2 signal บริเวณ paramedian dorsal column เหมือนลักษณะที่พบใน subacute-combined degeneration ในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12<sup>13-15</sup>

**การวินิจฉัยภาวะ copper deficiency**

การวินิจฉัย copper deficiency วิธีที่นิยมและใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันคือการส่งตรวจระดับ plasma copper และ plasma ceruloplasmin (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะ copper deficiency มักพบว่ามีความระดับ plasma copper และ ceruloplasmin ต่ำลง แต่ cytokines (interleukin-1, interleukin-6) ที่เพิ่มขึ้นจากภาวะ inflammation จะกระตุ้นให้ระดับ plasma copper และ ceruloplasmin สูงขึ้น เนื่องจากเป็น acute phase protein ดังนั้นหากตรวจพบ plasma copper และ ceruloplasmin อยู่ในระดับปกติหรือสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบอาจทำให้การวินิจฉัยภาวะ copper deficiency คลาดเคลื่อนได้<sup>5,6</sup>

**ตารางที่ 4** การแปลผลระดับ copper และ ceruloplasmin ในเลือด<sup>16</sup>

การแปลผล	Plasma Copper (mcg/dL)	Plasma Ceruloplasmin (mg/dL)
Mild decrease	60-80	10-20
Moderate decrease	40-60	5-10
Marked decrease	< 40	< 5

**ตารางที่ 5** แนวทางการรักษาภาวะ copper deficiency

Regimens	Route	Duration	Dose of Elemental Copper
Tsugutoshi Aoki <sup>16</sup>	Oral	-	5-10 mg/day
	Parenteral	-	900-1,500 mcg/day
Neeraj Kumar <sup>17</sup>		1st week	8 mg/day
	Oral	2nd week	6 mg/day
	(prefer)	3rd week	4 mg/day
		thereafter	2 mg/day
American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Practice Guideline <sup>18</sup>	Parenteral	Initial 5 days	2 mg/day
	Parenteral	Initial 6 days	2-4 mg/day
	(for severe case)		
	Oral	Until level normalized and symptoms resolved	3-8 mg/d

### การรักษาภาวะ: Copper deficiency

ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดถึงขนาดรูปแบบการบริหารยา และระยะเวลาการรักษา (ตารางที่ 5) ส่วนใหญ่แนะนำให้ประเมินระดับ plasma copper เป็นระยะหลังจากเริ่มรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาได้ผลดีต่อระบบเลือด เม็ดเลือดทั้งหมดมักปกติภายใน 1-3 เดือน แต่สำหรับระบบประสาทการตอบสนองต่อการรักษาอาจไม่แน่นอน หรืออาจไม่กลับสู่ภาวะปกติ<sup>13,17</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. SPENT. Clinical Practice Recommendation for the nutrition management in adult hospitalized patients. 2017.
2. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018;47:13-20.
3. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6(11):1045-56.
4. Manual nutrition in cancer. Utrecht: de Tiedst-room.
5. Prohaska JR. Impact of copper deficiency in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1314:1-5.
6. Collins JF. Chapter 7 - Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects. In: Collins JF, ed. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Boston: Academic Press; 2017:69-83.
7. Lurie DG, Holden JM, Schubert A, Wolf WR, Miller-Ihli NJ. The copper content of foods based on a critical evaluation of published analytical data. *Journal of Food Composition and Analysis*. 1989;2(4):298-316.
8. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr*. 1979; 109(11):1979-2066.
9. Collins JF. Copper. *Modern Nutrition in Health and Disease* 11th ed. 2014:206-216.
10. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1527-34.
11. Chhetri SK, Mills RJ, Shaunak S, Emsley HC. Copper deficiency. *BMJ*. 2014;348:g3691.
12. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyllyk RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol*. 2008; 80(6):523-531.
13. Hossain R. Copper deficiency Clinical review. *Wake Forest Journal of Science and Medicine*. 27-32.
14. Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM, Jr., Ahlskog JE, Phyllyk RL. "Myelodysplasia,"

- myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):943-6.
15. Kumar N, Gross JB, Jr., Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology.* 2004; 63(1):33-9.
  16. AOKI T. Copper Deficiency and the Clinical Practice. *JMAJ.* August 2004;47(8):365-70.
  17. Kumar N. Neurologic complications of bariatric surgery. *Continuum (Minneap Minn).* 2014;20(3 Neurology of Systemic Disease):580-97.
  18. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21 Suppl 1:S1-27.