

ปัญหาการใช้ยาเกินเสริมธาตุเหล็ก Oral Iron Replacement Therapy Problems

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ในกรณีที่ไม่สามารถเสริมจากอาหารได้เพียงพอ จะใช้ยาเม็ด/ยาน้ำเสริมธาตุเหล็กในการรักษา ซึ่งยานี้สามารถซื้อหาได้ตามร้านขายยาทั่วไป และถูกมองว่าเป็นเพียงอาหารเสริมชนิดหนึ่ง แต่งานวิจัยหลายงานเร็วๆ นี้ได้ชี้ให้เห็นถึงปัญหาที่อาจเกิดจากการใช้ยาเม็ดเสริมธาตุเหล็กที่สามารถหลีกเลี่ยงได้ จึงควรมีการทบทวนคำแนะนำการใช้ยาเม็ดเสริมธาตุเหล็กเพื่อให้มั่นใจในความปลอดภัยและใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น

ร่างกายของผู้ใหญ่มีธาตุเหล็กอยู่ประมาณ 3-4 กรัม โดยร่างกายมีระบบควบคุมปริมาณไม่ให้มากหรือน้อยเกินไป ธาตุเหล็กเป็นส่วนที่จำเป็นในการดำรงชีพแต่หากได้รับมากเกินไปก็เป็นพิษเพราะบทบาทเร่งการเกิดอนุมูลอิสระ ส่งผลทำลายเซลล์ของร่างกาย ตามปกติในแต่ละวันมีธาตุเหล็กประมาณ 20-25 มิลลิกรัมที่หมุนเวียนกลับมาใช้ใหม่จากเม็ดเลือดที่ถูกทำลายเมื่อหมดอายุ (senescent red blood cells) โดยเม็ดเลือดขาว macrophages ที่ม้าม และมีธาตุเหล็กที่สูญเสียไปจากการหลุดลอกของผนังเยื่อ (mucosal exfoliation) บ้าง จากการมีประจำเดือน (menstruation) บ้าง ร่างกายต้องการธาตุเหล็กจากภายนอกเพื่อทดแทนส่วนที่สูญเสียไปและเพื่อความต้องการที่เพิ่มขึ้น เช่น การกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงจากการออกกำลังกายแบบแอโรบิก เป็นต้น ธาตุเหล็กที่ได้จากอาหารพบอยู่ในรูป heme iron และ non-heme iron ซึ่งอาหารจำพวกเนื้อสัตว์จะพบ heme iron ร้อยละ 40 และ non-heme iron ร้อยละ 60 ส่วนอาหารจำพวกพืชนั้นจะพบอยู่ในรูป non-heme iron ทั้งหมด

ธาตุเหล็กในรูป heme iron จะถูกดูดซึมได้ดีกว่า non-heme iron โดยอาศัย heme iron transporter (HCP1) ธาตุเหล็กในรูป non-heme iron ในอาหารที่รับประทานมักอยู่ในรูปของ ferric iron ดังนั้น จึงต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น ferrous โดยอาศัย enzyme พวก ferric reductase ได้แก่ duodenal cytochrome b (DCYTB) ที่ brush border ก่อน จากนั้นธาตุเหล็กจะอาศัย Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) ซึ่งทำงานได้ดีในสภาวะที่เป็นกรดเล็กน้อย ประมาณ pH 5.5 (วิตามินซี กรดอะมิโนและเปปไทด์จากโปรตีน และกรดอินทรีย์ในพืช ผัก ผลไม้ ช่วยเสริมการดูดซึมธาตุเหล็กที่อยู่ในอาหารที่รับประทานในมื้อเดียวกัน) นำเข้าสู่ enterocyte แล้วถูกส่งต่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดโดยอาศัยโปรตีน ferroportin ที่อยู่บนผนังของ enterocyte โปรตีน transferrin ที่อยู่ในระบบหมุนเวียนเลือดจะเป็นตัวขนส่งธาตุเหล็ก แหล่งสะสม

ธาตุเหล็กแหล่งใหญ่อยู่ในตับและม้ามในรูปของ ferritin และ hemosiderin ธาตุเหล็กที่อยู่ใน transferrin

หรือ ferritin หรือ hemosiderin ล้วนไม่มีฤทธิ์เร่งการเกิดอนุมูลอิสระ จะเห็นได้ว่า ร่างกายมีระบบควบคุมไม่ให้มีธาตุเหล็กอิสระที่เป็นตัวเร่งการเกิดอนุมูลอิสระในจุดที่ไม่ต้องการที่ตีมาก

ระบบควบคุมปริมาณธาตุเหล็กไม่ให้มากหรือน้อยเกินไปในร่างกาย อาศัยสารที่ชื่อว่า hepcidin ซึ่งยับยั้งการทำงานของ ferroportin ทำให้ธาตุเหล็กไม่ถูกส่งผ่านเข้าสู่กระแสเลือด ร่างกายจะสร้าง hepcidin

เมื่อมีปริมาณธาตุเหล็กในกระแสเลือดสูงหรือมีการอักเสบ/ติดเชื้อ ภาวะที่มีการอักเสบ/ติดเชื้อ ร่างกายจะให้ความสำคัญกับการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ/สร้างเม็ดเลือดขาวมากกว่าการสร้างเม็ดเลือดแดง ในกรณีที่ร่างกายไม่อาจยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กที่มากเกินไป เช่นในกรณีเด็กเล็กที่ระบบการป้องกันนี้ยังไม่ดีพอหรือผู้ที่รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กในปริมาณสูงมากจนทำลายผนังลำไส้อย่างมากเป็นผลให้สูญเสียการทำงานตามปกติ ธาตุเหล็กผ่านเข้าสู่กระแสเลือดโดยสะดวก ทำให้เกิดภาวะธาตุเหล็กเกิน เกิดพิษต่ออวัยวะต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งตับและหัวใจ

ธาตุเหล็กเป็นสารอาหารที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย (micronutrient) โดย The Institute of Medicine of the National Academy of Sciences ประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำปริมาณธาตุเหล็กที่ควรได้รับต่อวัน (Recommended dietary allowances ; RDA) และค่าสูงสุดที่สามารถทนได้ (Tolerable upper intake levels ; UL) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง Recommended dietary allowances และ Tolerable upper intake levels for iron

	Recommended dietary allowances			Tolerable upper intake levels		
	Age (year)	Male (mg/day)	Female (mg/day)	Age (year)	Male (mg/day)	Female (mg/day)
Infants	0.58-1	11	11	0.58-1	40	40
Children	1-3	7	7	1-13	40	40
	4-8	10	10			
Adolescents	9-13	8	8	14-18	45	45
	14-18	11	15			
Adults	19-50	8	18	19+	45	45
	51+	8	8			
Pregnancy	14-18	-	27	14-18	-	45
	19-50	-	27	19+	-	45
Lactation	14-18	-	10	14-18	-	45
	19-50	-	9	19+	-	45

เราสามารถตรวจเลือดดูสภาวะธาตุเหล็กในร่างกายว่ามีธาตุเหล็กสะสมอยู่มากน้อยเท่าใด ค่าความเข้มข้นของ ferritin ในซีรัมหรือน้ำเหลืองของเลือด ≤ 15 ng/mL บ่งบอกถึงภาวะขาดธาตุเหล็ก แต่แพทย์จะพิจารณาให้การรักษาที่ระดับสูงกว่า เช่น ที่ค่า $\leq 25-30$ ng/mL และหากมีค่า 100 -150 ng/mL จะถือว่าไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็กแน่นอน

การศึกษาที่สำคัญเกี่ยวกับการเสริมธาตุเหล็ก

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าขนาดของยาเสริมธาตุเหล็กที่ใช้กันมานานนั้นสูงเกินไป ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่าและไม่มีประโยชน์เหนือการเสริมในขนาดต่ำ ควรทบทวนคำแนะนำการเสริมธาตุเหล็กใหม่ให้เหมาะสม เช่น การศึกษาการเสริมธาตุเหล็กในคนสูงอายุที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กพบว่า หลังจากได้รับยาเสริมธาตุเหล็ก 60 วัน ค่า hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 10.0 g/dL เป็น 11.3 g/dL ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 mg ต่อวันในขณะที่ค่า hemoglobin เพิ่มขึ้นจาก 10.2 g/dL เป็น 11.6 g/dL ในกลุ่มที่ได้รับยา

ขนาด 150 mg ต่อวัน ประสิทธิภาพไม่ต่างกันนักแต่ผลข้างเคียงซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง การขับถ่ายผิดปกติ อุจจาระดำ เป็นต้น สูงกว่ามากในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง การศึกษาการเสริมธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์พบว่า หลังจากได้รับยาเสริมธาตุเหล็กเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ประสิทธิภาพไม่ต่างกันมากนักเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันกับ 80 มิลลิกรัมต่อวันแต่ผลข้างเคียงซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง การขับถ่ายผิดปกติ อุจจาระดำ เป็นต้น สูงกว่ามากในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง

Ashmore และคณะได้ศึกษาผลของการได้รับธาตุเหล็กในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer : CRC) โดยทำการศึกษาแบบ case-control study ในกลุ่มผู้ป่วย 2,067 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1,005 ราย (รวบรวมปริมาณธาตุเหล็กจากอาหารและการเสริมธาตุเหล็กก่อนการวินิจฉัยว่าเป็น CRC ประมาณ 1 ปี) และกลุ่มควบคุม 1,062 ราย (รวบรวมปริมาณธาตุเหล็กจากอาหารและการเสริมธาตุเหล็กก่อนการศึกษาในครั้งนี้ประมาณ 1 ปี) พบว่ากลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กเสริมมากกว่า 18 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด CRC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=2.31; 95% CI=1.48-3.59; P-trend<0.001) ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่าการให้ธาตุเหล็กมากกว่า 18 มิลลิกรัมต่อวัน อาจเพิ่ม oxidative stress ในทางเดินอาหารทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (CRC) ได้

Paganini และ Zimmermann ได้รวบรวมและประเมินผลจากงานวิจัยหลายงานที่ศึกษาผลของการเสริมธาตุเหล็กแก่เด็กที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กตามคำแนะนำที่ยึดถือกันมานาน พบว่าการเสริมทำให้มีธาตุเหล็กตกค้างอยู่ในทางเดินอาหารประมาณ 80% ของธาตุเหล็กที่ให้ ธาตุเหล็กที่ตกค้างอยู่ส่งเสริมการเจริญเติบโตของแบคทีเรียก่อโรคมมากกว่าแบคทีเรียที่มีประโยชน์ ทำให้ทางเดินอาหารของเด็กอักเสบและเกิดอาการท้องเสียเสนอให้ลดขนาดการเสริมธาตุเหล็กลง

Stoffel และคณะได้ศึกษาผลการดูดซึมธาตุเหล็กโดยใช้ธาตุเหล็กกัมมันตภาพรังสีและการตรวจวัดค่าความเข้มข้นของ hepcidin ซึ่งเป็นสารยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กที่ร่างกายสร้างขึ้น ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับยาเสริมธาตุเหล็กและมี serum ferritin \leq 25 ng/mL แต่ไม่รวมผู้ที่มีภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรง (hemoglobin \leq 8 g/dL) และไม่รวมผู้ที่อยู่ในภาวะที่มีการอักเสบ (C-reactive protein \geq 5 mg/L) พบว่าการกินยาเม็ดธาตุเหล็ก 60 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็นเวลา 14 วันเมื่อเปรียบเทียบกับการกินยาเม็ดธาตุเหล็ก 60 มิลลิกรัมวันละครั้งแต่กินวันเว้นวันเป็นเวลา 28 วัน จะได้ปริมาณธาตุเหล็กที่ถูกดูดซึมรวมน้อยกว่าและความเข้มข้นของ hepcidin สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้การให้แบบวันเว้นวันจะมีการดูดซึมที่ดีกว่า แต่ก็ดูดซึมธาตุเหล็กได้รวมทั้งหมดเพียง 21.8% (13.7-34.6) ของที่ได้รับ

ข้อควรปฏิบัติสำหรับการใช้ยาเสริมธาตุเหล็ก

ไม่ควรเสริมธาตุเหล็กในขนาดสูงเกินกว่าที่ร่างกายจะดูดซึมอันจะทำให้มีธาตุเหล็กที่ไม่ถูกดูดซึมค้างอยู่ในลำไส้ เพราะธาตุเหล็กสามารถส่งเสริมขบวนการ oxidation บริเวณลำไส้ ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ลำไส้ได้อีกทั้งทำให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียก่อโรคมมากกว่าแบคทีเรียที่มีประโยชน์ ข้อควรปฏิบัติสำหรับการใช้ยาเสริมธาตุเหล็กมีดังนี้

1. ในคนปกติทั่วไปที่ไม่ได้มีภาวะขาดธาตุเหล็ก ไม่จำเป็นต้องได้รับธาตุเหล็กเสริม เนื่องจากการได้รับจากอาหารก็เพียงพอแล้ว ในกรณีมีความเสี่ยงเช่นในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง ได้แก่ เลือดสัตว์ ผักใบเขียวเข้ม ถั่วเมล็ดแห้ง เป็นต้นให้มากขึ้น

2. ในผู้ที่มี ferritin ต่ำ (≤ 30 ng/mL) แต่ยังไม่มีความโลหิตจางซึ่งมักพบในผู้ที่บริจาคเลือด หรือผลการตรวจเลือดบ่งบอกถึงภาวะโลหิตจางแต่ไม่มีอาการ เช่น อ่อนเพลีย หน้ามืด ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงและควรได้รับยาเสริมธาตุเหล็กในขนาดธาตุเหล็กเท่ากับค่า RDA คือ 10 - 17 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากยังไม่มีอาการเป็นเรื้อรัง

3. ในผู้ที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กและมีอาการแล้ว ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงและควรได้รับยาเสริมธาตุเหล็กในขนาดธาตุเหล็กสูงกว่าค่า RDA แต่ไม่ควรสูงกว่าค่า Tolerable upper intake levels หรือค่าที่เริ่มส่งผลเสียต่อร่างกายในคนปกติคือ 40-45 มิลลิกรัมต่อวัน

3.1. หากมีภาวะโลหิตจางที่ไม่รุนแรง แนะนำให้ได้รับยาเสริมธาตุเหล็กในขนาดประมาณ 2 เท่าของ RDA ซึ่งเท่ากับธาตุเหล็ก 20-34 มิลลิกรัมต่อวันจนกว่าจะไม่มีอาการ เมื่อไม่มีอาการแล้ว แนะนำให้ลดขนาดลงเป็น 1.5 เท่าของ RDA ซึ่งเท่ากับธาตุเหล็ก 15-25 มิลลิกรัมต่อวันจนไม่มีภาวะโลหิตจาง ตรวจดูค่า ferritin หากยังต่ำอยู่ ก็ควรได้รับยาเสริมธาตุเหล็กในขนาดธาตุเหล็กเท่ากับค่า RDA คือ 10-17 มิลลิกรัมต่อวันต่อไปจนกว่าค่า ferritin ในเลือดอยู่ที่ 100 - 150 ng/mL และมีพฤติกรรมการสุขภาพที่ดี

3.2. หากมีภาวะโลหิตจางในระดับรุนแรง ควรพิจารณาวิธีอื่นที่จะให้ผลเร็วกว่าร่วมด้วย

4. ในกรณีมีภาวะอักเสบ/ติดเชื้ออยู่ ควรลดขนาดการเสริมธาตุเหล็กลงเพราะร่างกายจะลดการสร้างเม็ดเลือดแดงจึงลดการดูดซึมธาตุเหล็กลง

5. ควรสร้างสภาวะที่เอื้อต่อการดูดซึมเพื่อลดปริมาณธาตุเหล็กตกค้างในทางเดินอาหารเพราะไม่ถูกดูดซึม ควรรับประทานอาหารเสริมธาตุเหล็กขณะท้องว่าง เพราะอาหารจะลดการดูดซึมของธาตุเหล็ก สารอาหารเกลือแร่ที่มีประจุ $2+$ ได้แก่ แคลเซียม แมกนีเซียม สังกะสี ทองแดง เป็นต้น ล้วนอาศัย DMT1 ในการดูดซึมเช่นเดียวกับธาตุเหล็ก จึงทำให้การดูดซึมน้อยลงทั้งธาตุเหล็กและเกลือแร่ที่มีประจุ $2+$ เหล่านี้ อย่างไรก็ตามหากเกิดอาการระคายเคืองกระเพาะอาหาร อาจให้พร้อมอาหารเพื่อลดอาการได้ หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาเสริมธาตุเหล็กที่ระคายเคืองน้อยกว่า การให้พร้อมวิตามินซีจะช่วยเพิ่มการดูดซึม ในส่วนการให้ในรูปแบบน้ำ แนะนำให้ผสมกับน้ำผลไม้ที่มีฤทธิ์เป็นกรด จะช่วยเพิ่มการดูดซึม หลีกเลี่ยงการดื่มน้ำชา กาแฟ ในเวลาใกล้เคียงกับยาเสริมธาตุเหล็ก เพราะจะไปลดการดูดซึมธาตุเหล็ก

6. หากพบผลข้างเคียงที่เชื่อได้ว่ามาจากธาตุเหล็กที่ตกค้าง เช่น ออาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง การขับถ่ายผิดปกติ อุจจาระดำ เป็นต้น ควรพิจารณาปรับขนาดยา

7. ควรระวังการเสริมธาตุเหล็กในผู้ที่มีโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร, โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel syndrome ; IBS), โรคลำไส้อุดตัน, โรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer), ภาวะ G6PD deficiency และ thalassemia

8. ในการเสริมธาตุเหล็ก ควรคำนึงถึงภาวะขาดสารอาหารอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารอาหารที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดที่มักพบการขาด ได้แก่ กรดโฟลิก สังกะสี ร่วมด้วย การให้ยาเสริมธาตุเหล็กในขนาดสูงวันละ 3 ครั้งแบบที่นิยมกันแต่เดิมมักทำให้มีอาการระคายเคือง ผู้ป่วยจึงมักจะรับประทานหลังอาหารทันทีเพื่อ

ลดการระคายเคือง ซึ่งมีผลทำให้การดูดซึมสังกะสีจากอาหารลดลง ซึ่งสังกะสีเป็นสารอาหารที่จำเป็นในการแบ่งเซลล์ เมื่อร่างกายมีสังกะสีลดลง จึงส่งผลให้การสร้างเม็ดเลือดแดงเป็นไปได้ยาก เมื่อมีการสร้างเม็ดเลือดแดงน้อย ร่างกายย่อมจะดูดซึมธาตุเหล็กน้อยลงด้วย การให้ยาเกินเสริมธาตุเหล็กในขนาดสูงวันละ 3 ครั้งแบบที่นิยมกันแต่เดิมจึงให้ผลการรักษาน้อย

สรุป

ยาเกินเสริมธาตุเหล็กก่อให้เกิดผลเสียต่อทางเดินอาหารได้ จึงไม่ควรประมาทในการใช้ ในกรณีของผู้ที่มีความเสี่ยงเท่านั้น เช่นในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง ได้แก่ เนื้อสัตว์ ผักใบเขียวเข้ม ถั่วเมล็ดแห้ง เป็นต้นให้มากขึ้นก็อาจจะเพียงพอ ในกรณีไม่เพียงพอหรือมีภาวะขาดธาตุเหล็กชัดเจน ควรใช้ในขนาดต่ำเท่าที่จำเป็น ไม่ควรใช้ในขนาดสูงวันละ 3 ครั้งแบบที่นิยมกันแต่เดิม จากการศึกษาด้านการดูดซึม ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเกินเสริมธาตุเหล็ก พบว่า การเสริมในขนาดต่ำจะให้ประสิทธิภาพใกล้เคียงแต่ปลอดภัยกว่าการเสริมในขนาดสูง ในผู้ที่มีภาวะธาตุเหล็กต่ำ แต่ยังไม่มีการของภาวะโลหิตจาง ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงและควรได้รับยาเกินเสริมธาตุเหล็กในขนาดธาตุเหล็กเท่ากับค่า RDA คือ 10-17 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ที่มีอาการของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กแล้วแต่ไม่รุนแรง ควรเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงและควรได้รับยาเกินเสริมธาตุเหล็กในขนาดธาตุเหล็ก 20-34 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณีมีภาวะอักเสบ/ติดเชื้ออยู่ ควรลดขนาดการเสริมธาตุเหล็กลงเพราะร่างกายจะลดการดูดซึมธาตุเหล็กลง ควรรับประทานยาเกินเสริมธาตุเหล็กขณะท้องว่างพร้อมวิตามินซีจะทำให้การดูดซึมของธาตุเหล็กเป็นไปได้ดี ไม่เหลือค้างในทางเดินอาหารอันจะส่งผลเสียเป็นผลข้างเคียงซึ่งได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง การขับถ่ายผิดปกติ อุจจาระดำ เป็นต้น หากพบผลข้างเคียงที่เชื่อได้ว่ามาจากธาตุเหล็กที่ตกค้างดังกล่าว ควรพิจารณาปรับขนาดยาลง นอกจากนี้ ควรคำนึงถึงภาวะขาดสารอาหารอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารอาหารที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดที่มักพบการขาด ได้แก่ กรดโฟลิก สังกะสี ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Ashmore JH, Lesko S, Miller PE, et al. (2013). Association of dietary and supplemental iron and colorectal cancer in a population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*, 22, 506-511.
- Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. (2018). Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *International Journal of Hematology*, 107, 16-30.
- Hurrell RF, Reddy M & Cook JD. (1999). Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.* 81, 289-295.
- Kaye P, Abdulla K, Wood J, et al. (2008). Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology*. 53(3), 311-317.
- Marianne Wessling-Resnick. Iron. (2014). In: *Modern nutrition in health and disease* (11th edition). Wolters Kluwer; P. 176-186.

- Paganini D, Zimmermann MB. (2017). The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106 (Suppl 6), 1688S-1693S.
- Pamela Mason. (2012). *Dietary supplements* (4th edition). England: Pharmaceutical Press; P. 276-281.
- Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S. (2005). Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *The American Journal of Medicine*.118(10), 1142-1147.
- Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, & Stanworth SJ. (2015). Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15, 269.
- Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. (2017). Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet Haematology*, 4, 524-533.
- Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. (2009). Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose–response trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 63, 183–190.