



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationales)

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophil) เป็นเม็ดเลือดที่มีความสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ปัญหาความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิดนี้มีตั้งแต่ความผิดปกติด้านปริมาณหรือความสามารถในการทำงานไปจนถึงการแบ่งตัวผิดปกติถึงกลายเป็นมะเร็งในที่สุด[1] การศึกษากลไกการพัฒนาของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและกลไกการเกิดโรคนำมาสู่ความเข้าใจในการรักษาปัจจุบัน

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) เกิดได้จากหลายสาเหตุ ในที่นี้หมายถึงภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเพียงอย่างเดียวโดยที่ไม่พบร่วมกับความผิดปกติของเม็ดเลือดชนิดอื่น (Isolated neutropenia) หรือเป็นความผิดปกติหลักที่พบ ส่วนใหญ่มักเกิดจากยาโดยเฉพาะในกลุ่มเคมีบำบัดหรือจากการติดเชื้อบางอย่าง[2] ถ้าเป็นภาวะจากปัจจัยภายในของผู้ป่วยเอง มักเป็นในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิดนี้มาแต่กำเนิด ซึ่งมักรุนแรงและมีอาการมาตั้งแต่เล็ก

ในเวชปฏิบัติมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งซึ่งมีเม็ดเลือดขาวต่ำหรือค่อนข้างต่ำอยู่โดยไม่ทราบสาเหตุ และมักไม่มีอาการ (Chronic idiopathic neutropenia) อาจพบจากการตรวจสุขภาพหรือจากการตรวจเลือดเพื่อสาเหตุอื่น ไม่ได้ตรวจด้วยอาการที่สงสัยภาวะโรคเลือดหรือเม็ดเลือดขาวต่ำโดยตรง เช่น ไข้ หรือการติดเชื้อ แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีจำนวนไม่มากแต่การตรวจพบโดยบังเอิญเช่นนี้ (Incidental finding) เป็นปัญหาในการตัดสินใจไม่ว่าจะเป็นการบอกผู้ป่วยว่าเป็นโรคหรือไม่ เนื่องจากไม่มีคำแนะนำของประชากรไทยในการวินิจฉัยว่าเม็ดเลือดขาวจำนวนนี้ต่ำผิดปกติ ไม่มีแนวทางชัดเจนในการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุต่อ และมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะอธิบายการดำเนินโรคแก่ผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในการยืนยันว่าภาวะนี้จะกลายเป็นภาวะที่มีการแบ่งตัวของเม็ดเลือดผิดปกติ (Myelodysplastic syndrome, MDS) หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือไม่ (Leukemia) การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำกัดเมื่อเทียบกับเม็ดเลือดแดงหรือเกร็ดเลือดเนื่องจากทำได้ยากกว่ามากทั้งในจำนวนรายของผู้ป่วยหรือขั้นตอนในการแยกเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลออกมาศึกษา[1] โดยเฉพาะในประเทศไทยไม่เคยมีการศึกษาเช่นนี้มาก่อน

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia จะมาด้วย 2 อาการหลัก กลุ่มที่เป็นปัญหาและต้องการศึกษาคือกลุ่มที่มาด้วยไม่สังเกตว่าตนเองมีอาการผิดปกติใดแต่ตรวจเลือดพบ โดยเฉพาะ

จากการตรวจสุขภาพหรือจากส่วนน้อยคือไปตรวจด้วยโรคอื่นแต่พบผลเลือดผิดปกติก่อนถูกส่งมาปรึกษาโลหิตแพทย์หรืออายุรแพทย์ ตำราหรืองานวิจัยทั่วไปอาจเรียกเป็นภาวะนี้ว่า asymptomatic neutropenia, incidental neutropenia, silent neutropenia, benign neutropenia ซึ่งเมื่อตรวจต่อไปส่วนหนึ่งก็อาจพบโรคที่เป็นสาเหตุซ่อนอยู่และอีกส่วนหนึ่งไม่พบสาเหตุชัดเจนของการเกิดโรค (Idiopathic neutropenia) จะแตกต่างกับอีกกลุ่มที่ทราบสาเหตุโรคชัดเจน คือ กลุ่มที่ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลได้ (Hypoplastic neutropoiesis) ซึ่งมักมาด้วยกลุ่มอาการไขกระดูกล้มเหลวชัดเจน (Bone marrow failure syndrome) ไม่ว่าจะ เป็น อาการใช้ติดเชื้อซีดอ่อนเพลีย หรือเกิดเลือดต่ำเลือดออกผิดปกติ กลุ่มหลังนี้จะไม่มาด้วยการตรวจเลือดพบเพียงลำพัง กลุ่มตัวอย่างที่สนใจในที่นี้ คือ กลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีอาการที่ทำให้ทราบมาก่อน (asymptomatic neutropenia) แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้อาจไม่ใช่เป็น true asymptomatic เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยส่วนน้อยมาก (1.9%) อาจมีอาการจากภาวะ neutropenia ได้ แต่อาการมักเล็กน้อยมากจนผู้ป่วยอาจไม่รู้สึกละ เช่น chronic gingivitis, periodontitis จนนับว่าเรียกว่าไม่มีอาการได้ [3] ในที่นี้ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการ (asymptomatic neutropenia) มีความหมายถึง กลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีอาการที่ทำให้ทราบมาก่อนเช่นกัน

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อหาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในประชากรไทยโดยรวมก่อน โดยทำตามสถานการณ์จริงในทางปฏิบัติที่มักเป็นการพบจากการตรวจเลือดว่าในประชากรศึกษาจะสามารถพบผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ผู้นั้นไม่ทราบมาก่อนเป็นเท่าใด ผู้ป่วยอาจมีโรคประจำตัวอื่นที่ทำให้ตรวจเลือดพบได้แต่ยังไม่มีอาการที่ทำให้ทราบว่าเม็ดเลือดขาวต่ำ จากนั้นจึงนำมาแยกเป็นกลุ่มที่มีสาเหตุที่สามารถอธิบายได้และกลุ่มที่เป็น chronic idiopathic neutropenia จริงเพื่อนำมาศึกษาต่อหาสาเหตุในระดับกลไกการเกิดโรคและติดตามอาการในระยะยาวต่อไป

## 1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทยมีค่าเท่าใด

คำถามรอง (Secondary research question)

สาเหตุเบื้องต้นที่อธิบายได้หรือปัจจัยเสี่ยงในประชากรไทยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการมีอะไรบ้างและมากน้อยเพียงไร

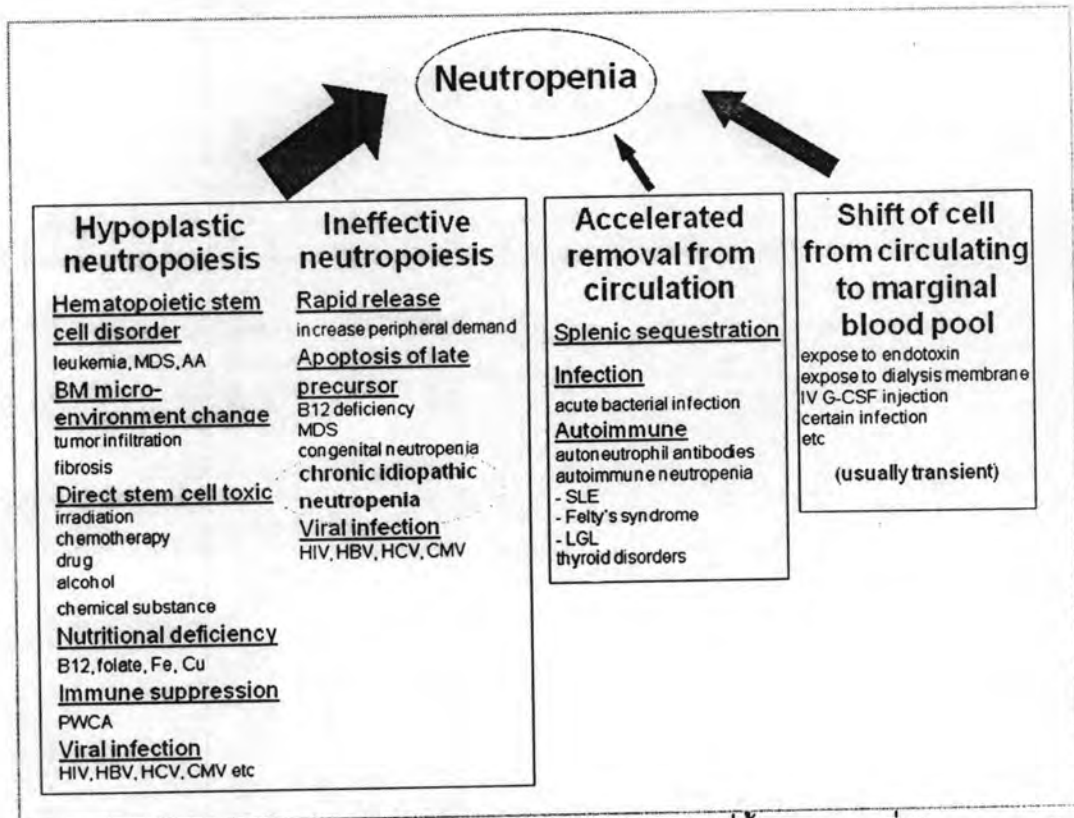
### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อหาความชุกภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทย
2. เพื่อหาสาเหตุเบื้องต้นที่อธิบายได้หรือปัจจัยเสี่ยงในประชากรไทยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการมีอะไรบ้างและมากน้อยเพียงไร
3. เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาต่อยอดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทยต่อไป

### 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ไม่มี (เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา)

### 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)[1-6]



รูปที่ 1 Conceptual framework (Congenital neutropeniaในที่นี้รวมสาเหตุที่เป็น congenital syndromes ทั้งหมดรวมถึง cyclic neutropenia; MDS myelodysplastic syndrome; AA aplastic anemia; PWCA pure white cell aplasia; LGL large granular lymphocytic leukemia)

### 1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Brief methodology)

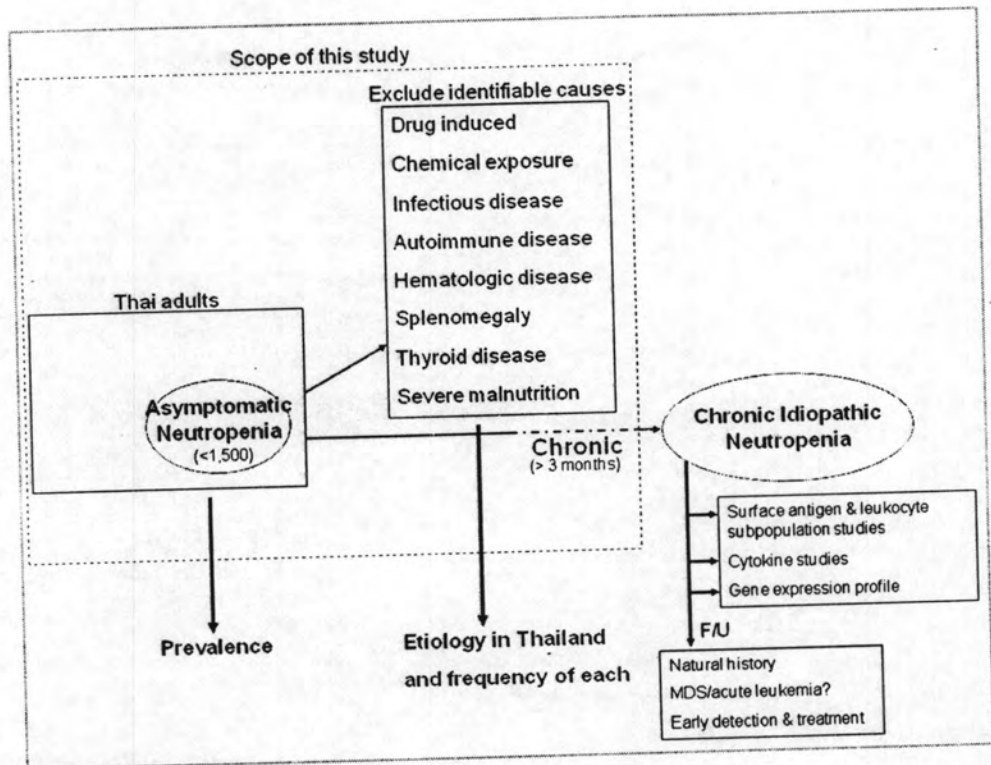
เป็นการศึกษาแบบ Cross sectional โดยการตรวจเลือดจากกลุ่มตัวอย่างที่มีความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการเป็นเท่าไร และหาสาเหตุเบื้องต้นว่าพบมีภาวะหรือปัจจัยเสี่ยงที่ทราบความสัมพันธ์กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้บ้าง

### 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

1. การตรวจคัดกรองหาภาวะผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ อาจทำให้พบโรคเร็วขึ้นและทำให้กลุ่มตัวอย่างถูกจัดไว้เป็นผู้ป่วย อาจเกิดปัญหาต่อสิทธิทางสังคมบางอย่าง เช่น การประกัน หรือมีผลต่อจิตใจวิตกกังวล
  - แนวทางแก้ไข: ชี้แจงให้ทราบถึงข้อดีข้อเสียในการตรวจคัดกรองและการพบความผิดปกติตั้งแต่ในระยะยังไม่มีอาการ มีเอกสารให้อ่านประกอบการให้ความยินยอม ข้อมูลทุกอย่างของผู้ป่วยจะถูกรักษาเป็นความลับ มีเฉพาะทีมวิจัยที่สามารถเข้าถึงได้ จะถูกเปิดเผยต่อเมื่อผู้ป่วยต้องการหรือมีผลต่อการรักษาทางการแพทย์โดยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยก่อน การนำผลการศึกษาไปใช้จะรายงานเพียงผลเลือดและข้อมูลพื้นฐานโดยไม่เปิดเผยชื่อหรือทำให้ทราบถึงตัวบุคคลได้
2. การเจาะเลือดตรวจ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นคือ เจ็บ, อาจเส้นเลือดแตกหรือติดเชื้อจากบริเวณแผลได้
  - แนวทางแก้ไข เจาะเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน และเฝ้าระวังปัญหาให้พบได้เร็วที่สุด และรีบแก้ไขถ้าเกิด
3. มีการเก็บตัวอย่างเลือด (serum, ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ของเซลล์) ไว้เพื่อตรวจในโอกาสต่อไป
  - แนวทางแก้ไข: ชี้แจงรายละเอียดให้ทราบว่ามีการเก็บserumไว้และจะตรวจอะไรบ้าง หากต้องมีการตรวจเพิ่มจากที่เคยให้ความยินยอมไว้เดิมต้องขออนุญาตผู้ป่วยใหม่ ไม่มีการเก็บผลิตภัณฑ์ของเซลล์หรือสารพันธุกรรมไว้ หากจะมีการศึกษาเพิ่มจะขอความยินยอมใหม่อีกครั้ง

1.8 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้มีเพื่อหาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ไม่มีอาการในประชากรไทย การหาค่ามาตรฐานเพื่อใช้เป็นจุดตัดของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และสาเหตุโดยละเอียดของภาวะนิวโทรฟิลต่ำอยู่นอกขอบเขตของการศึกษานี้



รูปที่ 2 ขอบเขตการวิจัย