



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophil) เป็นชนิดของเม็ดเลือดขาวที่มีปริมาณมากที่สุด หน้าที่หลักของนิวโทรฟิลได้แก่วิธีการทำลายเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมด้วยวิธี phagocytosis หรือการจับกิน การที่มีปริมาณของเม็ดเลือดขาวชนิดนี้น้อยลงหรือทำงานผิดปกติจึงมีผลสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยติดเชื้อได้ง่ายขึ้นหรือรุนแรงขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล คือ อายุ เพศ กิจกรรมประจำวัน เชื้อชาติ และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม [7, 8] เด็กจนถึงอายุ 10 ปีมีปริมาณเม็ดเลือดขาวโดยเฉลี่ยสูงกว่าผู้ใหญ่ ผู้หญิงมีปริมาณเม็ดเลือดขาวโดยเฉลี่ยสูงกว่าผู้ชาย ผู้ที่มีเชื้อชาติมาจากชาวผิวดำมีเม็ดเลือดขาวโดยเฉลี่ยต่ำกว่าชาวผิวขาว ปัจจัยอื่น เช่น ความเครียด (stress), การสูบบุหรี่ การตั้งครรภ์ ทำให้เม็ดเลือดขาวสูงขึ้น นอกจากนั้นระดับของเม็ดเลือดขาวยังมีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาของวัน (diurnal variation) ดังนั้นจึงทำให้การหาค่าคงที่ของเม็ดเลือดขาวทำได้ยาก ค่าปกติจึงแตกต่างกันไปตามกลุ่มปัจจัยเหล่านี้

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia)

คำจำกัดความ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) หมายถึง ภาวะที่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 2 เท่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยประชากร (< 2 standard deviation (SD) of population mean) [2, 8] โดยค่า ANC สามารถหาได้จากค่า white blood cell count x neutrophil percentage สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 10 ปี neutropenia หมายถึง มีค่า $ANC < 1.8 \times 10^9/L$ ($1,800/\mu l$) ในชาวผิวขาว (Caucasians) หรือ $< 1.4 \times 10^9/L$ ($1,400/\mu l$) ในชาวผิวดำ (African descents) [1, 9-13] สำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนจนถึง 10 ปีใช้ค่า $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ ($1,500/\mu l$) [2] โดยไม่มีคำจำกัดความเฉพาะของแต่ละเชื้อชาติ

ข้อน่าสังเกต คือ มีอย่างน้อย 3 การศึกษารายงานว่าค่า ANC ในประชากรมีการกระจายไม่เป็นปกติ โดยของ Hsieh MM และคณะ [14] ($n = 25,222$ คน), Grann VR และคณะ [15] ($n = 261$ คน) พบมีการกระจายแบบเบ้ขวา (skew to the right) และ Bain B และคณะ [16] รายงานว่าต้องทำให้ค่า ANC เป็นค่า logarithm จึงจะมีการแจกแจงเป็นปกติ แสดงว่าการใช้คำจำกัดความว่า

Neutropenia หมายถึง ANC ต่ำกว่า 2 SD ของค่าเฉลี่ยประชากรถือเป็นค่าผิดปกติอาจไม่เหมาะสมนำมาใช้ในการนำมาใช้ในข้อมูลที่มีการแจกแจงเบี่ยงเบนไปทางค่ามากเช่นนี้

เนื่องจากมีความยุ่งยากในการแบ่งตามกลุ่มอายุและชนชาติ ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทราบค่าเฉลี่ยและค่า SD ที่แท้จริง หลายครั้งในทางปฏิบัติจึงถือค่า ANC $1.5 \times 10^9/L$ เป็นค่า lower normal limit ของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลทั้งในเด็กและผู้ใหญ่[8] ซึ่งการแบ่งแบบนี้สัมพันธ์กับอาการทางคลินิกหรือโอกาสการติดเชื้อมากกว่า โดยแบ่งเป็น *mild neutropenia* คือ มี ANC $< 1.5 \times 10^9/L$, *moderate neutropenia* คือ มี ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ และ *severe neutropenia* คือ มี ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ จำนวน neutrophil ที่ต่ำมากสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่มากขึ้น แต่มีปัจจัยอื่นๆเข้ามาเกี่ยวข้องด้วยโดยยังมีปริมาณต่ำ เป็นโดยเฉียบพลันและเป็นระยะเวลานาน มีโอกาสติดเชื้อสูงกว่าผู้ที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงกว่า เป็นมาโดยเรื้อรัง หรือเป็นแบบเฉียบพลันแต่ในช่วงเวลาสั้นๆ อย่างไรก็ตามสำหรับชาวผิวดำยังอาจต้องให้ค่าปกติต่ำกว่าเชื้อชาติอื่นเป็น ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ [8] จะเห็นว่าความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติก็ยังคงมีความสำคัญ นอกจากนั้นข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างอาการกับจำนวน ANC มาจากการศึกษาในภาวะ acute neutropenia เป็นส่วนใหญ่ ข้อมูลในการศึกษา chronic neutropenia มักอ้างอิงตัวเลขไปและมักไม่สัมพันธ์กับอาการจริง จึงยังไม่มีจุดตัดที่ดีที่สุดสำหรับภาวะที่ไม่เป็นโดยเฉียบพลันเช่นนี้ ทำให้มีความหลากหลายของค่าจำกัดความในการรายงานภาวะ neutropenia และการนำผลการศึกษาต่างๆมาวิเคราะห์ร่วมกันทำได้ยากขึ้น

ไม่พบรายงานค่ามาตรฐานของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในผู้ใหญ่ชาวไทยเป็นจำนวนโดยตรง(ANC) มีเพียงรายงานของปราณี ไกรลาศศิริและ นวพรรณ จารุรักษ์[17]ที่แสดงเป็นค่า 95% confidence interval ของ white blood cell count $3.6-9.8 \times 10^9/L$, percentage of neutrophil 36.4-68.9% (n=1,005 คน) และแสดงค่าเปรียบเทียบกับค่า reference range จากบริษัทผลิตเครื่อง automated CBC ที่ผลิตมาจากสหรัฐอเมริกาว่าไม่แตกต่างกัน

เมื่อเปรียบเทียบค่า ANC ของเชื้อชาติต่างๆ Bain B และคณะ[16]พบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลของสตรีชาวผิวขาว ชาวพื้นเมืองอเมริกา(Indian) และชาวเอเชียตะวันออก(Oreintal)($1.6-7.7$, $1.5-7.7$, $1.6-7.3 \times 10^9/L$ ตามลำดับ)(n=400 คน) แต่ชาวผิวดำมีจำนวนANCต่ำกว่าชัดเจน($1.1-5.2 \times 10^9/L$, $p<0.001$) ไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบกับชาวเอเชียหลังจากนี้

ความชุกของภาวะ neutropenia ในประชากรทั่วไปที่ไม่มีอาการ มีเพียงรายงานของHsieh MM และคณะ[14]ที่รายงานจากประชากรสหรัฐอเมริกาทุกกลุ่มอายุ(n = 25,222 คน) โดยใช้ค่า ANC cut point $< 1.5 \times 10^9/L$ ตามNational Cancer Instituteในการรายงานผลข้างเคียงจากการ

รักษา[18] พบว่ามีความชุกเท่ากับ 0.79% ในคนผิวขาว, 0.38% ในคนMexican American และ 4.47% ในชาวผิวดำ

Lima CS และคณะ[4]จากบราซิล รายงานผู้ใหญ่ที่อาการทั่วไปปกติแต่ตรวจเลือดแล้วพบ neutropenia ในสถาบันของตนว่าพบทั้งหมด 133 รายใน 6 ปีแต่ไม่ได้แสดงความชุกไว้ สาเหตุที่พบ เกิดจากการสัมผัสสารเคมี 16.5%, การติดเชื้อ 9.3%, โรคภูมิคุ้มกันต่อตนเอง 9.3%, โรคเลือด 9.3%, โรคไทรอยด์ 8.2%, เชื้อชาติ 7.2% และที่มากที่สุดคือ หาสาเหตุไม่พบ(chronic idiopathic neutropenia of adults) 34% (n=97 คน)

Papadaki HA และคณะ[19]รายงานความชุกของchronic idiopathic neutropenia ในประชากรเกาะ Crete ประเทศกรีซไว้เท่ากับ 6.8% โดยใช้ค่า cut point ที่ $ANC < 2.5 \times 10^9/L$, cumulative incidence ของผู้ที่มี neutropenia $ANC < 1.8 \times 10^9/L$ เท่ากับ 1.67 %, $ANC < 1.5 \times 10^9/L$ เท่ากับ 0.49 % มีกลุ่มตัวอย่างถูกตัดออก 23 คนจาก 817 คนเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อภาวะ neutropenia แต่ไม่ได้ตรวจเลือดว่ามี neutropenia จริงหรือไม่หรือรายงานความชุกของภาวะ neutropenia โดยรวมไว้

การศึกษาอื่นๆ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงลึกในแง่พยาธิสรีรวิทยาซึ่งอยู่นอกเหนือขอบเขตของการศึกษานี้ มีรายละเอียดของข้อมูลพื้นฐานเชิงระบาดวิทยาไม่มากโดยเฉพาะในคนไทยเอง จะเห็นได้ว่าค่า ANC ที่อาจนำมาใช้เทียบกับคนไทยได้ อาจเป็นค่า $< 1.8 \times 10^9/L$ ตามชาวผิวขาวหรือ $< 1.5 \times 10^9/L$ ที่เป็นค่ารวมทั้งหมดไม่แบ่งเพศหรือเชื้อชาติ การศึกษานี้เลือกใช้ค่า $< 1.5 \times 10^9/L$ เนื่องจากเป็นค่าที่ใช้ได้โดยรวมมากกว่าและเพื่อนำการศึกษานี้ไปเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นที่มีข้อมูลมากที่สุดได้ [14, 19] เมื่อดูตามความเป็นจริงในทางปฏิบัติไม่พบว่าชาวไทยที่มี ANC ระหว่าง $1.5-1.8 \times 10^9/L$ มีปัญหาหรืออาการผิดปกติแต่อย่างใด กลับอาจเป็นการ over diagnosis ถ้าใช้ค่า $ANC < 1.8 \times 10^9/L$

สาเหตุของ neutropenia โดยทั่วไปอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ เป็นโดยกำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลังซึ่งพบได้บ่อยกว่า โดยเฉพาะเกิดจากยา[1] หรืออาจแบ่งตามกลไกการเกิด ได้แก่ การสร้างได้ลดลง การถูกจำกัดออกจากกระแสเลือดเร็วขึ้น หรือมีการย้ายที่จากกระแสเลือดมาเกาะอยู่บริเวณผนังเส้นเลือด (รูปที่ 1 conceptual frame work) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างได้ลดลง แบ่งเป็นกลุ่มที่ตรวจไขกระดูกแล้วพบว่าจำนวนเซลล์ในไขกระดูกลดลงหรือการสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ (hypoplastic neutropoiesis) ซึ่งมักเป็นกลุ่มโรคทางโลหิตวิทยาเป็นหลัก กับกลุ่มที่พบว่าจำนวนเซลล์ในไขกระดูกปกติหรือเพิ่มขึ้นแต่ตัวเต็มวัยไม่สามารถออกไปยังกระแสเลือดได้เพียงพอ (ineffective neutropoiesis)

เมื่อพบผู้ป่วย neutropenia ยังคงต้องมองหาสาเหตุทั้งหมดก่อน จนมีหลักฐานยืนยันความเกี่ยวข้องร่วมกับทราบรูปแบบการดำเนินโรคชัดเจนจึงให้น้ำหนักการวินิจฉัยหรือสืบค้นไปทางใดทางหนึ่งมากขึ้น สรุปจากกลไกการเกิด neutropenia แล้วได้ภาวะที่ต้องนำมาวิเคราะห์ก่อน คือ ยาและสารพิษ การติดเชื้อ โรคทางโลหิตวิทยาที่มีพยาธิสภาพในไขกระดูก โรคภูมิคุ้มกันต่อตนเอง โรคไทรอยด์ การขาดสารอาหาร รวมถึงภาวะม้ามโตจากสาเหตุใดก็ตาม หากหาสาเหตุเหล่านี้ไม่พบแล้วติดตามไปผู้ป่วยยังคงมีเม็ดเลือดขาวต่ำคงที่จึงให้การวินิจฉัยเป็น chronic (idiopathic) neutropenia

— Chronic idiopathic neutropenia เป็น acquired condition ที่มักไม่มีอาการหรืออาการไม่มาก ในขณะที่ congenital neutropenia มักเป็นรุนแรงและมีการติดเชื้อแทรกซ้อนให้เห็นแต่เด็ก [3] ผู้ที่เป็น chronic idiopathic neutropenia จะมีภาวะ ineffective granulopoiesis คือ ไม่สามารถผลิต neutrophil ได้เหมาะสมกับจำนวนเม็ดเลือดที่ต่ำ ในขณะที่เมื่อดูในไขกระดูกจะพบมีปริมาณ granulocyte ปกติและยังพบพอบพบ granulocyte precursor ได้ไม่ถึงกับหายไปเหมือนกับ hypoplastic neutropenia จากสาเหตุอื่นๆ[1] มักพบในผู้หญิงมากกว่าและสัมพันธ์กับ HLA-DRB1*1302 haplotype[20] เกณฑ์ในการวินิจฉัย[3] ได้แก่

1. ANC < $1.8 \times 10^9/L$ ใน Caucasians หรือ < $1.5 \times 10^9/L$ ใน African descent เป็นเวลาดั้งแต่ 3 เดือน
2. ไม่มีอาการหรือผลตรวจทาง serology ที่แสดงถึงโรคที่สามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia
3. ไม่มีประวัติการได้รับสารรังสี สารเคมี หรือ ulya ที่ทำให้เกิด neutropenia
4. ผล cytogenetic study จากไขกระดูกปกติ
5. ผล serum anti-neutrophil antibody ปกติ โดยต้องเป็นลบด้วยการตรวจอย่างน้อย 2 วิธี เช่น โดย granulocyte agglutination test(GAT) และ granulocyte immunofluorescence test(GIFT) เพื่อแยกภาวะ primary autoimmune neutropenia

— Primary autoimmune neutropenia พบในเด็ก เป็นส่วนใหญ่ เม็ดเลือดขาวมักต่ำปานกลางถึงมากแต่อาการไม่รุนแรง สามารถหายเองได้ พบยากมากในผู้ใหญ่ ถ้าพบก็มักไม่มีอาการหรืออาการน้อยมากแต่จะเป็นเรื้อรังและไม่หายเอง[5] ไม่ค่อยพบมีการติดเชื้อแทรกซ้อนเนื่องจากไขกระดูกยังคงสามารถสร้าง neutrophil ได้ปกติ เมื่อตรวจจะพบเป็น normocellular หรือ hypercellular ผู้ป่วยส่วนน้อยที่พบมีการติดเชื้อได้ สัมพันธ์กับการมี autoantibody ต่อ neutrophil specific antigen บน immature granulocyte precursor หรือมีการทำงานของ neutrophil

ผิดปกติจากผลของ autoantibody ที่อยู่บนผิว neutrophil ผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกรายจะต้องมี autoantibody ต่อ specific neutrophil antigen ต่างกับผู้ป่วย chronic idiopathic neutropenia ที่จะต้องไม่พบ อย่างไรก็ตามพบว่าการพยายามรักษา antibody ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ผลการรักษาหรือไม่รักษาไม่แตกต่างกัน[21] รวมทั้งตรวจยาก ทำให้หลายการศึกษาไม่แยกกลุ่ม autoimmune neutropenia ออกจาก CIN เมื่อไม่สามารถส่งตรวจได้เนื่องจากเห็นว่าการดำเนินโรคไม่แตกต่างกัน[22] เป็นไปได้ว่าผลการศึกษาบางอย่าง โดยเฉพาะอัตราการติดเชื้อ ออกมามีความหลากหลายกว่าที่ตั้งสมมติฐานไว้เกิดจากเกณฑ์ในการวินิจฉัยนี้ เพราะโดยแนวโน้ม autoimmune neutropenia มักมี ANC ค่อนข้างมากกว่าในขณะที่ CIN มักอยู่ในระดับต่ำเพียงเล็กน้อย

— Chronic cyclic neutropenia เป็น congenital neutropenia ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมอย่าง autosomal dominant[23] มีลักษณะคือ จำนวน neutrophil จะขึ้นลงทุกประมาณ 3 สัปดาห์ ในระหว่างที่เม็ดเลือดขาวต่ำผู้ป่วยก็จะมีอาการอ่อนเพลียและมีอาการติดเชื้อได้ เช่น ไข้ เป็นแผลในกระพุ้งแก้มหรือลิ้น ต่อม้ำเหลืองที่คอโต พบมีการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อด้านล่างหรือมีเหงือกอักเสบได้บ่อยเช่นกันเหมือนกับกลุ่มที่เป็น chronic severe neutropenia ทั้งหมด แต่ไม่ค่อยรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต[1] เป็นภาวะที่ต้องนำมาวินิจฉัยแยกโรคกับ chronic neutropenia อื่นๆด้วยเสมอ เนื่องจากการดำเนินโรคต่างกัน ในขณะที่ severe congenital neutropenia มีเม็ดเลือดขาวต่ำตลอดและกลายเป็น MDS/AML ได้ cyclic neutropenia ไม่สัมพันธ์กับ leukemic transformation ส่วนเมื่อเทียบกับผู้ที่เป็น acquired neutropenia ก็ยังมีช่วงที่เม็ดเลือดขาวกลับเป็นปกติ แต่ช่วงที่เม็ดเลือดขาวต่ำจะมีอาการมากกว่า มีโอกาสต้องรับการรักษามากกว่า