

การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ  
โดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทย



นางสาว ปณิสนิ ลวสุต

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2552  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE PREVALENCE AND ETIOLOGY OF ASYMPTOMATIC NEUTROPENIA  
IN THAI POPULATION

MISS PANISINEE LAWASUT

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

521888



ปณิสนี้ ลวสุต: การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทย (THE PREVALENCE AND ETIOLOGY OF ASYMPTOMATIC NEUTROPENIA IN THAI POPULATION) อ.ที่ปริกษาวิทยาพนธ์หลัก: ผศ.นพ. ธัญญพงษ์ ณ นคร, อ.ที่ปริกษาวิทยาพนธ์หลัก ร่วม: รศ.นพ. พลภัทร โจนันนครินทร์. 55 หน้า.

ที่มา เนื่องจากการตรวจ automated complete blood count เป็นการตรวจที่ทำกันเป็นประจำรวมถึงในการตรวจสุขภาพ ด้วยการตรวจนี้ทำให้มีกลุ่มคนจำนวนหนึ่งพบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำหรือค่อนข้างต่ำโดยที่ไม่มีอาการใดได้ โดยบังเอิญ การพบนี้เป็นปัญหาในทางปฏิบัติเนื่องจากไม่มีค่าปกติที่เป็นที่ยอมรับชัดเจน ไม่มีแนวทางในการสืบค้นหาเหตุที่อาจเป็นไปได้ ดังนั้นจึงทำการศึกษาในชุมชนเพื่อหาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการ และปัจจัยเสี่ยงเบื้องต้นที่สามารถอธิบายได้ในประชากรไทยก่อน เพื่อเป็นแนวทางในการสืบค้นและทำการศึกษาค้นคว้าต่อไป

วิธีการศึกษา ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากประชากรไทยที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและจังหวัดใกล้เคียงรวม 4 จังหวัด ให้กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ให้ประวัติเองด้วยการตอบแบบสอบถามและมีบุคลากรทางการแพทย์ตรวจสอบซ้ำ ใช้ค่า absolute neutrophil count (ANC)  $<1.5 \times 10^9/L$  เป็นขอบล่างของค่าปกติเพื่อบอกว่ามีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)ตามที่มีการใช้โดยไม่แบ่งตามเชื้อชาติ กลุ่มตัวอย่างที่พบมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจะถูกทบทวนประวัติทางการแพทย์และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่สามารถเป็นสาเหตุได้

ผลการศึกษา รวบรวมกลุ่มตัวอย่างได้ทั้งสิ้น 7,228 ราย เป็นชาย 2,685 รายและหญิง 4,543 ราย อายุระหว่าง 18-99 ปี(ค่ากลาง 49.0 ปี) การกระจายของเม็ดเลือดขาวทั้ง white blood cell count(WBC) และ ANC เป็นแบบเบ้ขวา มีค่ากลางเท่ากับ  $7.33 \times 10^9/L$  ( $Q_1-Q_3$  6.17-8.71) และ  $3.95 \times 10^9/L$  ( $Q_1-Q_3$  3.16-4.90) ตามลำดับ พบกลุ่มตัวอย่าง 31 ราย มี neutropenia (0.43%, 95% CI 0.29-0.56) แยกเป็นความชุกในเพศชาย 0.26% (95% CI 0.07-0.44) และในเพศหญิง 0.52% (95% CI 0.31-0.72) ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้แก่ ได้รับยาที่ทำให้เกิด neutropenia ได้ 3 ราย(เคมีบำบัด 2 ราย, Peginterferon/Ribavirin 1 ราย), chronic active hepatitis 5 ราย, โรคไทรอยด์ 4 ราย (hyperthyroidism 1 ราย, hypothyroid 3 ราย), Rheumatoid arthritis 1 ราย และ ทูบโรซันการ 2 ราย ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอื่นที่ตรวจพบได้แก่ serum ferritin ต่ำ 6 ราย, ANA positive 4 ราย และ rheumatoid factor positive 1 ราย ไม่พบผู้ป่วยรายใดมี anti-HIV positive ผู้ป่วยอย่างน้อยอีก 9 รายยังคงไม่พบปัจจัยเสี่ยง ประวัติปัจจัยเสี่ยงเดียวที่สัมพันธ์กับภาวะ neutropenia คือ การเป็นโรคมะเร็งที่นับรวมผู้ได้รับยาเคมีบำบัดมาด้วย odd ratio 16.54 (95%CI 4.69-58.29) ถ้าตัดผู้ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดออกแล้วไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดมีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia อย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการศึกษา ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทยเท่ากับ 0.43% (95% CI 0.29-0.56) ในเพศชาย 0.26% (95% CI 0.07-0.44) และในเพศหญิง 0.52% (95% CI 0.31-0.72) ผู้ป่วยประมาณ 2 ใน 3 สามารถพบปัจจัยเสี่ยงได้ ควรทำการศึกษาต่อไปเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นกับการเกิดโรค

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต .....*วิภาดา ลวสุต*.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยาพนธ์หลัก.....  
 ปีการศึกษา ...2552 .....ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยาพนธ์ร่วม .....

## 5174787030: MAJOR MEDICINE (HEMATOLOGY)

KEYWORDS: NEUTROPENIA / MYELODYSPLASIA / LEUKEMIA

PANISINEE LAWASUT: THE PREVALENCE AND ETIOLOGY OF ASYMPTOMATIC NEUTROPENIA IN THAI POPULATION. THESIS ADVISOR: ASST.PROF. THANYAPHONG NA NAKORN, M.D., THESIS COADVISOR: ASSOC.PROF. PONLAPAT ROJNUCKARIN, M.D., 55 pp.

Background The automated complete blood cell count is generally used, including in routine health checkups. With this screening, cases with low or borderline white blood cells count(WBC) without any symptoms are occasionally detected. These are problematic because there is no well-defined cutoff point of neutropenia for Thais. In addition, the risk factors that should be investigated remain unknown. Therefore, we conducted a community-based study to determine the prevalence and the preliminary etiologies of asymptomatic neutropenia in Thai population.

Methods Blood specimens and medical personnel-assisted self-report questionnaires were collected from the population in Bangkok and 4 surrounding provinces. Neutropenic cases were those with absolute neutrophil count (ANC) < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l as used without ethnic determination. Reviewed of medical histories and laboratory tests to elucidate the risk factors of neutropenic cases were performed.

Results There were a total of 7,228 subjects, 2,685 males and 4,543 females from the age of 18-99 years (median 49.0). The WBC and ANC distribution was skewed to the right. The median WBC and ANC were 7.33 x 10<sup>9</sup>/L (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> 6.17-8.71) and 3.95 x 10<sup>9</sup>/L (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> 3.16-4.90), respectively. Thirty one of participants had neutropenia (0.43%, 95% CI 0.29-0.56). The prevalence for each sex was 0.26% (95% CI 0.07-0.44) in males and 0.52% (95% CI 0.31-0.72) in females. The risk factors found were medications (n=3, 2 from chemotherapy, 1 from Peginterferon/Ribavirin), chronic active hepatitis (n=5), thyroid disorders (n=4, hyperthyroidism 1, hypothyroid 3), rheumatoid arthritis (n=1) and malnutrition (n=2). The other abnormal laboratory findings were low serum ferritin in 6 cases, ANA positive in 4 cases and rheumatoid factor positive in 1 case. No anti-HIV positive case found. The risk factors were still cannot be established in at least 9 of cases. The only risk factor from history that associated with neutropenia is cancers, odd ratio 16.54 (95%CI 4.69-58.29). But if neutropenic cases from chemotherapy were excluded, there was no significant risk factor found.

Conclusion The prevalence of asymptomatic neutropenia in Thai population was 0.43% (95% CI 0.29-0.56), 0.26% (95% CI 0.07-0.44) in males and 0.52% (95% CI 0.31-0.72) in females. Around two third of cases had possible risk factors. Additional studies for the association of the risk factors and the causes of diseases need to be explored

Department: .....Medicine..... Student's Signature *Shirar ๒๒๑๗*  
Field of Study: .....Medicine..... Advisor's Signature *[Signature]*  
Academic Year: ....2009 ..... Co-advisor's Signature *[Signature]*



## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้ในงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย  
คณาจารย์สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.นพ. ธีัญญพงษ์	ณ นคร	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
รศ.นพ. พลภัทร	โรจน์นครินทร์	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
ศ.นพ. ธาณิชร์	อินทกำธรชัย	ให้ความเห็นและข้อเสนอแนะ
ผศ.นพ. อุดมศักดิ์	บุญวรเศรษฐ์	เอื้อเฟื้อดูแลช่วยเหลือ
อ.พญ. พรรณดี	วิดชนบุญยงเจริญ	ติดต่อประสานงาน
อ.นพ. นภชาญ	เอื้อประเสริฐ	ช่วยเหลือตรวจกลุ่มตัวอย่าง

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และหน่วยตรวจสุขภาพ โรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์ ทั้งพยาบาลและเจ้าหน้าที่ทุกท่าน - ให้ความเอื้อเฟื้อประสานงานและเก็บกลุ่มตัวอย่าง

ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติและภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย - ให้ความกรุณา  
รับตรวจเลือดและแช่แข็งส่งตรวจจำนวนมากนอกเวลาราชการ

หน่วยยานพาหนะคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

คุณเบญจพร อัครวัฒน์, คุณรุ่ง เศรษฐพิบูลย์, คุณภาวิกา ตันสิทธิพันธ์, คุณนิภา บรรจงการ, คุณจำลอง

จันเที่ยง, คุณทัศนีย์ ธนะพัฒน์, คุณภัทรศิตา สารธรรมากุล, คุณนิตยา สีหาชาติ, คุณสุนทร สมงาม

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาทุกท่าน - เตรียมอุปกรณ์เก็บตัวอย่าง เจาะเลือดกลุ่มตัวอย่าง และให้

คำแนะนำในการเก็บส่งตรวจ

คุณปัญญวีร์ ชัยยะศิริสุวรรณ - ให้ความกรุณาประสานงาน ดูแลบัญชี และให้คำแนะนำ

คุณศรีอุบล ราชคำ และเจ้าหน้าที่ธุรการภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน

- ให้ความกรุณาเตรียมและจัดเก็บแบบสอบถาม

คุณเจียรไน เพ็งกระจ่าง และคณะ - ช่วยพิมพ์ข้อมูลและงานธุรการต่างๆ

คุณสมปอง สาระกุลและเจ้าหน้าที่เลขานุการ สำนักงานตัวแทนหน่วยเหรียญทอง 3 บริษัท อเมริกันอินเตอร์เนชั่น

แนลส์แอสซัวร์นส์ - ช่วยออกเก็บกลุ่มตัวอย่าง ลงข้อมูล และจัดเก็บเอกสาร

คุณปานฤดี ปานใจและพยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล เจ้าหน้าที่ทุกท่าน ในหอผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก ตึกธนาคาร

กสิกรไทย ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ - ให้ความสนับสนุนทั้งบุคลากรออกเก็บกลุ่มตัวอย่าง เอื้อเฟื้อ

อุปกรณ์ สถานที่ แรงงานและเป็นกำลังใจที่สำคัญยิ่ง

บิดา มารดา และน้องชาย ที่สละเวลาช่วยออกเก็บกลุ่มตัวอย่าง จัดเตรียมอุปกรณ์ ลงข้อมูล จัดเก็บเอกสาร และ

เป็นกำลังใจให้มาตลอด

กรรมการสอบทุกท่านที่ให้ความกรุณาทำการสอบท่ามกลางสถานการณ์ฉุกเฉิน

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักวิจัยแห่งชาติ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8 ขอบเขตของการวิจัย.....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	11
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	11
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	11
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	13
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	13
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	13
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	14
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	15
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	17

	หน้า
บทที่ 5 อภิปรายเหตุผลและข้อเสนอแนะ.....	40
รายการอ้างอิง.....	48
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	55



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างแบ่งตามเพศและอายุ.....	17
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะกลุ่มประชากรตามพื้นที่ที่สำรวจ.....	18
ตารางที่ 3 รายละเอียดโรคประจำตัวที่กลุ่มตัวอย่างรายงาน.....	19
ตารางที่ 4 แสดงค่ากลางของผลการตรวจ complete blood count จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด...	21
ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนของ absolute neutrophil count (Univariate analysis).....	24
ตารางที่ 6 แสดงค่า absolute neutrophil count เปรียบเทียบระหว่างการวิเคราะห์ แบบเมื่อข้อมูลมีการกระจายไม่เป็นปกติ เทียบกับเมื่อคิดว่าเป็นการแจกแจงปกติ เพื่อเปรียบเทียบกับค่าจำกัดความเดิมที่ให้ neutropenia หมายถึง $ANC < Mean - 2SD$ .....	25
ตารางที่ 7 แสดงเพศและอายุกลุ่มตัวอย่างที่พบมี neutropenia.....	26
ตารางที่ 8 แสดงผลการตรวจหาสาเหตุโดยสรุปทั้งหมด.....	31
ตารางที่ 9 ผล CBC ในกลุ่มผู้ที่ neutropenia เทียบกับประชากรศึกษา.....	34
ตารางที่ 10 แสดงผลการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มที่มี neutropenia.....	35
ตารางที่ 11 แสดงผล ANC หลังจากตรวจซ้ำในกลุ่มที่ติดตามได้.....	39

## สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายของ white blood cell count (WBC), neutrophil percentage และ absolute neutrophil count .....	22
แผนภูมิที่ 2 แสดง box plots ของค่า white blood cell count (WBC), neutrophil percentage และ absolute neutrophil count ตามเดือนที่เก็บตัวอย่าง.....	23
แผนภูมิที่ 3 แสดง box plot ของค่า absolute neutrophil count.....	25
แผนภูมิที่ 4 แสดง cumulative prevalence เมื่อใช้ค่า ANC cut point ต่างๆ เพื่อใช้เปรียบเทียบกับข้อมูลที่มีผู้รายงานมาก่อนหน้านี้.....	26

## สารบัญรูปร่าง

	หน้า
รูปที่ 1 Conceptual framework.....	3
รูปที่ 2 ขอบเขตการวิจัย.....	5
รูปที่ 3 แสดงค่า prevalence และ 95% CI ของ neutropenia จากแต่ละการศึกษา.....	41

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AA	Aplastic anemia
ANA	Antinuclear antibody
ANC	Absolute neutrophil count
CAD	Coronary artery disease
CIN	Chronic idiopathic neutropenia
CVD	Cerebrovascular disease
PAD	Peripheral arterial disease
CBC	Complete blood count
F/U	Follow up
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
HBs Ag	Hepatis B virus surface antigen
HCV	Hepatitis C virus
LGL	Large granular lymphocytic leukemia
L	Litre
MDS	Myelodysplastic syndrome
PWCA	Pure white cell aplasia
P <sub>1</sub> , P <sub>99</sub>	1 <sup>st</sup> Percentile, 99 <sup>th</sup> Percentile
Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub>	1 <sup>st</sup> Quartile, 3 <sup>rd</sup> Quartile
R	Correlation coefficient
RF	Rheumatoid factor
SD	Standard deviation
SLE	Systemic lupus erythematosus
TSH	Thyroid stimulating hormone
WBC	White blood cell count
95% CI	95% confident interval