การศึกษาการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ

น.ส.ปิยะพร ชื่นกลิ่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Systematic Screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia

Miss Piyaporn Cheanklin

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ
โดย	น.ส.ปิยะพร ชื่นกลิ่น
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... กรรมการ
(นายแพทย์วิทวัส แนววงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนงลักษณ์ คณิตทรัพย์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปิยะพร ชื่นกลิ่น : การศึกษาการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ. (Systematic Screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์

ที่มาและความสำคัญ: โรคโกเชร์ (Gaucher disease) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ของยีนเบต้ากลูโคสิเดส ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่มักจะมาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ แต่จากการที่เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก การวินิจฉัยโรคโกเชร์จึงอาจจะพลาดไป ถ้าไม่ได้มีการตรวจคัดกรองอย่างเป็นระบบ การศึกษาจากประเทศอิตาลีพบความชุกร้อยละ 3.6 ในผู้ป่วย 196 รายที่มาด้วยม้ามโตและ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ อย่างไรก็ตาม ความชุกของโรคโกเชร์ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจน

วิธีการ : ศึกษาวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross-sectional study) เพื่อประเมินความชุกของโรคโกเชร์ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ โดยใช้การตรวจคัดกรองอย่างเป็นระบบ ด้วยวิธี dry blood spot enzyme assay (DBS) และตรวจยืนยันผลด้วยการตรวจเอ็นไซม์และยีน ในกรณีที่ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก นอกจากนี้ยังศึกษาลักษณะต่างๆทางคลินิกที่ช่วยในการบ่งชี้การวินิจฉัยสุดท้ายแต่ละอย่าง

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ จำนวนทั้งสิ้น 195 ราย เข้าร่วมในงานวิจัย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 49.5 ปี (15-91 ปี) เป็นเพศหญิง 122 ราย (ร้อยละ 62.5) ผู้ป่วย 26 ราย มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ โดยในกลุ่มนี้วินิจฉัยว่าเป็นตับแข็งจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 53.8) วินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมีย 6 ราย (ร้อยละ 23) และเป็นกลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิต 3 ราย (ร้อยละ 11.5) ผู้ป่วยจำนวน 56 ราย มีม้ามโต โดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ พบเป็นธาลัสซีเมียร้อยละ 71.4 พบเป็นมะเร็งทางโลหิต ร้อยละ 21.4 และ ตับแข็ง ร้อยละ 1.79 กลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำมีจำนวน 113 ราย โดยการวินิจฉัยที่พบมากที่สุดคือ immune thrombocytopenia (ITP) พบร้อยละ 51.3 วินิจฉัย myelodysplastic syndrome (MDS) ร้อยละ 17 กลุ่มมะเร็งโลหิตอื่นๆ และตับแข็ง อย่างละร้อยละ 7 จากผู้ป่วย 195 ราย มีผู้ป่วย 2 รายที่ตรวจพบมีเบต้ากลูโคสิเดสเอนไซม์ต่ำจาก DBS โดยเป็นผู้ป่วยที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ แต่จากการตรวจยืนยันผลไม่พบความผิดปกติ โดยผู้ป่วยทั้งสองรายวินิจฉัยสุดท้ายเป็นตับแข็ง ในด้านการบ่งชี้การวินิจฉัยสุดท้าย โรคธาลัสซีเมียพบ ค่า Hb 10 ก/ดล โดยมี ความไว ร้อยละ 89.1 ความจำเพาะร้อยละ 71.1 ค่า MCV 80 fL โดยมีความไวร้อยละ 87 ความจำเพาะร้อยละ 81.9 ค่า RDW 20% โดยมีความไวร้อยละ 80.4 ความจำเพาะร้อยละ 91.3 และ ferritin ที่ 800 mcg/L โดยมีความไวร้อยละ 80 ความจำเพาะร้อยละ 80.8 นอกจากนี้ค่า albumin 3.5 ก/ดล สัมพันธ์กับโรคตับแข็ง โดยมี Odds ratio 5.32 (95% confidence interval 2.13 - 13.3)

สรุป : ความชุกของโรคโกเชร์ในประเทศไทย (0/195) อาจต่ำกว่าที่เคยมีการศึกษาในยุโรป นอกจากนี้พบว่าค่า Hemoglobin ดัชนีเม็ดเลือดแดง albumin และ ferritin มีประโยชน์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยไทยที่มีม้ามโต และเกล็ดเลือดต่ำ

Chulalongkorn University

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2562 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

6174082430 : MAJOR MEDICINE
KEYWORD: Gaucher disease, splenomegaly, thrombocytopenia

Piyaporn Cheanklin : Systematic Screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia. Advisor: Prof. PONLAPAT ROJNUCKARIN

Introduction: Gaucher disease is caused by genetic mutations of the beta-glucosidase gene commonly presenting with splenomegaly and/or thrombocytopenia in adulthood. Due to the disease rarity, a large proportion of the patients might have been misdiagnosed without a systematic screening program. A previous study in Italy found 3.6% Gaucher disease in 196 patients presenting with splenomegaly and/or thrombocytopenia. However, the prevalence in Thailand remains to be determined.

Methods: We conducted a cross-sectional study in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia using systematic screening. The Dry blood spot (DBS) enzyme assay was initially used followed by the confirmatory studies for positive screening. In addition, clinical characteristics that were related to each final diagnosis were identified.

Results: The total of 195 patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia were enrolled. The mean age was 49.5 (range 15-91) years old and 122 cases (62.5%) were female. Twenty-six cases presented with both splenomegaly and thrombocytopenia. Within this group, 14 (53.8%) patients were diagnosed as cirrhosis, 6 (23%) as thalassemia and 3 (11.5%) as hematologic malignancies. Fifty-six patients presented with only splenomegaly and were diagnosed as thalassemia (71.4%), hematologic malignancy (21.4%) and cirrhosis (1.79%). In the last group, 113 cases presented with thrombocytopenia and most common diagnoses were immune thrombocytopenia (ITP) (51.3%), myelodysplastic syndrome (17.7%), other hematologic malignancies (7%) and cirrhosis (7%).

All patients underwent the DBS test. Two patients with splenomegaly and thrombocytopenia showed slightly low beta-glucosidase enzyme but the confirmatory test was negative. Both patients were finally diagnosed as cirrhosis. For the suggestive features of definitive diagnoses, thalassemia was significantly associated with Hb levels 10 g/dl (89.1% sensitivity and 71.1% specificity), MCV 80 fL (87% sensitivity 87% and 81.9% specificity), RDW 20% (80.4% sensitivity and 91.3% specificity) and ferritin levels 800 mcg/L (80% sensitivity and 80.8% specificity). The albumin 3.5 g/dl was significantly related to cirrhosis with the odds ratio of 5.32 (95% Confidence interval 2.13 - 13.3).

Conclusion: The prevalence of Gaucher disease in Thailand (0/195) may be lower than those of Europe. In addition, Hb, red cell indices, albumin and ferritin levels are useful diagnostic tools in Thai patients with splenomegaly

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study: Medicine Student's Signature .....
Academic Year: 2019 Advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือ เป็นอย่างดีจากศาสตราจารย์นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละ เวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ อีกทั้งขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงอโนรี สุระวงศ์ ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรศาสตร์โรคเลือด โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ที่เอื้อเฟื้อภาพประกอบโกเชร์เซลล์เพื่อประกอบการวิจัยในครั้งนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด และขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี รวมถึงบริษัท Sanofi genzyme ประเทศไทย ที่สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์ และสุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

ปิยะพร ชื่นกลิ่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

..... ค

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ซ

สารบัญภาพ ..... ฌ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย 1

1.2 คำถามของการวิจัย 2

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย 2

1.4 สมมติฐาน 2

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น 2

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย 3

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย 3

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 5

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข 5

1.10 ปัญหาทางด้านจริยธรรม 6

1.11 แหล่งเงินทุนและงบประมาณ 7

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 8

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 21
3.1 รูปแบบการวิจัย 21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย 21
3.3 ขนาดตัวอย่าง 22
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย 22
3.5 การรวบรวมข้อมูล 25
3.6 ข้อจำกัด 26
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย 26
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล 26
บทที่ 4 ผลการวิจัย 28
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ 43
บรรณานุกรม 48
ประวัติผู้เขียน 57

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 28

ตารางที่ 2 แสดงอาการที่พบในผู้ป่วย 30

ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 30

ตารางที่ 4 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม 32

ตารางที่ 5 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยทุกกลุ่ม 34

ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยตับแข็งที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น 36

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น 36

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีม้ามโตโดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น 37

ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกในแต่ละการวินิจฉัย 39

ตารางที่ 10 แสดงปัจจัยที่บ่งชี้การวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ 41

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยและความชุกของโกเชร์ในแต่ละการศึกษาที่ผ่านมา 44

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย 3

รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการเกิดโรคโกเชร์ 10

รูปภาพที่ 3 แสดงโกเชร์เซลล์ 10

รูปภาพที่ 4 แสดงกลไลการเกิดสารผิดปกติจากการขาด glucocerebrosidase 11

รูปภาพที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ของโกเชร์ที่เคยมีการศึกษาในประเทศต่างๆ 12

ภาพที่ 6 แสดงความชุกของโรคโกเชร์ในการศึกษาในประเทศต่างๆ 14

รูปภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างของ GBA activity ในคนปกติ และผู้ป่วยโกเชร์ 17

รูปภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ glycocerebrosidase กับจำนวนเม็ดเลือดขาว 18

รูปภาพที่ 9 แสดงแนวทางการวินิจฉัยโรคอย่างเป็นระบบ 24

รูปภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างกระดาษตรวจ dry blood spot 25

ภาพที่ 11 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และเกล็ดเลือดต่ำ 33

ภาพที่ 12 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโต โดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ 33

ภาพที่ 13 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ แต่ไม่มีม้ามโต 34

ภาพที่ 14 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายของผู้ป่วยทั้งหมด 35

Chulalongkorn University

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากทั้งในผู้ป่วยใน และผู้ป่วยที่มาพบแพทย์เป็นผู้ป่วยนอก ด้วยเรื่องม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ โดยผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าว จะได้รับการวินิจฉัยโรค จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมถึงส่งตรวจเพิ่มเติม ทั้งทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา รวมถึงการตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาโดยโรคที่มักได้รับการวินิจฉัย ได้แก่ portal hypertension, lymphoma, leukemia, thalassemia เป็นต้น

โรคโกเชร์ (Gaucher disease) เป็นโรคที่พบได้น้อย มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย เกิดจากการทำงานบกพร่องของเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) ทำให้มีการคั่งของสารไกลโคไลปิด (glycolipid ชนิดที่เรียกว่า glucocerebroside) ภายในไลโซโซมของกลุ่มเซลล์มาโครฟาจ และ โมโนไซท์ (macrophage-monocyte system) การสะสมของสารกลุ่มนี้ส่งผลต่อหลายๆระบบของร่างกาย

จากการที่เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย และมีอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง โรคโกเชร์จึงมักไม่เป็นที่สนใจ และวินิจฉัยได้ล่าช้า ทำให้ผลของการรักษาไม่ประสบความสำเร็จ หรือ อาจวินิจฉัยไม่ได้เลย

เนื่องจาก โกเชร์เป็นโรคที่สามารถรักษาได้ ถ้าหากได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก แต่โรคพบได้น้อย แพทย์ทั่วไปไม่รู้จักโรคนี้ อาการของโรคก็ไม่มีความจำเพาะเจาะจง และการตรวจวินิจฉัยไม่สามารถทำได้ทั่วไปทำให้อาจจะพลาดการวินิจฉัยได้ง่าย ในประเทศไทยยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาความชุกของโรคในผู้ใหญ่ การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของโรคโกเชร์ ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ โดยใช้การตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบ (Systematic screening) เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่รวดเร็ว และการรักษาที่เหมาะสมต่อไป อีกทั้งยังมีประโยชน์ในการศึกษากระบวนการวินิจฉัยโรคอื่นๆ ในผู้ป่วยที่มาด้วย ม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ รวมถึงศึกษาลักษณะต่างๆทางคลินิกที่ช่วยในการบ่งชี้การวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก : ความชุกของโรคโกเชร์เป็นเท่าไรในผู้ป่วยที่ม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ

คำถามรอง : การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มีม้ามโตและ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำมีอะไรบ้าง และมีลักษณะทางคลินิกใดที่ช่วยบ่งชี้การวินิจฉัยต่างๆ

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

วัตถุประสงค์ปฐมภูมิ (primary objective) เพื่อศึกษาความชุกของการเป็นโรคโกเชร์ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ

วัตถุประสงค์ทุติยภูมิ (secondary objectives) ศึกษาแนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ และลักษณะทางคลินิกที่ช่วยในการบ่งชี้การวินิจฉัย

1.4 สมมติฐาน

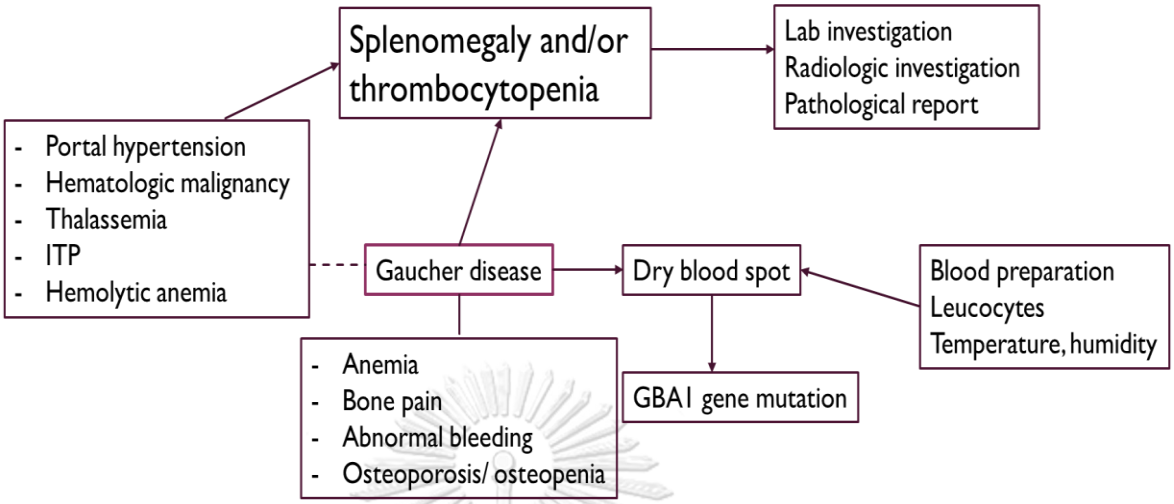
ความชุกของโรคโกเชร์ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ ในคนไทยน่าจะพบได้น้อยกว่าในต่างประเทศ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่มีม้ามโตและ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ จะต้องไม่เคยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งทางโลหิต หรือมีสาเหตุที่ชัดเจนที่อธิบายม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ เข้าได้กับเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย เมื่อได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัย จะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ มีการเก็บข้อมูลจากประวัติการรักษาของผู้ป่วย จากนั้นจะส่งเลือดตรวจคัดกรองโรคโกเชร์ ด้วยวิธี dry blood spot ที่ประเทศไต้หวัน และตรวจยืนยันผลด้วยการศึกษาระดับโมเลกุล (molecular study) ในกรณีที่ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก หากวินิจฉัยเป็นโกเชร์ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการให้เอนไซม์ทดแทน ในกรณีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่นๆ ผู้ป่วยจะได้รักษาตามแนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- **โรคโกเชร์ (Gaucher disease)** คือ โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) ทำให้มีการคั่งของ glucocerebrosidase ใน macrophage-monocyte ทำให้เกิดอาการในหลายระบบ เช่น มีภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ มีอาการปวดกระดูก หรือกระดูกพรุน มีอาการทางระบบประสาท แบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่ 1 (GD1) ชนิดที่ (GD2) และ ชนิดที่ 3 (GD3) โดย ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่มักมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง ม้ามโต หรือเกล็ดเลือดต่ำ
- **Dry blood spot (DBS)** คือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้หยดเลือดแห้ง วิธีการคือใช้เลือดจาก หลอดเลือดดำของผู้ป่วย ปริมาณ 3 มล เก็บโดยใช้หลอดที่มีสารต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น EDTA จากนั้นหยดเลือดลงบนกระดาษกรองซับ รอให้แห้ง แล้วส่งตรวจ ในที่นี้ใช้ในการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์โดยการตรวจระดับ เอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส
- **Molecular study** คือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการในระดับโมเลกุล เพื่อหาความผิดปกติของยีน เบต้ากลูโคสิเดส มีได้หลาย mutation ที่ทำให้เกิดโรค ในที่นี้ใช้เป็นวิธีการตรวจยืนยันโกเชร์ ในกรณีที่การตรวจคัดกรองเป็นบวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- **Immune thrombocytopenia (ITP)** คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีทำลายเกล็ดเลือด เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยมักมาด้วยเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว อาจตรวจพบมีเลือดออกผิดปกติ มีหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดได้ ส่วนใหญ่มักตอบสนองต่อการให้ยากดภูมิคุ้นกัน
- **Thalassemia** คือ โรคโลหิตจากที่เกิดจากการมีเม็ดเลือดแดงผิดปกติ และแตกง่าย สามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม เกิดจากการที่ร่างกายสร้างฮีโมโกลบิน ซึ่งเป็นสารสีแดงในเม็ดเลือดแดงลดน้อยลง ทำให้เกิดภาวะเลือดจางเรื้อรัง มีความรุนแรงตั้งแต่ไม่มีอาการ จนถึงมีภาวะซีดรุนแรง มีม้ามโต และมีแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมา เช่น นิ่วในถุงน้ำดี การเจริญเติบโตน้อย มีภาวะเหล็กเกิน การทำงานของหัวใจและตับผิดปกติ เป็นต้น แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ
  - **Non-transfusion dependent thalassemia (NTDT)** คือ กลุ่ม thalassemia ที่มีความรุนแรงน้อย ไม่จำเป็นต้องพึ่งพาการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ อาจมีภาวะซีดเมื่อมีความเจ็บป่วย มีการติดเชื้อ
  - **Transfusion dependent thalassemia (TDT)** คือ กลุ่ม thalassemia ที่มีภาวะซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ
- **Cirrhosis** คือ ภาวะตับแข็ง เกิดจากการที่ตับได้รับความเสียหายและเกิดแผลเป็นอย่างถาวร มีลักษณะเฉพาะคือการมีเนื้อเยื่อพังผืดเกิดขึ้นในเนื้อตับ ส่งผลให้การทำงานของตับลดลง ไม่ว่าจะเป็นการผลิตโปรตีน การเก็บสะสมสารสำคัญและแร่ธาตุต่างๆ การทำลายสารพิษ รวมทั้งปิดกั้นการไหลเวียนของเลือดที่ไหลผ่านตับ ทำให้เกิดม้ามโต มีสาเหตุหลายอย่าง เช่น การดื่มสุรา การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ไขมันพอกตับ ภูมิคุ้มกันผิดปกติ เป็นต้น ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำจากภาวะ hypersplenism และ มี thrombopoietin ที่สร้างจากตับลดลง

- **Hematologic malignancy** คือ กลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิต ประกอบไปด้วยหลายโรค เช่น
  - **Lymphoma** คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาด้วยก้อนต่อมน้ำเหลืองโต มีไข้ มีเบื่ออาหาร น้ำหนักลดได้ บางรายมีตับม้ามโต และในรายที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าไปในไขกระดูกจะส่งผลให้เกิดภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือเกล็ดเลือดต่ำได้
  - **Leukemia** คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว เกิดจากการมีเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blast cell) มากผิดปกติ ทำให้เกิดอาการต่างๆตามมา เช่น ไข้ ซีด ตับม้ามโต แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. **acute leukemia** คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรง มีอัตราการตายที่สูง
2. **chronic leukemia** คือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง ที่ผู้ป่วยมักมีอาการค่อยเป็นค่อยไป มาด้วยตับม้ามโต และตรวจพบเม็ดเลือดผิดปกติ

- **Aplastic anemia** คือ โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ เป็นโรคที่เซลล์ต้นต่อ (Stem cell) มีความผิดปกติ ไม่สามารถสร้างเซลล์เม็ดเลือดได้ตามปกติ ทำให้ไขกระดูกมีเซลล์หนาแน่นน้อยกว่าปกติ (hypoplasia) ทำให้เกิดเซลล์เม็ดเลือดลดลงทุกชนิด ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาโลหิตจาง เลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำ และติดเชื้อโรคง่ายจากเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ไม่มีภาวะม้ามโต
- **Myelodysplastic syndrome (MDS)** คือ โรคไขกระดูกเสื่อม เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ส่งผลให้การสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ โดยความผิดปกติที่พบเกิดขึ้นได้ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด แบ่งเป็นหลายชนิด และมีความรุนแรงตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงจะเกิด มะเร็งเม็ดเลือดขาว

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- ทราบถึงความชุกของโรคโกเชร์ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ
- ทราบการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำและลักษณะทางคลินิกที่ช่วยในการบ่งชี้การวินิจฉัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

การส่งตรวจ dry blood spot ต้องมีวิธีการหยดเลือด การเก็บรักษาอย่างถูกต้อง เพื่อให้ได้ผลการตรวจที่แม่นยำ ผู้วิจัยจึงเป็นผู้หยดเลือดด้วยตนเองทุกราย และเก็บรักษา DBS ก่อนส่งตรวจด้วยวิธีการที่เหมาะสม อีกทั้งการส่งตรวจใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์จึงจะทราบผล บางครั้งผู้ป่วยอาจไม่สะดวกมาฟังผลในช่วงเวลาดังกล่าว แก้ปัญหาโดยการโทรศัพท์แจ้งผลเบื้องต้นกับผู้ป่วย

1.10 ปัญหาทางด้านจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว และอาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมด ก่อนตัดสินใจ

2. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการลงนามในใบรับทราบและยินยอมเข้าร่วมโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ทุกคน

3. อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีเงื่อนไข และจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาต่อไปของอาสาสมัคร

หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

1. การตรวจเลือดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีความเสี่ยงเล็กน้อย เช่น เกิดเลือดออกมาก หรือ จ้ำเลือด ซึ่งโอกาสเกิดน้อย และไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต

2. ข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับและบ่งบอกถึงตัวผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ถือเป็นความลับห้ามเปิดเผย จะเปิดเผยได้เฉพาะกรณีได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น จะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพิ่มเติมหลังจากที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยกเลิกการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวและสามารถยกเลิกการ ให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3. ในกรณีที่มีปัญหาจากผลของการดำเนินการตามโครงการวิจัย อาสาสมัครสามารถติดต่อแพทย์ผู้ทำวิจัยได้โดยตรง

หลักความยุติธรรม(Justice)

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะเป็นผู้ที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเข้าและออก ตามที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน ไม่มีการแบ่งชนชั้นหรือปัจจัยอื่นใด เข้ามาเกี่ยวข้องในการคัดกลุ่มประชากรหรือ ระหว่างการเก็บข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะนำไปใช้เพื่อการวิจัย และการรักษาผู้ป่วยอย่างเท่าเทียมกันต่อไป

1.11 แหล่งเงินทุนและงบประมาณ

บริษัท Sanofi - genzyme (ซาโนฟี่ เจนไซม์) สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ผลเลือด dry blood spot test โดยค่าใช้จ่ายในการขนส่ง และตรวจวิเคราะห์ผล ประมาณ 2,000 บาท/เคส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาของ Robert A. และคณะ ที่ทำการศึกษาสาเหตุของม้ามโตในผู้ป่วยจำนวน 1,435 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา ช่วงปี ค.ศ.1937-1962 พบว่า สาเหตุที่พบอันดับหนึ่งคือ กลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา (hematologic malignancy) คิดเป็นร้อยละ 67 และสาเหตุที่พบรองลงมา คือ โรคตับ และโรคติดเชื้อ พบร้อยละ 11 และ 8 ตามลำดับ (1) สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาสาเหตุของม้ามโต

สำหรับผู้ป่วยที่มาด้วยเกล็ดเลือดต่ำ series เดียว (Isolated thrombocytopenia) สาเหตุที่พบบ่อยคือ immune thrombocytopenia (ITP) เป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการสร้าง autoantibodies ต่อเกล็ดเลือด ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้า พบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกามีความชุกอยู่ที่ 9.5/100,000 ราย และพบอุบัติการณ์ต่อปีในยุโรปตอนเหนือ 2.68 /100,000 (2)

สาเหตุของม้ามโตร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำ พบได้จากหลายสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคตับ ที่มีม้ามโต ทำให้เกิด splenic sequestration ทำให้เกล็ดเลือดต่ำ อย่างไรก็ดี มีการศึกษา Peck-Radosavljevic M และคณะ พบว่า สาเหตุเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับ อาจไม่ได้อธิบายจาก sequestration เพียงอย่างเดียว แต่เกิดจากการที่มี Thrombopoietin ลดต่ำลงเป็นอีกสาเหตุที่สำคัญ(3)

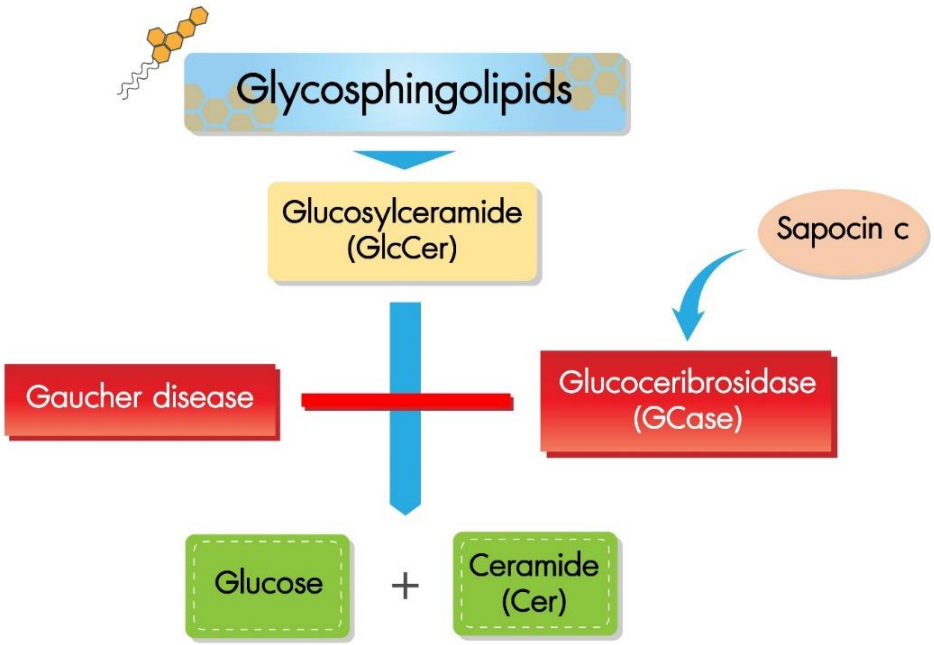
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สาเหตุอื่นๆที่พบได้ เช่น กลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง รวมถึงโรคธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อยในประเทศไทย

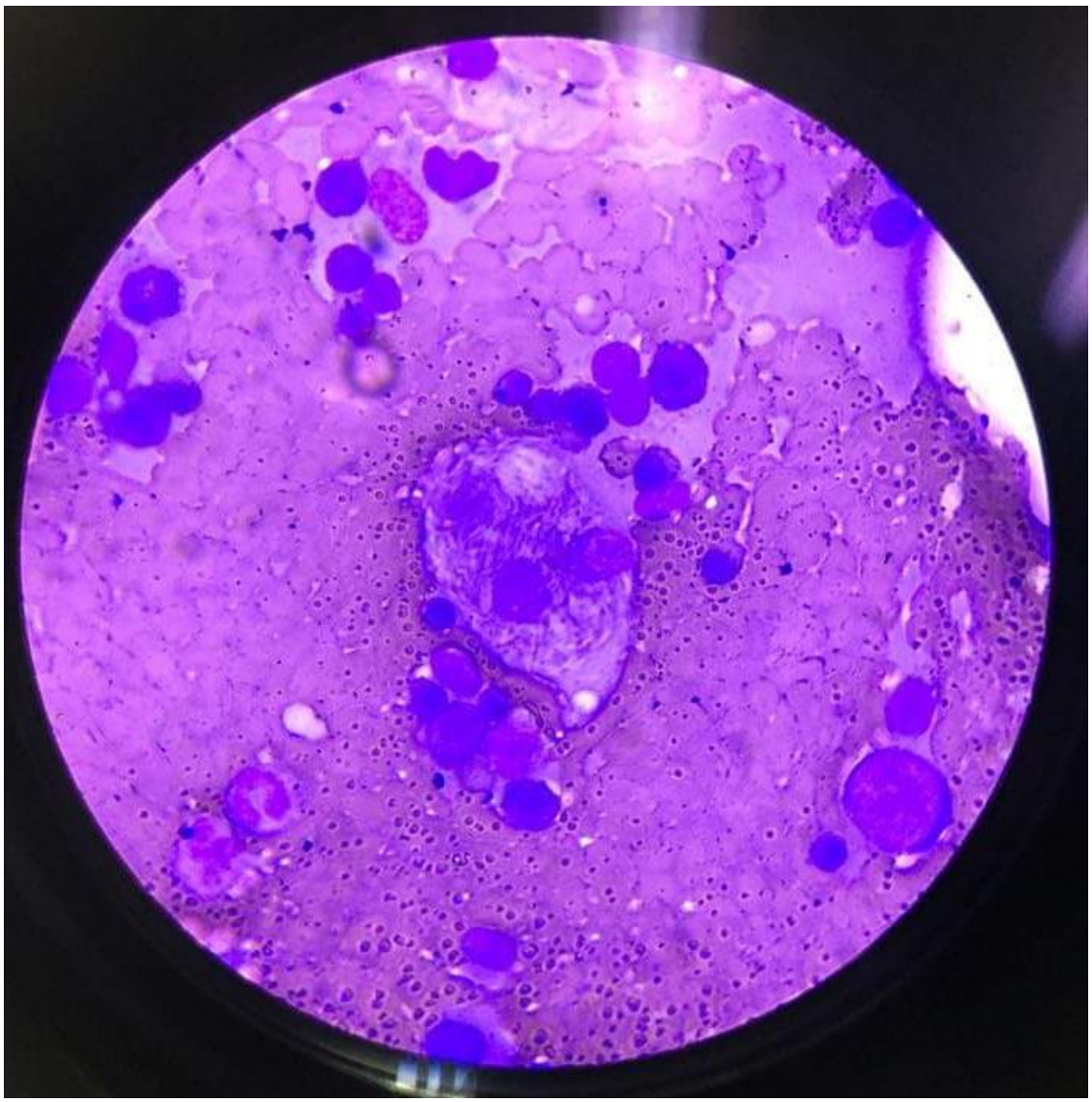
อย่างไรก็ดี นอกเหนือจากโรคที่พบได้บ่อยแล้ว งานวิจัยฉบับนี้ มุ่งเน้นในการการศึกษาการตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบ เพราะพบผู้ป่วยมาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำได้ แต่เป็นโรคที่ไม่ได้รับความสนใจเนื่องจากพบได้น้อย มีอาการและอาการแสดงได้หลากหลาย นำไปสู่การวินิจฉัยผิดหรือล่าช้า ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ดังเช่นที่มีรายงานโดย Ebrahim และคณะตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2010 พบผู้ป่วยตับม้ามโต ซีด เกล็ดเลือดต่ำ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียอัลฟา (alpha Thalassemia) แต่เมื่อตรวจความผิดปกติของยีน พบว่าผู้ป่วยเป็นโกเชร์ชนิดที่ 1

(GD1) ร่วมด้วย (4) เช่นเดียวกับรายงานของ Naila และคณะที่ตรวจพบผู้ป่วยเป็นธาลัสซีเมียเบต้า (Beta-Thalassemia) ร่วมกับโกเชร์ (5)

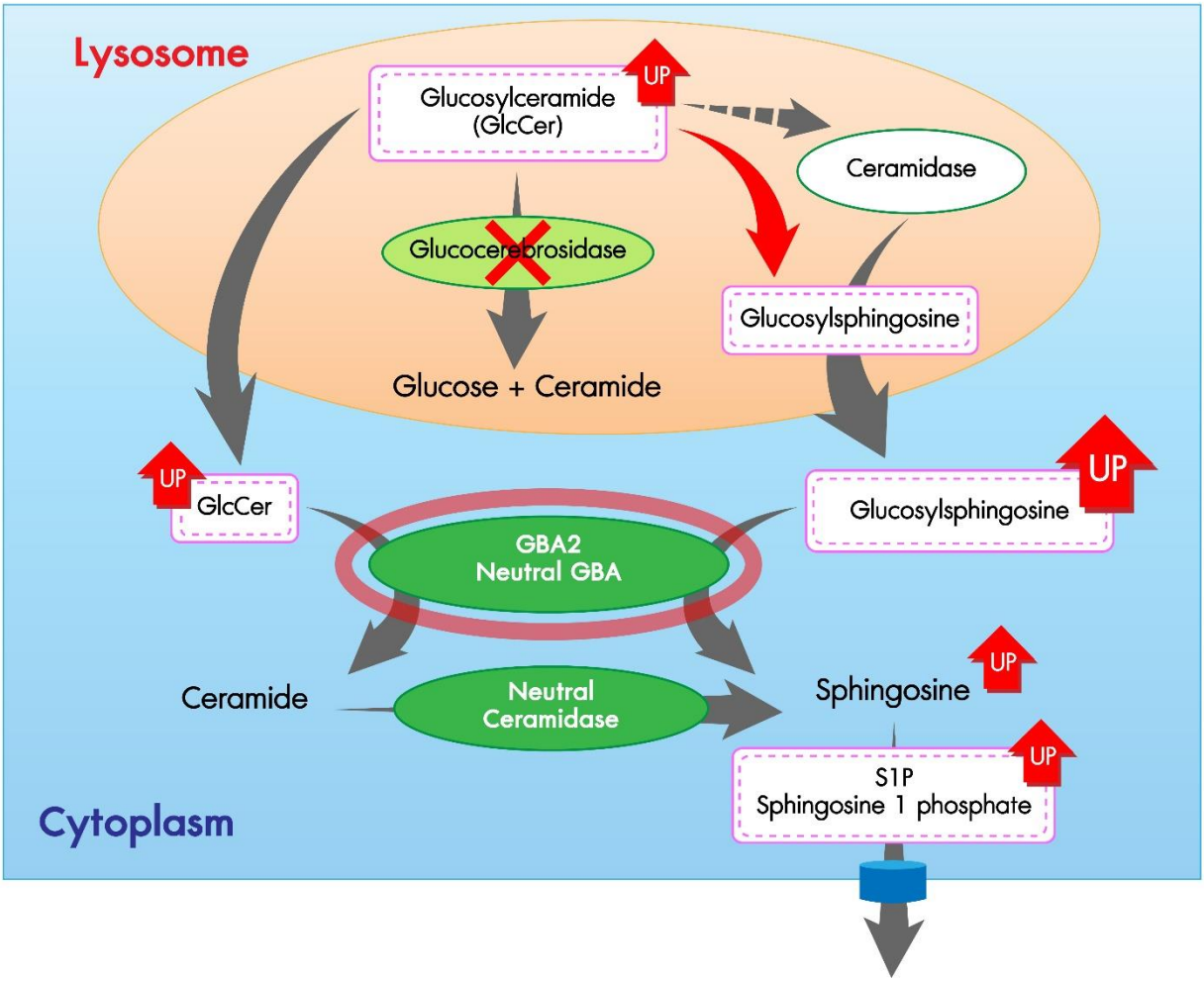
โรคโกเชร์(Gaucher disease)เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์และความชุกในประชากรต่ำ ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1882 โดย Philippe Gaucher วินิจฉัยผู้ป่วยที่มีม้ามโตมาก โดยไม่ได้เป็น leukemia เกิดจากความผิดปกติของ *GBA1* gene ที่ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) เป็นกลุ่มโรค Lysosomal storage diseases (LSDs) ที่พบได้บ่อยที่สุด โดยเกิดจากการขาดเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) ทำให้เกิดการคั่งของ กลูโคซิลเซอราไมด์ (glucosylceramide – GlcCer) ในเซลล์กลุ่มเซลล์มาโครฟาจ และ โมโนไซท์ (macrophage-monocyte system) ซึ่งปกติจะถูก hydrolysis โดยเอนไซม์ที่ชื่อว่า เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) การทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ถูกควบคุมโดย saposin C เมื่อมีการทำงานของเอนไซม์มีความผิดปกติ ทำให้เกิดการคั่งของ กลูโคซิลเซอราไมด์ (glucosylceramide – GlcCer) ในเซลล์กลุ่มเซลล์มาโครฟาจ และ โมโนไซท์ (macrophage-monocyte system) กลายเป็นโกเชอร์เซลล์ ไปสะสมตามอวัยวะต่างๆ สะสมในหลายอวัยวะ ได้แก่ ม้าม ตับ ไขกระดูก และในปอด ซึ่งพบได้ไม่บ่อย (6) (7) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในอวัยวะต่างๆ ส่วนใหญ่ความผิดปกติที่พบ เกิดจากการมีการกลายพันธุ์ของ *GBA1*gene ซึ่งพบว่ามีมากกว่า 300 ชนิด (8) มีเพียงส่วนน้อยที่เกิดจากการขาด saposin C และพบว่าสัมพันธ์กับ โกเชร์ชนิดที่ 3(9)



รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการเกิดโรคโกเชร์



รูปภาพที่ 3 แสดงโกเชร์เซลล์



รูปภาพที่ 4 แสดงกลไลการเกิดสารผิดปกติจากการขาด glucocerebrosidase
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (10)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

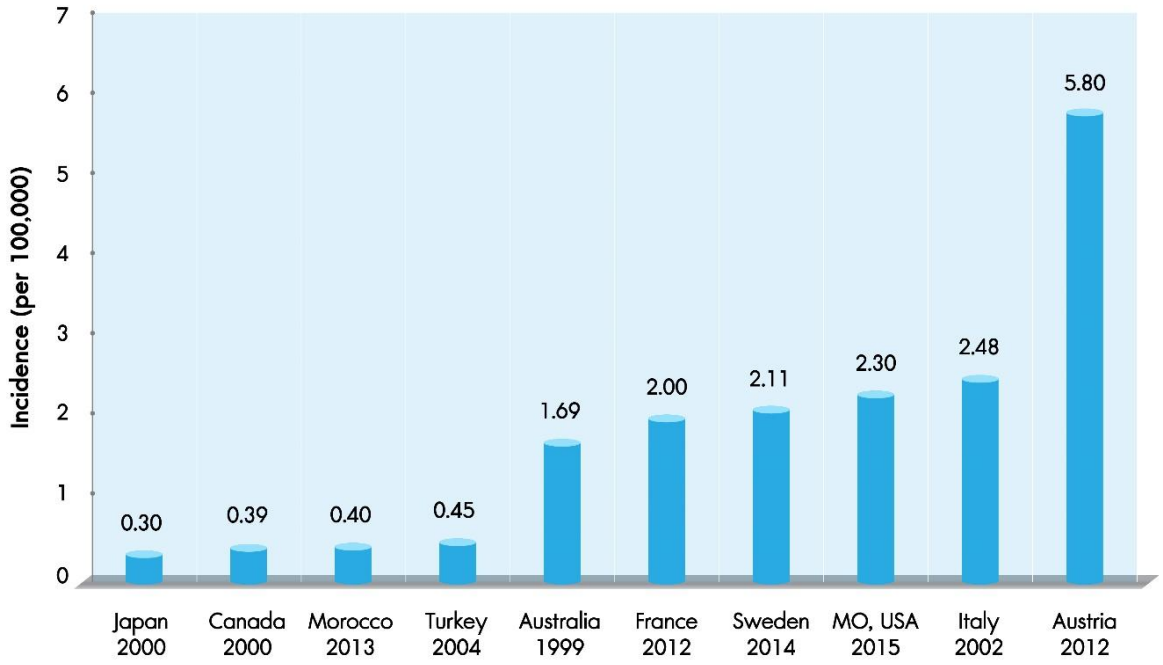
นอกจากที่มีการสะสมเซลล์โกเชร์ตามอวัยวะต่างๆแล้ว การคั่งของ GlcCer ยังส่งผลให้การทำงานของ macrophage ผิดปกติ มีการหลั่ง cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบในร่างกาย (11) (12) พบว่าใน plasma ของผู้ป่วยตรวจพบ IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα (Tumor Necrosis Factor), M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor), MIP-1β, IL-18, IL-10, TGFβ, CCL-18, chitotriosidase, CD14s, and CD163s ที่สูงขึ้น ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับผลแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยา และ ปัญหาด้านกระดูกที่พบในผู้ป่วยโกเชร์ (13) (14) (15) (16)

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโกเชร์ มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง โดยกลไกยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน อย่างไรก็ดีสมมติฐานที่น่าจะอธิบายได้ดีที่สุด คือเกิดจากการที่มีการอักเสบในร่างกายจากการมี cytokine ที่มากผิดปกติ ส่งผลให้เกิดสภาวะที่เหมาะสมกับการเกิดมะเร็ง อีกทั้งยัง

มีการทำงานที่ผิดปกติของ macrophage โดยเฉพาะอย่างยิ่ง M2 macrophage (17) รวมถึง T-cell lymphocyte และ NK-T cell ที่ทำงานผิดปกติส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมากขึ้น (18) (19)

อุบัติการณ์ของโรคโกเชร์

ในแง่ของอุบัติการณ์ของโรคโกเชร์ มีหลายการศึกษาในหลายประเทศ โดย มีความแตกต่างกัน เช่น การศึกษาของ Applegarth และคณะ ที่ทำการศึกษาในประเทศแคนาดา รายงานผลเมื่อปี ค.ศ. 2000 พบว่ามีอุบัติการณ์ของโกเชร์ประมาณ 0.39/100,00 (20) ในขณะที่ รายงานของ Mechtler ที่ทำในประเทศออสเตรีย เมื่อปี ค.ศ. 2012 มีรายงานอุบัติการณ์ถึง 5.8/100,000 ราย (21)



รูปภาพที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ของโกเชร์ที่เคยมีการศึกษาในประเทศต่างๆ

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (22)

ความชุกของโรคโกเชร์

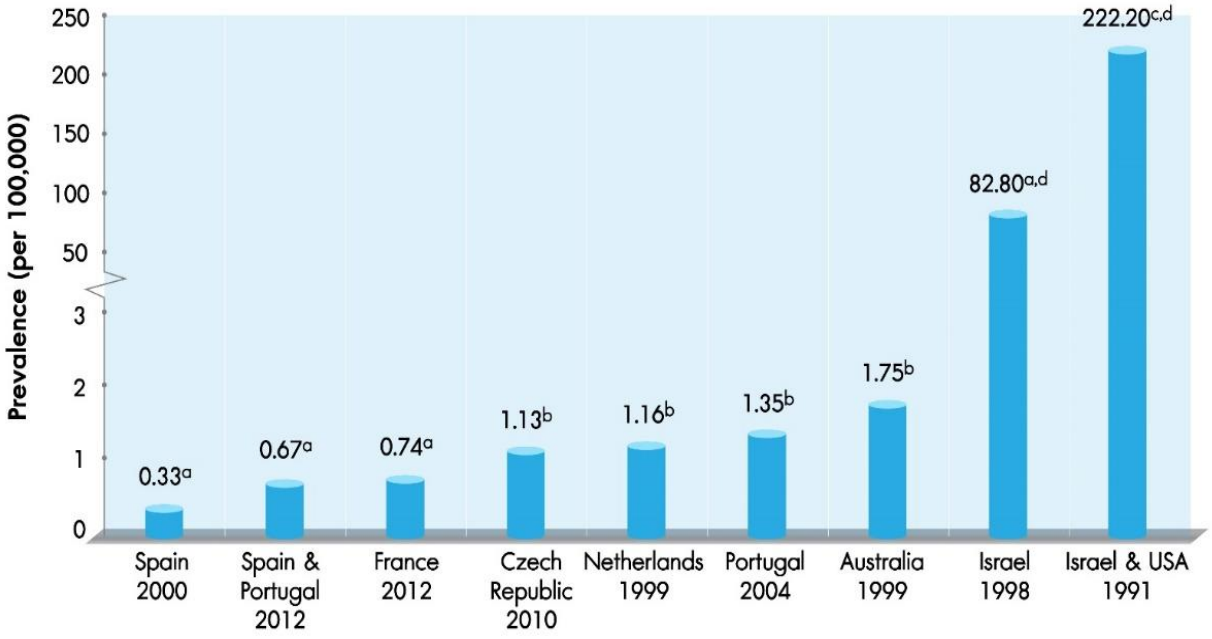
จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยโกเชร์ชนิดที่ 1 (GD1) ประมาณ 1:50 000–1:100,000 (23) ความชุกของโรคมีการรายงานจาก 9 การศึกษา โดยมี 7 การศึกษาที่ทำในกลุ่มประชากรทั้ง Ashkenazi Jews และ non-Ashkenazi Jews (24) (25) (26) (27) (28) และ 2 การศึกษาที่ทำเฉพาะ Ashkenazi Jews (29) (30)

จากการศึกษาย้อนหลังโดย Stirnemann J. และคณะเมื่อปี ค.ศ. 2012 ที่ทำในประเทศฝรั่งเศส พบว่าความชุกของโรคโกเชอร์ อยู่ที่ 0.74/100,000 (24)

เมื่อปี ค.ศ.2000 Giraldo P. และคณะได้ทำการศึกษาความชุกของโรคโกเชร์ในประเทศสเปน พบว่ามีความชุก 0.33/100,000 (27) แต่เมื่อปี ค.ศ.2012 ที่ Giraldo P. และคณะได้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น กล่าวคือเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจาก 155 ราย เป็น 436 ราย พบว่าความชุกในผู้ป่วยกลุ่ม Iberian พบว่าความชุกของโรคอยู่ที่ 0.67/100,000 (26) ซึ่งเป็นตัวเลขที่ใกล้เคียงกับการศึกษาในฝรั่งเศส

ในขณะที่การศึกษาที่ทำโดย Poupetova H. และคณะ ในปี 2010 ที่สาธารณรัฐเชคพบว่าความชุกตอนเกิด อยู่ที่ 1.13/100,000 live births และพบว่ามีความชุกในโรคโกเชร์ชนิดที่ 1 (GD1) มากกว่า ชนิดที่ 2 (GD2) และ 3(GD3) (31) และเมื่อปีค.ศ.2013 Rosenbloom BE สรุปพบว่า ความชุกของโรคโกเชร์ในประชากรในกลุ่ม Ashkenazi Jews มีมากกว่าโดยอยู่ที่ 1/600 และ ในกลุ่ม non-Ashkenazi Jews อยู่ที่ 1/75,000 (7)

มีการศึกษาใน 3 ประเทศที่พบว่า โกเชร์ชนิดที่ 1 พบได้มากกว่า ชนิดที่ 2 และ 3 โดย Pinto R และคณะที่ศึกษาในประเทศโปรตุเกส รายงานผลเมื่อปี 2004 พบว่าความชุกของโรคโกเชอร์ชนิด 1 เทียบกับชนิดที่ 2 และ 3 อยู่ที่ 0.8/100,000 เทียบกับ 0.55/100,000 (28) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Poorthuis BJ ที่ทำในประเทศเนเธอแลนด์ (32) และ Poupetova H (31) และทั้ง 3 การศึกษาให้ผลไปในทิศทางเดียวกันว่า late onset GD1 ที่วินิจฉัยเมื่ออายุเกิน 15 ปี พบได้มากกว่า early onset GD1



ภาพที่ 6 แสดงความชุกของโรคโกเชร์ในการศึกษาในประเทศต่างๆ

a: Standard prevalence; b: birth prevalence; c: birth frequency; d: Ashkenazi Jewish

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (22)

เมื่อปี ค.ศ. 2015 Motta และคณะได้ทำการศึกษา การตรวจวินิจฉัยโรคโกเชร์ ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ ที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยตรวจเบื้องต้นโดยวิธี dry blood spot (DBS) พบว่า มีผู้ป่วยตรวจพบผลเป็นบวกจาก DBS จำนวน 34 ราย จากกลุ่มตัวอย่าง 196 ราย และจาก 34 ราย มีจำนวน 7 ราย ที่ตรวจพบผลเป็นบวกจาก β-glucosidase assay และ เป็นโรคโกเชร์จากการวินิจฉัยโดยวิธีการตรวจระดับโมเลกุลของยีน *GBA1* gene คิดเป็นร้อยละ 3.6 (33)

ในปีค.ศ. 2018 Ke Lei และคณะได้ทำการศึกษาในประเทศจีนโดยการใช้ DBS ในการตรวจคัดกรองเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงเป็นโกเชร์ กล่าวคือเป็นเด็กที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ ร่วมกับอาการอื่น เช่น ซีด ปวดกระดูก มี monoclonal gammopathy เป็นต้น และตรวจยืนยันผลด้วย β-glucosidase assay และ วิธีการตรวจระดับโมเลกุลของยีน *GBA1* พบว่า ความชุกของโกเชร์อยู่ที่ร้อยละ 5.5 (34)

ในประเทศไทยมีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคโกเชอร์พบว่าส่วนใหญ่ เกิดในผู้ป่วยเด็ก โดยจากการศึกษาของ พ.ญ.พิมพ์ สุวรรณรัตน์ และคณะ ในผู้ป่วยเด็กที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543- 2550 มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก เฉลี่ยปีละ 95,000 คน และรับไว้ในโรงพยาบาล 4,400 คน มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโกเชร์เพียง 5 ราย (35) และการศึกษาของ พญ.วรวรรณ ตันไพจิตร และคณะ ในผู้ป่วยเด็กภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช เก็บรวบรวมข้อมูล ตั้งแต่ปี พ.ศ.2509-2531 พบมีผู้ป่วยโกเชร์ทั้งหมด 27 ราย (36) สำหรับในผู้ใหญ่ ยังไม่การศึกษาอย่างแพร่หลาย

ผู้ป่วยโรคโกเชอร์สามารถมาด้วยอาการและอาการแสดงได้หลากหลายระบบ เช่น เม็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโต หรืออาการทางระบบประสาท แบ่งเป็น 3 ชนิด (37) ได้แก่

Type 1 non-neuropathic (GD1) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โดยมีความชุก ประมาณร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วย GD ในยุโรปและอเมริกา บางครั้งอาจไม่มีอาการ หรือพบมีอาการเริ่มต้นตั้งแต่อายุน้อย สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ จากการศึกษาพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย คือ 10 – 20 ปี (24) (38) โดยจากการเก็บข้อมูล Gaucher registry ที่รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเชอร์พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้วยที่เริ่มมีอาการคือ 20.4 ปี แต่อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 68 ที่พบว่าเป็นโรคตั้งแต่อายุน้อยกว่า 10 ปี และ ร้อยละ 48 ที่พบว่าเป็นโรคก่อนอายุ 6 ปี(6, 39) โดยโรค GD 1 มักจะส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่มักไม่มีอันตรายถึงชีวิต

อาการและอาการแสดงที่พบได้ในผู้ป่วย GD1 ได้แก่ ม้ามโต สามารถพบได้ถึงร้อยละ 90 บางครั้งอาจไม่มีอาการ หรือมีอาการปวดแน่นท้องในผู้ป่วยที่ม้ามโตมาก แต่พบว่ามีม้ามขาดเลือดหรือ ม้ามแตกพบได้น้อยมาก (40) พบผู้ป่วยมีตับโตได้ร้อยละ 60-80 แต่การเกิดพังผืดหรือตับแข็งพบได้น้อย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในถุงน้ำดีของผู้ป่วย GD1 สูงกว่าคนทั่วไปถึง 5 เท่า โดยพบประมาณร้อยละ 32 ของผู้ป่วย (41) ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยอาจพบมี gaucheroma เป็นรอยโรคที่ตับ หรือม้าม ซึ่งบางครั้งถูกวินิจฉัยผิดเป็นมะเร็งตับ หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง(42)

อาการอ่อนเพลียพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในผู้ป่วยเด็กพบมีปัญหาด้านการเจริญเติบโต (37)

ในแง่ของเลือดและการแข็งตัวของเลือด พบว่าผู้ป่วยมาด้วยอาการเลือดออกผิดปกติได้ เช่น เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน หรือประจำเดือนมาผิดปกติ เป็นต้น เกิดจากการมีเกล็ดเลือดต่ำพบได้ร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วย (43) หรือเกิดจากเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ ซึ่งพบได้น้อยกว่า (44)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาวะปวดกระดูกสามารถพบได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยมักมีอาการปวดที่กระดูกสะโพกและขา มากกว่าแขน (45)สาเหตุของอาการปวดกระดูกยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัด แต่อาจเกิดจากการขาดเลือด ส่งผลให้เกิดกระดูกตายจากการขาดเลือด (avascular necrosis) ในที่สุด พบได้บ่อยที่กระดูกหัวสะโพก ซึ่งสาเหตุการเกิดในปัจจุบันคิดว่าเป็นจากการอักเสบเรื้อรัง ความผิดปกติของฮอรโมน และ cytokine (46, 47) และภาวะกระดูกตายจากการขาดเลือดนี้ มักจะส่งผลให้เกิดภาวะข้อเสื่อม (osteoarthritis) ที่ต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข

พบว่าผู้ป่วย GD มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) หรือกระดูกพรุน (osteoporosis) ได้มากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ หรือ ผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนแล้ว และอาจทำให้เกิดกระดูกหัก (pathological fracture) ได้ (48)

ในระบบทางเดินหายใจ พบว่ามีภาวะเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมปอดอักเสบ (interstitial lung disease) ทำให้เกิดผังผืดในปอด (lung fibrosis) จากการสะสมของเซลล์โกเชอร์ เกิดความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) ได้ (49) (50)

การสะสมของโกเชอร์เซลล์ที่ไตพบได้น้อย ถ้าหากมีภาวะดังกล่าว มักตรวจพบมีการรั่วของเม็ดเลือดแดง หรือ โปรตีนทางปัสสาวะ (51)

Type 2 acute neuropathic (GD2) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ของ GD แต่ก็มีบางรายงานพบประมาณ ร้อยละ 20 (52) มักมีอาการทางระบบประสาทตั้งแต่อายุ 3-6 เดือน ร่วมกับมีตับม้ามโต โดยอาการทางระบบประสาท มีการหดเกร็งของคอและลำตัว (opisthotonus) มีอาการทางตา คือตาบวม และ oculomotor paralysis (53)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

โดยทั่วไปผู้ป่วย GD2 มีอายุอยู่ได้โดยเฉลี่ย 11.7 เดือน สาเหตุส่วนใหญ่ของการเสียชีวิตเกิดจากการมีปัญหาทางการหายใจ ได้แก่ การสำลัก หรือ เกิดภาวะหยุดหายใจ (apnea) พบเป็นส่าเหตุกว่าร้อยละ 50 (53)

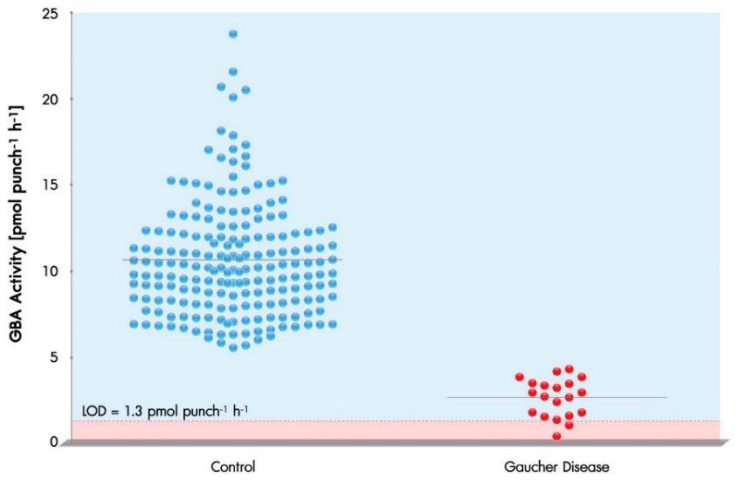
Type 3 subacute neuropathic (GD3) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของ GD แต่ก็มีบางรายงานพบสูงถึงประมาณร้อยละ 33 (52) อาการและอาการแสดงในแต่ละระบบจะคล้ายกับ GD1 แต่มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นก่อนอายุ 20 ปี โดยบางรายอาจมีเพียงอาการทางตา เป็น horizontal ophthalmoplegia ในขณะที่บางราย อาจมีอาการเดินเซ (cerebellar ataxia) สมองเสื่อม (dementia) และลมชักลักษณะ myoclonus epilepsy ได้(9, 54)

ระดับความรุนแรง และอาการแสดงของโรคพบแตกต่างกันได้มาก เช่น ซีด เกล็ดเลือดต่ำ ตับม้ามโต อาการปวดกระดูก หัวกระดูกฟีเมอร์ขาดเลือด ความดันสูงในเส้นเลือดปอด[3] เป็นต้น และเนื่องจากโรคมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้การวินิจฉัยล่าช้า ส่งผลให้เกิดผลต่อหลายระบบต่อร่างกาย จนถึงขั้นเสียชีวิตได้ (55) โดยเฉพาะใน Gaucher disease type 1 (non-neuropathic) ที่ในงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยถึง 86 คนจากผู้ป่วยทั้งหมด 510 คน ทีได้รับการวินิจฉัยล่าช้า (56)

การตรวจวินิจฉัยโรคโกเชร์

ในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) คือการตรวจว่ามีการพร่องหรือขาดการทำงานของเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) ในเม็ดเลือดขาว (57) แต่การตรวจทำได้ยากเนื่องจากต้องใช้เลือดที่เป็น whole blood และมีห้องปฏิบัติการที่รองรับไม่แพร่หลาย จึงมีการตรวจโดย *GBA1* gene mutation ที่สามารถทำได้โดยการตรวจจากเลือดที่ส่ง dry blood spot ดังที่ใช้เป็นการตรวจยืนยันโกเชร์ในการศึกษานี้

จากงานวิจัยของ Olivova และคณะ มีการใช้ dry blood spot (DBS – based approach) ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคโกเชร์โดยเปรียบเทียบผล DBS ในผู้ป่วยที่ทราบการวินิจฉัยว่าเป็นโกเชร์จำนวน 20 ราย เทียบกับ คนปกติ 193 รายผลพบว่า การตรวจวินิจฉัยโกเชร์ด้วย DBS มีความน่าเชื่อถือ (58)

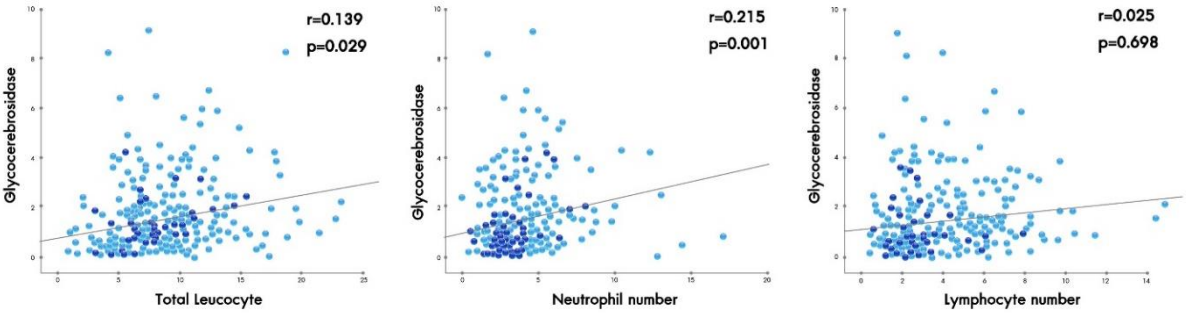


รูปภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างของ GBA activity ในคนปกติ และผู้ป่วยโกเชร์
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง(58)

และจากงานวิจัยของ Stroppiano และคณะ ที่ทำการศึกษาในรูปแบบศึกษาวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross sectional study) เปรียบเทียบผล DBS ในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย เทียบกับคนปกติ 25 ราย พบว่าการใช้ DBS ที่ค่า cut-off ที่ 4.4 ทำให้มีความไวของการตรวจร้อยละ 88.2 และความจำเพาะร้อยละ 88.5 ในการตรวจวินิจฉัยโกเชร์ (59) และวิจัยของ Chamoles และคณะพบว่าการตรวจ DBS ช่วยให้การวินิจฉัยโกเชอร์ เป็นไปได้ง่ายและรวดเร็วขึ้นโดยการศึกษาดังกล่าวเป็นงานวิจัยที่ทำในเด็กทารก (60) ในการศึกษานี้ใช้ DBS ที่ค่า cut-off ที่ 1.8 ซึ่งมีความไวของการตรวจร้อยละ 78 และความจำเพาะร้อยละ 98 (61)

Elbin และคณะพบว่าการเตรียมเลือดเพื่อส่ง DBS ควรใช้หลอดเก็บตัวอย่างเลือดที่มีสารต้านการแข็งตัวของเลือดเป็น EDTA จะให้ผลการตรวจเอนไซม์ในกลุ่มโรค LSD ได้ดีกว่า heparin การหยดเลือด การเก็บรักษา ความชื้น และความร้อนของการเก็บ DBS ล้วนมีผลต่อความแม่นยำของการตรวจเอนไซม์ (62)

งานวิจัยของ Sozmen และคณะ พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวอาจมีผลต่อระดับ glucosidase enzyme กล่าวคือ เม็ดเลือดขาวที่ต่ำ อาจทำให้การตรวจเอนไซม์โดยวิธีการ DBS ให้ผลเป็นบวกลวงได้ (63)



รูปภาพที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ glycocerebrosidase กับจำนวนเม็ดเลือดขาว
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (63)

นอกจากการตรวจ DBS เพื่อคัดกรองระดับ beta-glucosidase enzyme ในปัจจุบัน มีวิธีการตรวจโกเชร์ โดยการตรวจ หาระดับ glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) ที่จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโกเชร์ เป็นเครื่องมือที่มีความแม่นยำสูง สามารถใช้ในการตรวจวินิจฉัย และติดตามการรักษาผู้ป่วยโกเชร์หลังได้รับการรักษา แต่ยังไม่เป็นที่ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน (64)

การตรวจยีน *GBA1* ในภาวะปกติยีน *GBA1* ที่บนขาข้างยาวของโครโมโซมที่ 1 (1q21) จะเป็นยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (β-glucosidase) ประกอบไปด้วย 11 exons จากการศึกษาของ Koprivica, V และคณะ ที่ทำในผู้ป่วย GD1 จำนวน 128 ราย และ GD3 จำนวน 28 ราย พบว่ามีการกลายพันธุ์มากกว่า 400 ชนิดที่เกิดขึ้นที่ยีน *GBA1* แต่ที่พบได้บ่อย ได้แก่ c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dup, c.115+1G>A (IVS2+1G>A) (65)

การตรวจเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration) ไม่ได้ใช้เป็นวิธีพื้นฐานในการยืนยันการวินิจฉัย GD แต่อาจทำในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำที่หาสาเหตุไม่ได้ โดยอาจช่วยในการวินิจฉัยหากตรวจพบโกเชอร์เซลล์ในไขกระดูก อย่างไรก็ตาม การแยกเซลล์โกเชอร์จาก เซลล์ที่ผิดปกติจากสาเหตุอื่นนั้นทำได้ยาก อาจพบมีเซลล์ที่ลักษณะใกล้เคียงกับโกเชอร์เซลล์ เกิดจากการที่ macrophage cell ในไขกระดูกมีการแบ่ง cell อย่างรวดเร็ว เรียกว่า pseudo-Gaucher ที่อาจพบได้ในโรคติดเชื้อบางชนิด หรือโรคเลือด เช่น myeloma ที่มีการสะสมของ immunoglobulin crystal (66) Waldenstrom's disease หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มี monoclonal gammopathy (67) chronic myeloid leukemia (68) หรือ myelodysplasia (69)หรือการติดเชื้อ mycobacteria (70)

อย่างไรก็ตาม การตรวจไขกระดูกจะช่วยวินิจฉัยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือม้ามโต ได้ง่ายและได้ผลรวดเร็วกว่าการส่งตรวจเอนไซม์ จึงยังมีประโยชน์ทางคลินิกในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้

ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโกเชร์ พบว่ามี serum ferritin สูง โดย serum iron, transferrin saturation และsoluble transferrin receptor ปกติ(71)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

การตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) พบได้ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโกเชร์ โดยมีระดับต่ำกว่า 60,000/dL ประมาณร้อยละ 26 และต่ำกว่า 120,000/dL ในร้อยละ 76 ของผู้ป่วย จากผลการศึกษาของ Charrow, J และคณะที่ศึกษาในผู้ป่วยโกเชอร์ 1698 ราย (72) สำหรับภาวะซีด พบได้ประมาณร้อยละ 56 และมักว่ามี Hemoglobin ไม่ต่ำกว่า 9 gm/dL เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) พบได้ไม่บ่อย โดยสาเหตุของ cytopenia สามารถอธิบายได้จากการมี splenic sequestration และ bone marrow infiltration อย่างไรก็ตามอาจเกิดจากการขาดเอนไซม์ได้เช่นเดียวกัน (73) (74)

ในแง่ของการรักษา ในอดีตมีการรักษาด้วยการตัดม้าม จากการศึกษาของ Eitan Shiloni ที่ทำในปี ค.ศ. 1983 ทำการศึกษาในผู้ป่วยโกเชร์ที่รักษาโดยการตัดม้าม จำนวน 13 ราย มีข้อบ่งชี้จากการที่มีเกล็ดเลือดต่ำจาก hypersplenism จำนวน 12 ราย และมีอาการจากการที่ม้ามโตมาก 1 ราย

พบว่า หลังการผ่าตัด ปัญหาเรื่องเกล็ดเลือดต่ำ และ ม้ามโต ดีขึ้น แต่เมื่อติดตามต่อเนื่องพบว่าถึงแม้จะตัดม้ามแล้วผู้ป่วยก็ยังมีขนาดตับที่โตขึ้นเรื่อยๆ และมีจำนวน 5/12 ราย ที่ยังมีผลแทรกซ้อนในระบบกระดูกและข้อ ถึงแม้จะได้รับการรักษาแล้ว อีกทั้งยังมีผู้ป่วยที่เกิดผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัดในแง่ของการติดเชื้อ (75) ในปัจจุบันการตัดม้ามจึงไม่ใช่ทางเลือกหลักในการรักษาโกเชร์

ในปัจจุบันมีการรักษาหลัก 2 วิธี ได้แก่ enzyme replacement therapy (ERT) และ substrate reduction therapy (SRT) โดยมีเป้าหมายในการรักษา คือ ลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากตัวโรค และผลที่ทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยะอย่างถาวร

จากผลการวิจัยของ Mistry PK. และคณะ ที่เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย GD1 จำนวน 2700 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบการให้ยาเร็วคือภายใน 2 ปี หลังจากวินิจฉัย เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลัง 2 ปีนับจากการวินิจฉัย พบว่า ERT มีประโยชน์ในการรักษาโกเชร์ โดยทำให้ตับม้ามเล็กลง ภาวะเม็ดเลือดต่ำ(cytopenia) ดีขึ้น ลดการเกิดกระดูกพรุน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย และลดการเกิดกระดูกตายจากการขาดเลือด(avascular osteonecrosis) โดยได้ประโยชน์มากกว่าในกลุ่มที่เริ่มการรักษาเร็ว (76)

สำหรับ substrate reduction therapy (SRT) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง ceramide glucosyltransferase มีการศึกษาของ Mistry และคณะ ที่ทำเป็น Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ใน 12 ประเทศ ตีพิมพ์เมื่อปี 2015 ในผู้ป่วย GD1 จำนวน 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยาจริงและยาหลอก ผลพบว่าการให้ยา SRT ช่วยลดขนาดตับม้าม ภาวะซีด และเกล็ดเลือดต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ(77) ปัจจุบัน SRT เป็นทางเลือกในการรักษาโกเชร์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ ERT ได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross sectional study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ทำการศึกษา

การเข้าถึงตัวอย่างทำโดยใช้กลุ่มตัวอย่างที่เข้ารับการรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผู้ป่วยในหอผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ จากนั้น เข้าพบผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกในวันที่ผู้ป่วยมีนัดพบแพทย์ หรือที่หอผู้ป่วยหากผู้ป่วยรับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาล เพื่อขอความยินยอม และเจาะเลือดส่งตรวจ

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. อายุเท่ากับหรือมากกว่า 15 ปี

2. ผู้ป่วยที่มีม้ามโต จากการตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางรังสีวิทยา (ขนาดมากกว่า 10 cm.)

3. มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000 /ul ตรวจพบอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน

4. ผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองหรือดื้อต่อการรักษา

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1.ผู้ป่วย acute leukemia

2. ผู้ป่วย aplastic anemia

3. ผู้ป่วย biopsy-proven hematologic malignancy

4. ผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปยังไขกระดูก (hematologic / non-hematologic malignancy)

Chulalongkorn University

3.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากงานวิจัยของ Motta และคณะ[31] ได้ทำการศึกษา การตรวจวินิจฉัยโรคโกเชอร์ ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ ที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยตรวจเบื้องต้นโดยวิธี dry blood spot (DBS) พบว่า มีผู้ป่วยตรวจพบผลเป็นบวกจาก DBS จำนวน 34 ราย จากกลุ่มตัวอย่าง 196 ราย และจาก 34 ราย มีจำนวน 7 ราย ที่ตรวจพบผลเป็นบวกจาก β-glucosidase assay และ เป็นโรคโกเชร์จากการวินิจฉัยโดยวิธีการตรวจยีน *GBA1* คิดเป็นร้อยละ 3.6

ใช้สูตรคำนวณ

Sample size $n = Z_{a/2}^{\ 2}\ (p)x(1-p) / d^2$

n_0 = จำนวนประชากรผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ / หรือเกล็ดเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ

$Z_{a/2}^{\ 2}$ = การกระจายความน่าจะเป็นโดย a/2 = 0.025 การกำหนดความผิดพลาดโดยพื้นที่ใต้กราฟ two-tailed areas ของ 95% confidence interval (95% CI) คือ 1.95996

p = อุบัติการณ์การเกิดโรค คือ ร้อยละ 3.6 = 0.036

1-p = 1- 0.036 = 0.965

d^2 = ค่ายอมรับความแตกต่างที่ร้อยละ 3

ดังนั้น จะคำนวณได้ดังนี้ $(1.96)^2$ x (0.035 x 0.965) /$(0.03)^2$ = 144

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการคำนวณได้ประชากรที่ใช้ในการศึกษานี้ 144 คน เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาระหว่างการดำเนินการศึกษา หรืออาจมีปัญหาการเก็บตัวอย่าง จึงจะเก็บตัวอย่างผู้ป่วยเพิ่มร้อยละ 10 คิดเป็น 158 คน

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ขอใบรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

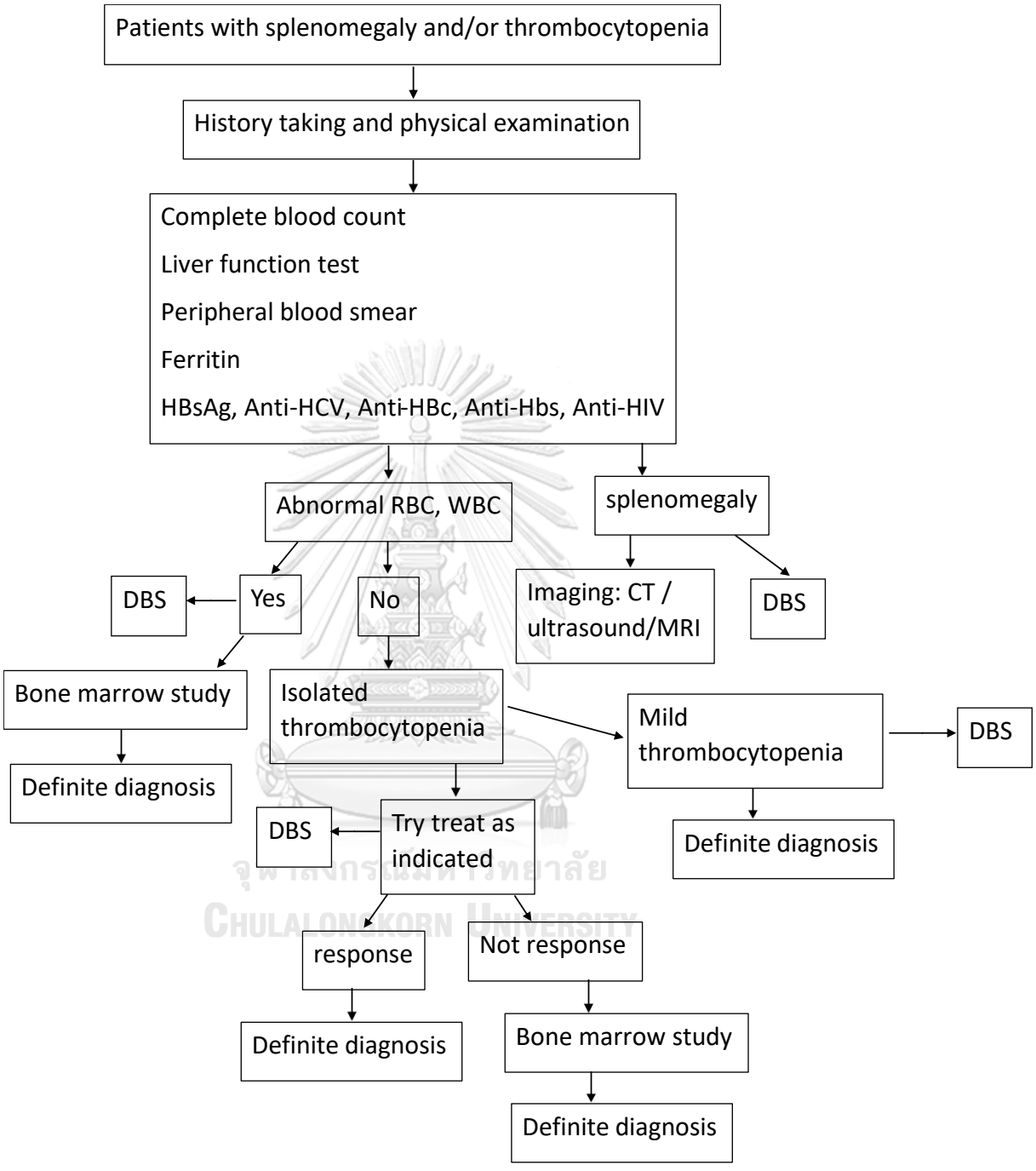
2. ผู้วิจัยจะต้องอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง และประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถาม และตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจและให้เวลา

ตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ จะเป็นความลับและนำมาเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของการวิจัย

3. ขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยมีการเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (consent form แนบท้าย)

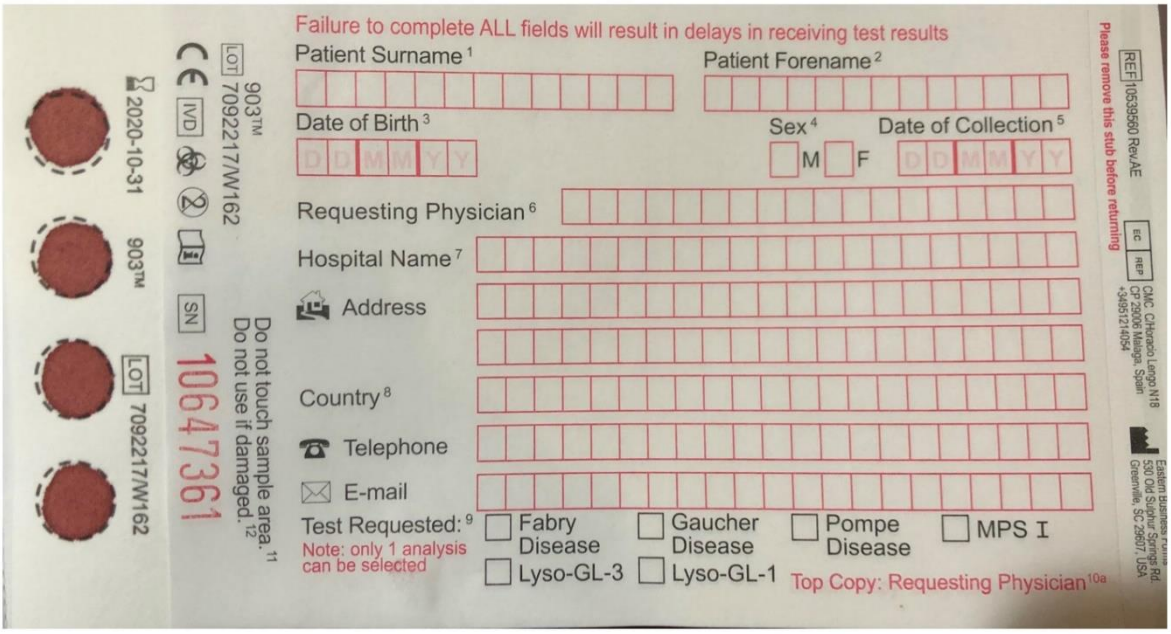
4. เมื่ออาสาสมัครให้ความยินยอม ในการเข้าร่วม จะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย เจาะเลือดอาสาสมัคร เพื่อส่งตรวจ dry blood spot โดยการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ ใส่หลอดเก็บเลือดที่ใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดเป็น EDTA ปริมาณ 3 ซีซี ร่วมกับเก็บข้อมูลการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ ทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา รวมถึงการตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูก จากข้อมูลในเวชระเบียน เพื่อวิเคราะห์และหาสาเหตุของภาวะม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคอย่างเป็นระบบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปภาพที่ 9 แสดงแนวทางการวินิจฉัยโรคอย่างเป็นระบบ

ห้องปฏิบัติการที่ใช้ตรวจ dry blood spot (DBS) คือ ห้องปฏิบัติการของ National Taiwan university hospital ประเทศไต้หวัน เนื่องจากห้องปฏิบัติการ Biochemical Genetics Laboratory, National Taiwan University Hospital เป็นห้องปฏิบัติการที่สามารถแปลผล dry blood spot test เพื่อตรวจคัดกรองระดับเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดส (betaglucosidase) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และในกรณีที่ผลเป็นบวก ห้องปฏิบัติการสามารถรองรับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคโกเชร์ (Gaucher disease) ได้ โดยวิธีการทางโมเลกุล ตามหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัย ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีห้องปฏิบัติการรองรับการตรวจดังกล่าว



รูปภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างกระดาษตรวจ dry blood spot

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5. แจ้งผลการตรวจให้ผู้ป่วยรับทราบ

6. หากผลการตรวจยืนยันพบเป็นโกเชร์ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการให้ยา หากพบเป็นวินิจฉัยอื่น จะได้รับการรักษาตามการวินิจฉัยนั้นๆต่อไป

3.5 การรวบรวมข้อมูล

วิธีการเก็บข้อมูล

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ สัญญาณชีพ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ประวัติการดื่มสุรา สูบบุหรี่ อาการ อาการแสดง ขนาดม้าม และการตรวจร่างกาย

วิธีการวัดขนาดม้ามทำโดยการตรวจร่างกาย ถ้าหากพบว่ามีม้ามโตจากการคลำ ทำการวัดขนาดโดยการเคาะด้วยวิธี Nixon method หรือใช้ขนาดจากการตรวจทางรังสีวิทยาถ้ามี

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดจะได้รับการตรวจผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยการใช้ dry blood spot ร่วมกับ ข้อมูลที่มีบันทึกอยู่ในเวชระเบียน ทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจผลชิ้นเนื้อ รวมถึงการรักษาที่เคยได้รับ ตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยอย่างเป็นระบบ

ผู้เก็บข้อมูล : ผู้ดำเนินการวิจัย

ผู้บันทึกข้อมูล : ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล และรวบรวมข้อมูล และกรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA

3.6 ข้อจำกัด

- การส่งตรวจโดยใช้ dry blood spot ต้องมีวิธีการหยดเลือด การเก็บรักษาอย่างถูกต้อง เพื่อให้ได้ผลการตรวจที่แม่นยำ ผู้วิจัยจึงเป็นผู้หยดเลือดด้วยตนเองทุกราย และเก็บรักษา DBS ก่อนส่งตรวจด้วยวิธีการที่เหมาะสม อีกทั้งการส่งตรวจใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์จึงจะทราบผล บางครั้งผู้ป่วยอาจไม่สะดวกมาฟังผลในช่วงเวลาดังกล่าว แก้ปัญหาโดยการโทรศัพท์แจ้งผลเบื้องต้นกับผู้ป่วย

- เนื่องจากมีข้อมูลบางอย่างที่ใช้จากการบันทึกเวชระเบียน ทำให้มีข้อมูลบางอย่างไม่ครบถ้วนได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการน้าข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการน้าข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการน้าข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลอายุ เพศ โรคประจำตัว การรักษาที่ได้รับ อาการแสดง สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงจะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ

- หา prevalence ของโกเชอร์ และวิเคราะห์การวินิจฉัยอื่นๆ โดยแยกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโตอย่างเดียว เกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว และกลุ่มที่มาด้วยม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ

- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณจะมีการแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

- การทดสอบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละการวินิจฉัย แยกเป็น กลุ่มมะเร็งทางโลหิตวิทยา ตับแข็ง และ ธาลัสซีเมีย วิเคราะห์โดยใช้ Mann-Whitney U, T-test, One-way ANOVA และ Chi-squared test สำหรับข้อมูล continuous variable ที่ไม่ใช่การแจกแจงปกติ, continuous variable ที่แจกแจงปกติ, การวิเคราะห์ความแตกต่างมากกว่า 2 กลุ่ม และ การวอเคราะห์ categorical data ตามลำดับ

- ทดสอบความไวและความจำเพาะของปัจจัยที่บ่งชี้การวินิจฉัยโดยใช้ ROC curve analysis

- ผู้วิจัยใช้โปรแกรม STATA version 14 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4
ผลการวิจัย

การศึกษาทำในผู้ป่วยจำนวน 195 ราย ที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ มีผู้ป่วยผ่านการคัดกรองทั้งสิ้น 203 ราย แต่ถูกตัดออกจากการวิจัยจำนวน 8 ราย เนื่องจากมี ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทางโลหิต ก่อนการเจาะเลือดคัดกรองจำนวน 4 ราย และเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเกิน 150,000 cells/mm^3 จำนวน 2 ราย และผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมวิจัยอีก 2 ราย ผู้ป่วยมีอายุ เฉลี่ย 49.5 (15-91) ปี เป็นเพศหญิงจำนวน 122 ราย (ร้อยละ 62.5) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 92.3 มีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 27 ราย (ร้อยละ 13.8) ความดันโลหิตสูง 37 ราย (ร้อยละ 18.9) โลหิตจางธาลัสซีเมีย 46 ราย (ร้อยละ 27.8) โดยมีกลุ่มธาลัสซีเมียที่ต้องพึ่งพาการให้เลือด 31 ราย และไม่พึ่งพาการให้เลือด 15 ราย เกล็ดเลือดต่ำ ITP 37 ราย(ร้อยละ 18.9) ผู้ป่วยตับแข็ง 21 ราย (ร้อยละ 10.7) และผู้ป่วย HIV จำนวน 3 ราย(ร้อยละ 1.5) มีผู้ป่วย จำนวน 37 รายสูบบุหรี่ (ร้อยละ 18.9) และ 42 (ร้อยละ 21.5) รายมีประวัติดื่มแอลกอฮอล์

รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยแสดงดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน 195	ร้อยละ
อายุ (ปี)	15-91 (เฉลี่ย 49.5)	
15-30	31	15.9
31-45	34	33.3
46-60	54	61.0
60-75	42	82.5
>75	34	17.4
เพศ		
หญิง	122	62.5
ชาย	73	37.4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน 195	ร้อยละ
โรคประจำตัว	**180 (92.3%)**	
- เบาหวาน	**27**	**13.8**
- ความดันโลหิตสูง	**37**	**18.9**
- ธาลัสซีเมีย	**46**	**27.8**
TDT	**31/46**	
Non-TDT	**15/46**	
- ITP	**37**	**18.9**
- ตับแข็ง	**21**	**10.7**
- ติดเชื้อ HIV	**3**	**1.5**
สูบบุหรี่		
- สูบบุหรี่	**37**	18.9
- ไม่สูบบุหรี่	**158**	81
ดื่มแอลกอฮอล์		
- ดื่มแอลกอฮอล์	**42**	21.5
- ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	**153**	78.4

(TDT: transfusion dependent thalassemia, non-TDT: non-transfusion dependent thalassemia, ITP: immune thrombocytopenic purpura, HIV: human immunodeficiency virus)

ประชากรที่ศึกษา มีกลุ่มที่ม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 13) ม้ามโตอย่างเดียว จำนวน 56 ราย (ร้อยละ 28.7) และเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวจำนวน 113 ราย (ร้อยละ 57.9) ผู้ป่วยที่มีม้ามโตรวมทั้งที่มีและไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ มีจำนวน 82 ราย (ร้อยละ 42) ขนาดม้ามเฉลี่ย 15 ซม (11-25 ซม) จากการตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางรังสีวิทยา

ตารางที่ 2 แสดงอาการที่พบในผู้ป่วย

อาการที่พบในผู้ป่วย	จำนวน	ร้อยละ
ม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ	26	13.3
ม้ามโตอย่างเดียว	56	28.7
เกล็ดเลือดต่ำเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว	113	57.9

มีผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ ที่มีและไม่มีม้ามโต มีจำนวน 139 ราย (ร้อยละ 71.2) มีค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด 90,865.3 เซลล์/มม^3 (1,000-149,000 เซลล์/มม^3)

ตารางที่ 3 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจนับเม็ดเลือด	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ร้อยละที่ผิดปกติ
Hb (ก/ดล)	10.4 (2.7)	66.6
MCV (fL)	88.4 (44)	45.6
RDW (%)	18.0 (6.0)	56.4
Absolute neutrophil count (เซลล์/มม^3)	5572.5 (13727)	49.2
Absolute lymphocyte count (เซลล์/มม^3)	1974.2 (2193.3)	28.0
Platelets (เซลล์/มม^3)	123267.4 (98013.1)	71.2
ค่าการทำงานของตับ		
Albumin (ก/ดล)	3.7 (0.7)	26.6
Globulin (ก/ดล)	3.7 (2.3)	51.8
AST (ยูนิต/ล)	46 (133.7)	27.6
ALT (ยูนิต/ล)	38.1 (70)	22.5

ค่าการทำงานของตับ		
TB (มก/ดล)	**1.8 (4.1)**	**33.3**
DB (มก/ดล)	**0.8 (2.7)**	**31.2**
ALP (ยูนิต/ล)	**98 (76.4)**	**12.6**
ตัวแปรอื่นๆ		
BUN (มก/ดล)	**16.1 (11.3)**	**17.4**
Creatinine (มก/ดล)	**1.0 (1.4)**	**22.0**
Ferritin (มคก/ดล)	**1202 (1723)**	**29.7**
LDH (ยูนิต/ล)	**297 (288.2)**	**23.0**

Hb: hemoglobin, MCV: mean corpuscular volume, RDW: red blood cell distribution width, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, TB: total bilirubin, DB: direct bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, LDH: lactate dehydrogenase (normal 125-220U/L)

จากการศึกษาในประชากรจำนวน 195 เพื่อหาความชุกของโรคโกเชร์โดยใช้การตรวจคัดกรองโรคโกเชร์อย่างเป็นระบบ มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ตรวจคัดกรอง dry blood spot แล้วพบว่ามีเอนไซม์เบต้ากลูโคสิเดสต่ำเล็กน้อย โดยผู้ป่วยทั้งสองราย มีม้ามโต และเกล็ดเลือดต่ำ แต่เมื่อตรวจซ้ำเพื่อยืนยันการวินิจฉัยพบว่า เบต้ากลูโคสิเดสเอนไซม์ปกติ และทั้งสองรายได้รับการวินิจฉัยเป็นตับแข็ง

จึงสรุปได้ว่าไม่พบการวินิจฉัยผู้ป่วยโกเชร์ในประชากร 195 ราย ที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ อย่างก็ดี ได้มีการศึกษาการวินิจฉัยที่พบในผู้ป่วย ที่มาด้วยอาการต่างๆ ได้แก่

ผู้ป่วยที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ วินิจฉัยสุดท้ายเป็นตับแข็ง จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 53.8) โลหิตจางธาลัสซีเมีย 6 ราย (ร้อยละ 23) และกลุ่มมะเร็งทางโลหิต 3 ราย (ร้อยละ 11.5)

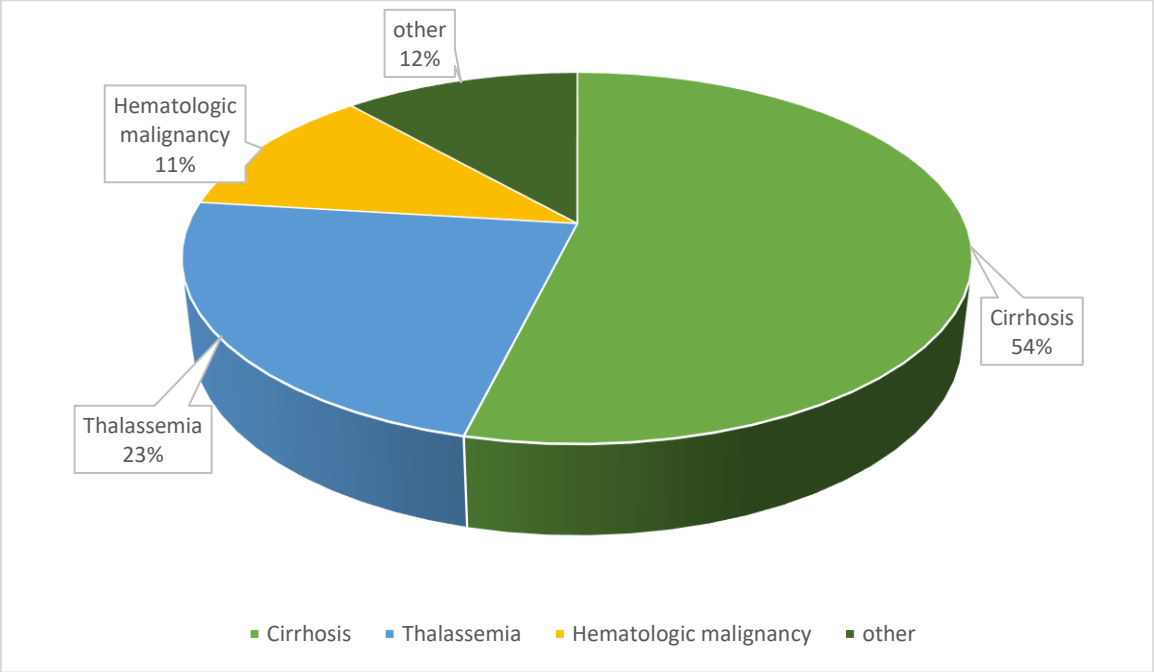
ผู้ป่วยที่มีม้ามโตอย่างเดียว วินิจฉัยสุดท้ายเป็น โลหิตจางธาลัสซีเมีย 40 ราย (ร้อยละ 71.4) มะเร็งทางโลหิต 12 ราย (ร้อยละ 21.4) และเป็นตับแข็ง 1 ราย (ร้อยละ 1.79)

ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว วินิจฉัยสุดท้ายพบเป็นเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ ITP จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 51.3) Myelodysplastic syndrome (MDS) 20 ราย (ร้อยละ 17.7) กลุ่มมะเร็งโลหิตอื่นๆ 8 ราย (ร้อยละ 7) ตับแข็ง 8 ราย (ร้อยละ 7) และมีเกล็ดเลือดต่ำจากยา 2 ราย (ร้อยละ 1.7)

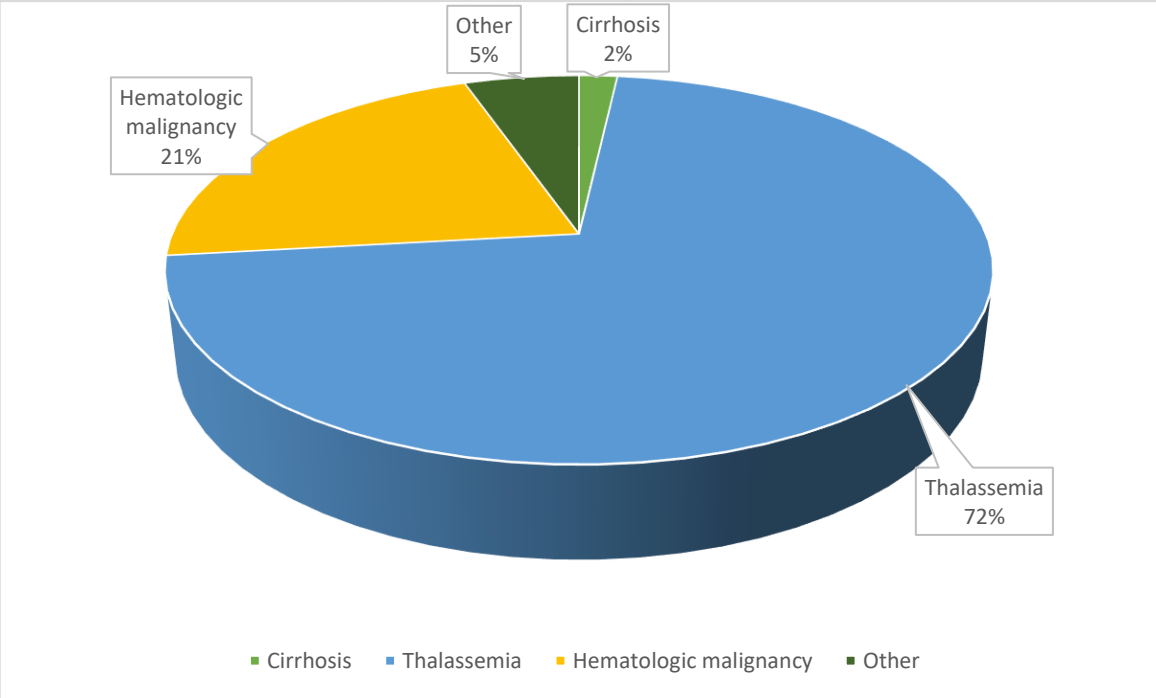
ตารางที่ 4 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

	จำนวน	**ร้อยละ**
ม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ	**จำนวน = 26**	
- Cirrhosis	14	53.8
- Thalassemia	6	23
- Hematologic malignancy	3	11.5
ม้ามโตอย่างเดียว	**จำนวน = 56**	
- Thalassemia	40	71.4
- Hematologic malignancy	12	21.4
- Cirrhosis	1	1.79
เกล็ดเลือดต่ำเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว	**จำนวน = 113**	
- Immune thrombocytopenia (ITP)	58	51.3
- Myelodysplastic syndrome (MDS)	20	17.7
- Other hematologic malignancy	8	7
- Cirrhosis	8	7
- Disseminated intravascular coagulopathy (DIC)	5	4.4
- Drug induced thrombocytopenia	2	1.7

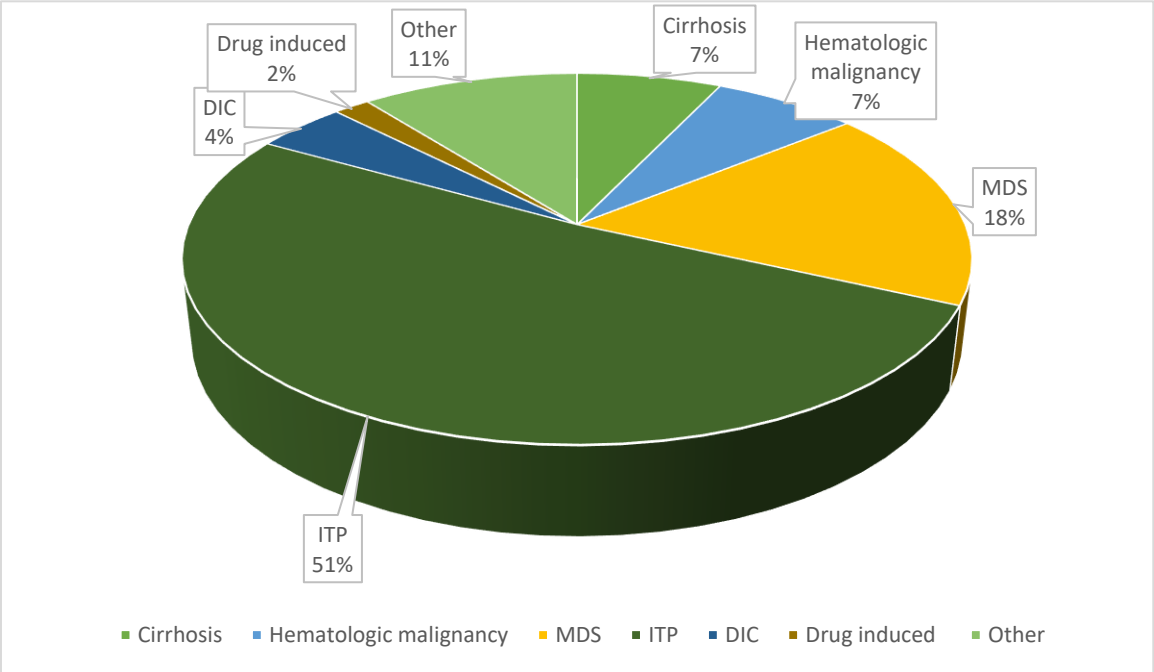
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



ภาพที่ 11 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และเกล็ดเลือดต่ำ



ภาพที่ 12 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโต โดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ



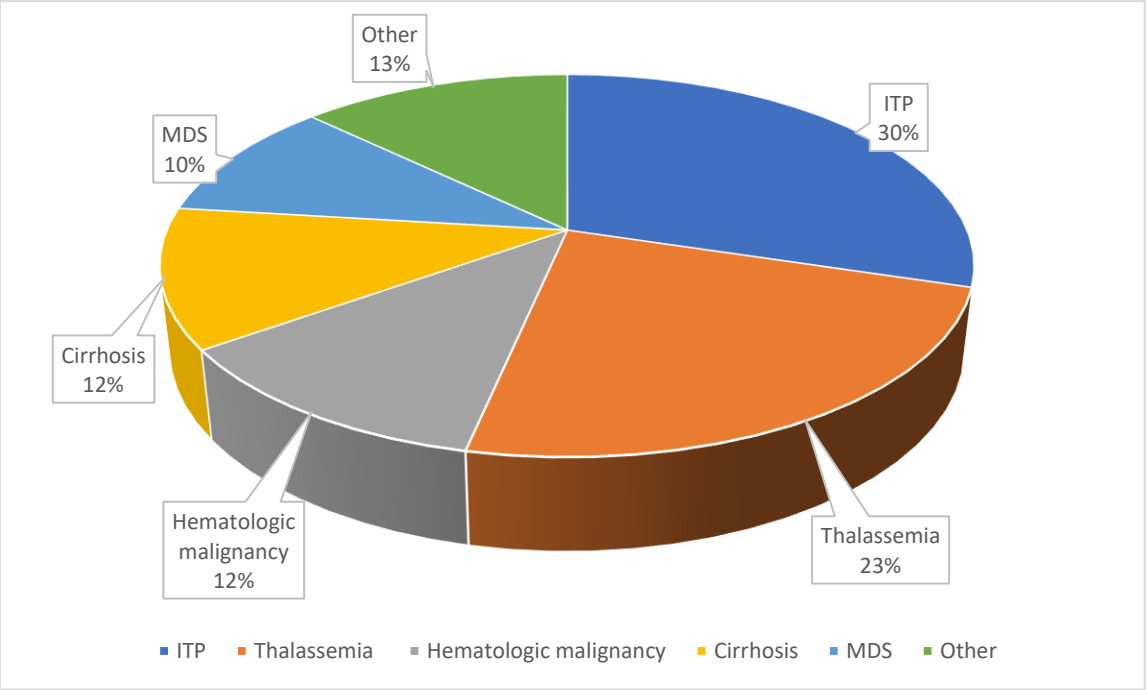
ภาพที่ 13 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำ แต่ไม่มีม้ามโต

เมื่อรวมผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ พบว่ามีผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 29.7) โลหิตจางธาลัสซีเมีย 46 ราย (ร้อยละ 23.5) มะเร็งทางโลหิต และ ตับแข็ง 23 ราย (ร้อยละ 11.7) และไขกระดูกเสื่อม MDS จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 10.2)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 5 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายในผู้ป่วยทุกกลุ่ม

การวินิจฉัยสุดท้าย	จำนวน	ร้อยละ
- Immune thrombocytopenia (ITP)	58	29.3
- Thalassemia	46	23.5
- Hematologic malignancy (other than MDS)	23	11.7
- cirrhosis	23	11.7
- Myelodysplastic syndrome (MDS)	20	10.2



ภาพที่ 14 แสดงการวินิจฉัยสุดท้ายของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยที่การวินิจฉัยสุดท้ายเป็น ITP จะมาด้วยเกล็ดเลือดต่ำโดยไม่มีม้ามโต ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นธาลัสซีเมียส่วนใหญ่มีม้ามโตโดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 86.9) และมีบางส่วนที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 13) ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งทางโลหิต ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว (ร้อยละ 65.1) มีบางส่วนมีม้ามโตอย่างเดียว (ร้อยละ 27.9) และมีส่วนน้อยที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ(ร้อยละ 7) และสำหรับผู้ป่วยตับแข็งมีทั้งรายที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 60.9) ม้ามโตอย่างเดียว (ร้อยละ 4.3) และเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว (ร้อยละ 34.8)

นอกเหนือจากการศึกษาการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ ได้มีการศึกษาลักษณะทางคลินิกที่ช่วยในการบ่งชี้การวินิจฉัย ผลเป็นดังนี้

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นตับแข็ง มีค่าเฉลี่ยของระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่าการวินิจฉัยอื่น โดยมีค่า 2.9 ก/ดล เทียบกับ 3.8 ก/ดล (P value = 0.0046) และค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ดื่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.4087)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยตับแข็งที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น

	ผู้ป่วยตับแข็ง (จำนวน=14)	ไม่พบตับแข็ง (จำนวน=12)	P - value
ค่าเฉลี่ย albumin (SD) (ก/ดล)	2.9 (0.46)	3.76 (0.84)	0.0046
ค่าเฉลี่ย globulin (SD) (ก/ดล)	3.5 (0.61)	3.7 (0.93)	0.4323
ค่าเฉลี่ย AST (SD) (ยูนิต/ล)	42.5 (22.6)	38.2 (32.2)	0.4590
ค่าเฉลี่ย ALT (SD) (ยูนิต/ล)	34.4 (20.4)	35.6 (24.6)	0.9781
ค่าเฉลี่ย Platelet (SD) (เซลล์/มม^3)	92500 (23660.2)	86583.3 (36867)	0.6257
ค่าเฉลี่ยขนาดม้าม (SD) (ซม)	14.7 (2.6)	16.1 (3.5)	0.2522

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งทางโลหิต มีค่าเฉลี่ย LDH สูงกว่าการวินิจฉันอื่นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเฉลี่ย 521.5 ยูนิต/ล เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งมีค่า 255.7 ยูนิต/ล (P value = 0.0077) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด หรือปัจจัยทางคลินิกอื่นๆ

ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียพบว่ามีค่าเฉลี่ย Hb 7.2 ก/ดล ซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นธาลัสซีเมียโดยมีค่าเฉลี่ย 10.8 ก/ดล (P value = 0.001). นอกจากนี้ยังพบว่า MCV ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะมีขนาดเล็กกว่า มีค่า 67.8 เทียบกับ 86.1 fL (P value = 0.0006) รวมถึงมีค่า ferritin สูงกว่า 3,086 มคก/ล เทียบกับ 733 มคก/ล (P value= 0.0321) และพบว่ามีขนาดม้ามโตกว่าในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมีย P value = 0.0172

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น

	ผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมีย (จำนวน=6)	ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ธาลัสซีเมีย (จำนวน=20)	P- value
ค่าเฉลี่ย Hb (SD) (ก/ดล)	7.2 (0.64)	10.8 (0.49)	0.001
ค่าเฉลี่ย MCV (SD) (fL)	67.8 (7.6)	86.1 (10.4)	0.0006
ค่าเฉลี่ย RDW (SD) (%)	26.5 (5.4)	16.9 (4.7)	0.0003

ค่าเฉลี่ย platelet (SD) (เซลล์/มม^3)	100000 (33787.6)	86700 (28955.7)	0.2115
	ผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมีย (จำนวน=6)	ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ธาลัสซีเมีย (จำนวน=20)	P- value
ค่าเฉลี่ย ferritin (SD) (มคก/ล)	3086 (4574.2)	733 (1396.0)	0.0321
ค่าเฉลี่ยขนาดม้าม (SD) (ซม)	18.2 (3.0)	14.7 (2.7)	0.0172

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโตโดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ พบว่า กลุ่มมะเร็งทางโลหิตวิทยา พบว่า LDH ในกลุ่มที่เป็นมะเร็ง มีค่า 256.6 ยูนิต/ล เทียบกับ 221.5 ยูนิต/ล ในกลุ่มที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P value=0.65) เช่นเดียวกับในแง่ขนาดม้าม และปัจจัยอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างกับการวินิจฉัยอื่น

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมีย พบว่า ค่าเฉลี่ย Hb และ MCV ต่ำกว่าการวินิจฉัยอื่น อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเฉลี่ย Hb 8.1 g/dl เทียบกับ 11.0 g/dl (P value = 0.0001) และ MCV เท่ากับ 67.5 เทียบกับ 89.6 fL ในการวินิจฉัยอื่น ในขณะที่ RDW และ ferritin มีค่าสูงกว่าการวินิจฉัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญ โดยขนาดม้ามโดยเฉลี่ย ไม่แตกต่างกับการวินิจฉัยอื่น

ในกลุ่มนี้พบผู้ป่วยเป็นตับแข็งจำนวนเพียง 1 รายจึงไม่สามารถนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่นๆได้

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีม้ามโตโดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำเปรียบเทียบกับการวินิจฉัยอื่น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	ผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมีย (จำนวน=40)	ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ธาลัสซีเมีย (จำนวน=16)	P- value
ค่าเฉลี่ย Hb (SD) (ก/ดล)	8.1 (1.4)	11.0 (2.7)	<0.0001
ค่าเฉลี่ย MCV (SD) (fL)	67.5 (9.5)	89.6 (9.2)	<0.0001
ค่าเฉลี่ย RDW (SD) (%)	25.5 (6.0)	15.1 (2.3)	<0.0001
ค่าเฉลี่ย ferritin (SD) (มคก/ล)	1765.1 (1589.7)	654.2 (889.1)	0.0420
ค่าเฉลี่ยขนาดม้าม (SD) (ซม)	14.6 (3.1)	15.4 (3.7)	0.5218

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยแต่ละวินิจฉัย เพียงผู้ป่วย MDS ที่มีค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือดต่ำ 87800 เซลล์/มม^3 เทียบกับ 95636.34 เซลล์/มม^3 โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value =0.6745)

ผู้ป่วย MDS มีค่าเฉลี่ย Hb ต่ำกว่าผู้ป่วยวินิจฉัยอื่นที่มาด้วยเกล็ดเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวคือ ผู้ป่วย MDS มีค่าเฉลี่ย Hb 10.2 ก/ดล เทียบกับ 11.6 ก/ดล ในผู้ป่วยวินิจฉัยอื่น (P-value =0.0266) ในขณะที่ปัจจัยอื่นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มพบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีค่าเฉลี่ย albumin ต่ำกว่าการวินิจฉัยอื่นๆ โดยมีค่าเท่ากับ 2.9 ก/ดล เทียบกับ 3.7 ก/ดล ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นตับแข็ง (P value = 0.0002) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ สำหรับปัจจัยอื่นๆ เช่น globulin AST ALT ไม่มีความแตกต่างกับการวินิจฉัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิต พบว่า LDH ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับการวินิจฉัยอื่น แต่เมื่อวิเคราะห์รวมผู้ป่วย MDS พบว่ามีค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือดต่ำกว่าการวินิจฉัยอื่น ค่าเฉลียเท่ากับ 106272.7 เทียบกับ 128219.5 เซลล์/มม^3 (P value= 0.0043) ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมีย พบว่ามีค่าเฉลี่ย Hb ต่ำกว่าโดยมีค่าเท่ากับ 8.0 g/dl เทียบกับ 11.2 ก/ดล (P value<0.001) ค่าเฉลี่ย MCV น้อยกว่า โดยมีค่าเท่ากับ 67.6 เทียบกับ 94.9 fL (P value<0.001) ค่าเฉลี่ย RDW 25.6 เทียบกับ 19.6% (P value<0.001) และค่าเฉลี่ย ferritin สูงกว่าโดยมีค่า 1941.3 เทียบกับ 563.8 ยูนิต/ล (P value<0.001) แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ขนาดม้าม และเมื่อศึกษา แยกในกลุ่ม TDT และ NTDT ไม่พบความแตกต่างของปัจจัยทางคลินิคในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ในกลุ่ม ITP ได้มีการศึกษาปัจจัยทางคลินิก ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการสเตียรอยด์ กับกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ผลไม่พบความแตกต่างกันในสองกลุ่ม

เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกในแต่ละการวินิจฉัย โดยวิเคราะห์ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ทั้งที่มีม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ หรือม้ามโตอย่างเดียว หรือเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว พบว่า เป็นดังตาราง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกในแต่ละการวินิจฉัย

	ITP (N=58)	Cirrhosis (N=23)	Hematologic malignancy (N=43)	Thalassemia (N=46)	อื่นๆ (N=25)	P-value
ค่าเฉลี่ยอายุ(SD) (Min-Max)	50.8 (15.0) (15-91)	61.8 (14.7) (36-84)	66.6 (16.6) (21-86)	34.7 (16.8) (15-66)	63 (19.1) (28-86)	<0.001
เพศ - หญิง - ชาย	 46 12	 10 13	 23 20	 30 16	 13 12	0.078
ค่าเฉลี่ย Hb (SD) (Min-Max) (ก/ดล)	12.3 (2.0) (6.8-19.1)	11.0 (2.4) (7.2-14.5)	10.2 (2.7) (3-16.4)	8.0 (1.4) (5.9-11.6)	10.4 (2.7) (5.5-11.5)	<0.0001
ค่าเฉลี่ย MCV (SD) (Min-Max) (fL)	88.6 (88.7) (67.3-104)	113.2 (10.0) (68.7-135.3)	90.7 (11.1) (67.4-117.4)	67.6 (9.2) (50-83.6)	90.7 (9.3) (75.6-110)	0.0001
ค่าเฉลี่ย RDW (SD) (Min-Max) (%)	14.5 (2.1) (11.6-21)	15.6 (4.3) (11.7-31.2)	16.9 (4.3) (11-31.8)	25.6 (5.8) (12.5-36.1)	16.4 (5.0) (12.8-29)	<0.0001
ค่าเฉลี่ย ANC (SD) (Min-Max) (เซลล์/มม^3)	5105 (2301.0) (1320-11720)	4856.0 (3985.0) (1280-18000)	8596.1 (28553.5) (130-19200)	4373.6 (1614.5) (1670-9180)	3951.5 (2950.2) (1310-11540)	0.0240
ค่าเฉลี่ย ALC (SD) (Min-Max) (เซลล์/มม^3)	2184.5 (1299.8) (210-7980)	829.5 (382.8) (490-1970)	2364.8 (4081) (480-27000)	2213.6 (1006.0) (460-6290)	1288.5 (793.2) (280-2980)	0.0001
ค่าเฉลี่ย platelet (SD) (Min-Max) (เซลล์/มม^3)	95244.8 (61165.8) (1000-149000)	99652.1 (23252.8) (34000-151000)	106272.7 (95378.4) (21000-680000)	196412.0 (139727.4) (47900-752000)	106450.0 (38278.0) (9000-207000)	0.0001

	ITP (N=58)	Cirrhosis (N=23)	Hematologic malignancy (N=43)	Thalassemia (N=46)	Other (N=25)	
ค่าเฉลี่ยAST(SD) (Min-Max) (ยูนิต/ล)	29.9 (35.8) (11-282)	120.8 (363.5) (15-1783)	30.0 (35.8) (9-140)	47.5 (46.0) (7-241)	35.5 (35.3) (10-160)	0.0011
ค่าเฉลี่ยALT(SD) (Min-Max) (ยูนิต/ล)	32.2 (25.0) (15-138)	66.4 (163.9) (10-814)	25.3 (30.3) (5-97)	48.9 (67.3) (8-427)	25.8 (30.3) (5-141)	0.0027
ค่าเฉลี่ยAlbumin (SD) (Min-Max) (ก/ดล)	3.8 (0.65) (2.2-4.7)	3.3 (0.63) (2.1-4.3)	3.7 (0.62) (1.7 -4.8)	4.3 (0.48) (3.1-4.9)	3.5 (0.76) (2.3-4.6)	<0.0001
ค่าเฉลี่ยLDH(SD) (Min-Max) (ยูนิต/ล)	282.9 (129.0) (140-664)	211.3 (64.5) (112-740)	288.0 (175.7) (112-740)	288.5 (85.3) (223-406)	413.6 (636.8) (119-2507)	0.6031
ค่าเฉลี่ยferritin (SD) (Min-Max) (มคก/ล)	628.7 (836.3) (11-3126)	234.8 (242.6) (21-594)	798.9 (1006.3) (43-3863)	1941.3 (2183.3) (68-12380)	418.0 (459.6) (12-1506)	0.0001
ค่าเฉลี่ยขนาดม้าม (SD) (Min-Max) (ซม)	-	14.8 (2.6) (12-20)	15.5 (3.6) (12-25)	15.1 (3.3) (11-24.3)	13 (1.0) (13-13)	0.9149

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่คลินิกในผู้ป่วยทั้งหมดพบว่า ค่า LDH ไม่สามารถใช้ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตได้ โดยผู้ป่วยมีค่า LDH $\geq$ 250 ยูนิต/ล จะมีโอกาสวินิจฉัยเป็นมะเร็งทางโลหิตมี ค่าความไวร้อยละ 36.84 (95%CI 16.3% - 61.6%) และ ความจำเพาะร้อยละ 54.24 (95%CI 40.8% - 67.3%)

ในกรณีที่ค่า albumin≤ 3.5 ก/ดล มีแนวโน้มวินิจฉัยเป็น cirrhosis โดยมี ความไวร้อยละ 65.2 (95%CI 42.7% - 83.6%) และความจำเพาะร้อยละ 73.9 (95%CI 65.9% - 80.9%) Odds ratio 5.32 (95%CI 2.13 - 13.3%)

ในกรณีที่ค่า Hb ≤ 10 ก/ดล สัมพันธ์กับการวินิจฉัย thalassemia โดยมี ความไวร้อยละ 89.1 (95% CI 76.4% - 96.4%) และ ความจำเพาะร้อยละ 71.1 (95%CI 63.2%-78.3%) odds ratio 20.2 (95%CI7.69 - 52.9) เช่นเดียวกับการมีค่า MCV ≤ 80 fL โดยมีความไวร้อยละ 87 (95%CI 73.7% - 95.1%) ความจำเพาะร้อยละ 81.9 (95%CI 74.7% - 87.7%) odds ratio 30.1 (95%CI 11.8 - 76.3) รวมถึงการมีค่า RDW ที่กว้าง โดยถ้ามี RDW ≥15% จะมีความไวร้อยละ 93.5 (95%CI 82.1% - 98.6%) และความจำเพาะร้อยละ 55 (95%CI 46.7% - 63.2%) odds ratio 17.5 (95%CI 5.51 - 55.5) ถ้าหาก RDW ≥ 20% จะเพิ่มความไวเป็นร้อยละ 80.4 (95%CI 66.1% - 90.6%) และ ความจำเพาะร้อยละ 91.3 (95%CI 85.5% - 95.3%) odds ratio 43 (95%CI17.2 – 107)ในขณะที่ ferritin ที่ ≥ 800 มคก/ล พบว่ามี ความไวร้อยละ 80 (95%CI 65.4% - 90.4%) และความจำเพาะร้อยละ 80.8 (95%CI 67.5% - 90.4%) odds ratio 16.8 (95%CI 6.22 - 45.4)

ตารางที่ 10 แสดงปัจจัยที่บ่งชี้การวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ

	ค่าความไว (ร้อยละ)	95% CI	ค่าความจำเพาะ (ร้อยละ)	95% CI	Odd ratio	95% CI
Hematologic malignancy LDH ≥250 ยูนิต/ล	36.8	16.3% - 61.6%	54.2	40.8% - 67.3%	0.69	0.245 - 1.96
Cirrhosis Albumin≤3 ก/ดล	30.4	13.2% - 52.9%	87.3	80.7% - 92.3%	3.01	1.12 - 8.16
Albumin ≤ 3.5 ก/ดล	65.2	42.7% - 83.6%	73.9	65.9% - 80.9%	5.32	2.13 - 13.3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	ค่าความไว (ร้อยละ)	95% CI	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	95% CI	Odd ratio	95% CI
Thalassemia						
Hb ≤ 10 ก/ดล	89.1	76.4% - 96.4%	71.1	63.2% - 78.3%	20.2	7.69 - 52.9
MCV ≤ 80 fL	87	73.7% - 95.1%	81.9	74.7% - 87.7%	30.1	11.8 - 76.3
RDW ≥15%	93.5	82.1% - 98.6%	55	46.7% - 63.2%	17.5	5.51 - 55.5
RDW ≥ 20%	80.4	66.1% - 90.6%	91.3	85.5% - 95.3%	43	17.2 - 107
Ferritin ≥ 800 มคก/ล	80	65.4% - 90.4%	80.8	67.5% - 90.4%	16.8	6.22 - 45.4
Ferritin ≥ 1000 มคก/ล	64.4	48.8% - 78.1%	84.6	71.9% - 93.1%	3.01	1.12 - 8.16

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 195 ราย ที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ ไม่พบผู้ป่วยยืนยันการวินิจฉัยเป็นโรคโกเชร์ แสดงให้เห็นว่าโกเชร์เป็นโรคที่พบได้น้อยมากในประเทศไทย โดยเฉพาะในผู้ใหญ่ โดยความชุกที่ได้จากการศึกษานี้ต่ำกว่าในการศึกษาที่เคยรายงานมาก่อนหน้า เปรียบเทียบกับงานวิจัยที่ทำในประเทศอิตาลี พบความชุกของโรคโกเชร์ในผู้ป่วยที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ เท่ากับร้อยละ 3.6 (33) และการศึกษาที่ทำในประเทศจีนที่พบความชุกเท่ากับร้อยละ 5.5 โดยทำการศึกษาในเด็กที่มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ (34) ซึ่งต่างจากประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา สอดคล้องกับรายงานที่เคยมีการศึกษาพบว่า ความชุกของโรคโกเชร์มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ โดย กลุ่มที่เป็น Ashkenazi Jews จะมีความชุกของโรคมากกว่า โดยมีค่าเท่ากับ 1/600 เทียบกับ 1/75000 ในกลุ่ม non-Ashkenazi Jews (7)

การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่ ทำในผู้ป่วยชาวตะวันตก โดยเฉพาะอย่างยิ่งแถบประเทศยุโรป สำหรับในทวีปเอเชีย เคยมีการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นที่ทำในเด็ก พบว่ามี ความอุบัติการณ์ของโรคโกเชร์ เพียง 0.3/100,000 (78) เป็นการเน้นย้ำให้เห็นว่าการเกิดโรคโกเชร์ในชาวเอเชีย น่าจะต่ำกว่าชาวยุโรป ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยฉบับนี้

ในการศึกษาฉบับนี้ มีข้อจำกัดอยู่หลายประการที่อาจทำให้การศึกษานี้พบความชุกของโกเชร์ในคนไทย น้อยกว่าความเป็นจริง ประการแรกที่สำคัญ คือ จากการที่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย เกณฑ์การคัดเข้าร่วมคือ ม้ามโต และ /หรือเกล็ดเลือดต่ำ ผลที่ได้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียวถึง 113 จาก 195 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.9 เทียบกับในการศึกษาของต่างประเทศที่กลุ่มประชากรส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วยที่มีม้ามโตอย่างเดียวหรือ ร่วมกับมีเกล็ดเลือดต่ำถึงร้อย 95.9 (33) เนื่องจากม้ามโต เป็นอาการหลักที่พบได้กว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโกเชร์ ในขณะที่เกล็ดเลือดต่ำพบได้ประมาณร้อยละ 60 การที่มีกลุ่มประชากรส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว อาจส่งผลต่อผลการวิจัยได้ นอกจากนี้ ประชากรที่ศึกษามีอายุเฉลี่ย 49.5 ปี ซึ่งสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา อาจทำผลการศึกษาความชุกพบน้อยกว่าความเป็นจริงได้

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยและความชุกของโกเชร์ในแต่ละการศึกษาที่ผ่านมา

	การศึกษาในอิตาลี (33)	**การศึกษาในจีน** (34)	**การศึกษานี้**
จำนวน	196	73	195
อายุเฉลี่ย (ปี)	47.8	3 (median)	49.5
เพศ - **หญิง (ร้อยละ)** - **ชาย (ร้อยละ)**	 61 (31.1) 135 (68.9)	 47 (64.3) 26 (35.6)	 122 (62.5) 73 (37.4)
อาการของผู้ป่วย - **ม้ามโตและเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ)** - **ม้ามโตอย่างเดียว (ร้อยละ)** - **เกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว (ร้อยละ)**	 66 (33.8) 122 (62.2) 8 (4)	 30 (41.0) 24 (32.9) 19 (26.0)	 26 (13.3) 56 (28.7) 113 (57.9)
DBS borderline and positive (ร้อยละ)	34 (17.3)	18 (24.6)	2(1)
วินิจฉัยเป็นโกเชร์ (ร้อยละ)	7 (3.6)	4 (5.5)	0

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวหลายอย่าง บางอย่างเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดม้ามโตและ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ เช่น ธาลัสซีเมีย ที่มีจำนวน 46 รายในการศึกษา ถึงแม้ว่าจะเคยมีรายงานพบว่ามีผู้ป่วยเป็นธาลัสซีเมียร่วมกับ โกเชร์ แต่ไม่พบในการวิจัยนี้ (4) (5)

อย่างไรก็ดี การศึกษาฉบับนี้ เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย ที่ศึกษาความชุกของโกเชร์โดยการใช้ การตรวจคัดกรองอย่างเป็นระบบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง คือ มีม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ และมีจำนวนประชากรที่ศึกษา 195 ราย ซึ่งมากกว่าที่คำนวณไว้ ทำให้มีจำนวนประชากรที่ศึกษามากที่สุดที่เคยทำในทวีปเอเชีย

จากผลการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยทั้งหมด 195 ราย พบมีผลบวก 2 ราย จากการตรวจ DBS แต่เมื่อตรวจยืนยันผลพบว่าให้ผลเป็นลบ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา มีรายงานการพบผลบวกลวงจาก

DBS มีได้หลายสาเหตุ ได้แก่ การผสมเลือดในหลอดเก็บเลือดไม่ดี ก่อนหยดเลือดลงบนกระดาษซับเลือด การหยดเลือดซ้ำหลายครั้ง (62) ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้วิจัยเป็นคนเตรียม และหยดเลือดด้วยตนเองทุกครั้ง เพื่อลดปัญหาผลบวกลวงที่อาจเกิดจากปัญหาการผสมเลือด หรือหยดเลือด แต่ยังมีปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ขณะขนส่ง ซึ่งล้วนเป็นสิ่งที่ทำให้เกิดผลบวกลวงได้เช่นกัน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของผลบวกลวงที่พบในการศึกษานี้ นอกจากนี้ มีรายงานก่อนหน้าพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาว อาจมีผลต่อ DBS ทำให้เกิดผลบวกลวงได้ (63) แต่ผู้ป่วยทั้งสองรายนี้มีเม็ดเลือดขาวปกติ อย่างไรก็ดี เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า พบว่า การศึกษานี้พบผลบวกลวงจาก DBS ต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศ โดยการศึกษาที่ผ่านมาพบถึง 18 ราย จากการตรวจ 34 ราย (33) ซึ่งน่าจะเกิดจากการใช้ cut-off DBS ที่ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้มีความจำเพาะในการคัดกรองโกเชร์มากกว่า จึงพบผลบวกลวงน้อยกว่า

ในอนาคตหากต้องการศึกษาความชุกของโรคโกเชร์ในคนไทย น่าจะต้องมีการเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษา และ โดยให้ความสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโตเป็นหลัก และ เพิ่มเกณฑ์ในการคัดกรองในผู้ป่วยเด็กร่วมด้วย เพื่อให้สามารถประเมินความชุกที่แท้จริงได้ นอกจากนี้เครื่องมือที่ใช้ตรวจคัดกรองที่กำลังมีการพัฒนา คือการตรวจ glucosylphingosine (lyso-Gb1) ที่มีความแม่นยำสูงกว่าการตรวจ beta- glucosidase enzyme ด้วยวิธี DBS (64)

จากการศึกษาโดยใช้แนวทางการตรวจคัดกรองอย่างเป็นระบบ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโตทั้งที่มี และไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ วินิจฉัยเป็นธาลัสซีเมีย ซึ่งเน้นย้ำให้เห็นว่า ธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีความชุกสูงในประเทศไทย ซึ่งต่างจากที่เคยมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในผู้ป่วย 1,435 รายที่มีม้ามโต พบการวินิจฉัยเป็นมะเร็งทางโลหิตมากที่สุด ถึงร้อยละ 67 ของผู้ป่วย (1)

มีข้อสังเกตว่า ในการวิจัยนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำโดยไม่มีม้ามโต จำนวน 56 ราย มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นตับแข็ง 8 ราย ซึ่งสามารถอธิบายได้จากกลไลการขาด thrombopoietin ทำให้มีการสร้างเกล็ดเลือดลดลงโดยไม่จำเป็นต้องมีภาวะ hypersplenism ซึ่งเคยมีรายงานในการศึกษาก่อนหน้า(3)

นอกเหนือจากในแง่ของการวินิจฉัย งานวิจัยฉบับนี้ได้มีการศึกษาปัจจัยทางคลินิก ที่ช่วยบ่งชี้การวินิจฉัยโรค ในผู้ป่วยที่มาด้วยม้ามโต และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ โดยใช้แนวทางการวินิจฉัยคัดกรองโรคอย่างเป็นระบบ ซึ่งน่าจะมีประโยชน์เป็นแนวทางวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยพบว่า

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีม้ามโตร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำ หากผู้ป่วยมีค่า albumin ในเลือดต่ำ มีแนวโน้มวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็ง ในขณะที่หากเป็นกลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิต อาจพบมี LDH สูง ในขณะที่หากมี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Hb, MCV ต่ำ หรือ ferritin สูง หรือม้ามโต น่าจะต้องคิดถึงโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ข้อมูลดังกล่าวน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้เพื่อวินิจฉัยโรค

เช่นเดียวกันกับในกลุ่มที่มีม้ามโตโดยไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ พบว่าผู้ป่วยโลหิตจากธาลัสซีเมีย มี Hb ต่ำกว่าการวินิจฉัยอื่น แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ MCV ferritin และขนาดม้าม

สำหรับในกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำอย่างเดียว ไม่พบปัจจัยทางคลินิกที่ช่วยบ่งชี้การวินิจฉัย คิดว่าเป็นได้จากการที่มีข้อจำกัดคือ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวินิจฉัยส่วนมากเป็นกลุ่มที่มีเกล็ดเลือดต่ำจาก ITP มีการวินิจฉัยอื่นไม่มาก

เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม อาจสรุปได้ว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยมีม้ามโตและหรือเกล็ดเลือดต่ำ ปัจจัยที่น่าจะต้องให้ความสนใจ ได้แก่ Hb ที่อาจช่วยบ่งชี้การวิจิยฉัยธาลัสซีเมีย ค่า albumin ที่อาจบ่งชี้การวินิจฉัยตับแข็ง และ LDH ที่อาจทำให้คิดถึงมะเร็งทางโลหิต

โดยผลที่น่าสนใจ ได้แก่ค่า albumin ที่น้อยกว่า 3.5 ก/ดล มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยเป็นตับแข็งถึง 5.3 เท่า ในขณะที่ Hb ที่น้อยกว่า 10 ก/ดล มีความสัมพันธ์การวินิจฉัยเป็นธาลัสซีเมีย ถึง 20.2 เท่า RDW ที่กว้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 20% มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยธาลัสซีเมียถึง 43 เท่า รวมถึง MCV ที่น้อยกว่า 80 fL และ ferritin ที่มากกว่า 800 มคก/ล ล้วนพบว่าสัมพันธ์กับการวินิจฉัยธาลัสซีเมียโดยมีความไวและความจำเพาะที่ดี ในแง่ของมะเร็งทางโลหิต เมื่อวิเคราะห์รวมทุกกลุ่มอาการพบว่า ไม่มีความแตกต่างกับการวินิจฉัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญ อาจเป็นเพราะในกลุ่มที่ไม่สามารถจัดเข้ารวมกับการวินิจฉัยอื่นได้ มีผู้ป่วยบางรายที่มีค่า LDH สูงมากแต่เป็นจากเหตุอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็งโลหิตวิทยา ในการศึกษานี้จึงไม่สามารถสรุปว่า LDH เป็นเครื่องมือที่เหมาะสมในการคัดกรองมะเร็งทางโลหิต ในผู้ป่วยม้ามโตและ/หรือเกล็ดเลือดต่ำได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ข้อสรุป

การศึกษานี้พบว่า ความชุกของโรคโกเชร์ในผู้ป่วยคนไทยที่มีม้ามโต และ/หรือ เกล็ดเลือดต่ำ พบต่ำกว่าในต่างประเทศ (0/195) น่าจะต้องมีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น เพื่อให้ได้ความชุกที่แท้จริง นอกจากนี้ พบว่าค่า Hemoglobin ดัชนีเม็ดเลือดแดง albumin และ ferritin มีประโยชน์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีม้ามโต และเกล็ดเลือดต่ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. O'Reilly RAJWjom. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. 1998;169(2):88.

2. Michel MJEJoH. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. 2009;82:3-7.

3. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjäger M, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. 2000;95(3):795-801.

4. Miri-Moghaddam E, Velayati A, Naderi M, Tayebi N, Sidransky EJBC, Molecules,, Diseases. Coinheritance of Gaucher disease and α-thalassemia resulting in confusion between two inherited hematologic diseases. 2011;46(1):88-91.

5. Bai N, Nasir S, Ahmed J, Malik F, Arif TBJC. Beta Thalassemia Major with Gaucher's Disease: A Rare Entity. 2019;11(7).

6. Grabowski GAJTL. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. 2008;372(9645):1263-71.

7. Rosenbloom BE, Weinreb NJJCRiO. Gaucher disease: a comprehensive review. 2013;18(3).

8. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky EJHm. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). 2008;29(5):567-83.

9. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. 2011;33(2):131-9.

10. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. 2017;18(2):441.

11. Mucci J, Cuello M, Kisinovsky I, Larroude M, Delpino M, Rozenfeld PJBC, Molecules,, et al. Proinflammatory and proosteoclastogenic potential of peripheral

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

blood mononuclear cells from Gaucher patients: Implication for bone pathology. 2015;55(2):134-43.

12. Aflaki E, Moaven N, Borger DK, Lopez G, Westbroek W, Chae JJ, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in G aucher macrophages. 2016;15(1):77-88.

13. Allen M, Myer B, Khokher A, Rushton N, Cox TJQAIJoM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. 1997;90(1):19-25.

14. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. 1999;10(2):205-10.

15. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MHJBC, Molecules,, Diseases. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. 1997;23(2):201-12.

16. Van Breemen MJ, De Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1α and MIP-1β levels in type 1 Gaucher disease. 2007;1772(7):788-96.

17. Boven LA, van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. 2004;122(3):359-69.

18. Braudeau C, Néel A, Amouriaux K, Martin JC, Rimbert M, Besançon A, et al. Dysregulated responsiveness of circulating Dendritic cells to Toll-like receptors in anca-associated Vasculitis. 2017;8:102.

19. Burstein Y, Zakuth V, Rechavi G, Spirer ZJJoc, immunology l. Abnormalities of cellular immunity and natural killer cells in Gaucher's disease. 1987;23(3):149-51.

20. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics. 2000;105(1):e10.

21. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesus VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet. 2012;379(9813):335-41.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

22. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb NJH. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. 2017;22(2):65-73.

23. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Özsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms. 2011;86(1):110-5.

24. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. 2012;7(1):77.

25. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WFJJ. Prevalence of lysosomal storage disorders. 1999;281(3):249-54.

26. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. 2012;7(1):17.

27. Giraldo P, Pocoví M, Perez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralt MJH. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. 2000;85(8):792-9.

28. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. 2004;12(2):87-92.

29. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, et al. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. 1998;12(4):240-4.

30. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski G, Beutler EJAjohg. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. 1991;49(4):855.

31. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, Elleder MJJoimd. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. 2010;33(4):387-96.

32. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, Van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. 1999;105(1-2):151-6.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

33. Motta I, Filocamo M, Poggiali E, Stroppiano M, Dragani A, Consonni D, et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. 2016;96(4):352-9.

34. Lei K ZY, Sun L, Liang H, Luo R, Sun X, Tao Y, Chen L, Zhang L, Li A, Li F. A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. Orphanet journal of rare diseases. 2018 Dec;13(1):48.

35. Suwannarat P, Keeratichamroen S, Wattanasirichaigoon D, Ngiwsara L, Cairns JR, Svasti J, et al. Molecular characterization of type 3 (neuronopathic) Gaucher disease in Thai patients. Blood Cells Mol Dis. 2007;39(3):348-52.

36. Tanphaichitr VS, Suvatte V, Mahasandana C, Sachapong P, Veerakul G, Kankirawatana S, et al. Gaucher's disease;thirty-two years experience at Siriraj Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999;30 Suppl 2:143-7.

37. Sidransky E, Sherer DM, Ginns EI. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. Pediatr Res. 1992;32(4):494-8.

38. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-43.

39. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(6):603-8.

40. Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, Fink J, Shawker TH. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. Radiology. 1986;160(3):631-4.

41. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2010;33(3):291-300.

42. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. Am J Hematol. 1997;55(1):28-34.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

43. Regenboog M, Bohte AE, Somers I, van Delden OM, Maas M, Hollak CE. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2016;60:49-57.

44. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. Am J Hematol. 1999;61(2):103-6.

45. Wenstrup R, Roca-Espiau M, Weinreb N, Bembi BJTBjor. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. 2002;75(suppl_1):A2-A12.

46. Clarke LA, Hollak CEJBp, endocrinology rC, metabolism. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. 2015;29(2):219-35.

47. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster J-Y, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. 2014;95(6):477-94.

48. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MMJJoB, Research M. Bone density in type 1 Gaucher disease. 1996;11(11):1801-7.

49. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. 2002;77(1-2):91-8.

50. Amir G, Ron NJHp. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. 1999;30(6):666-70.

51. Santoro D, Rosenbloom BE, Cohen AHJAJoKD. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. 2002;40(1):e4. 1-e4. .

52. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, et al. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. 2009;97(4):272-7.

53. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. 2014;71(6):752-7.

54. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny EJJoimd. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. 2010;33(4):339-46.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

55. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang MJAjoh. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists–oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. 2007;82(8):697-701.

56. Thomas A, Mehta A, Hughes DJBC, Molecules,, Diseases. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. 2013;50(3):212-7.

57. Raghavan S, Topol J, Kolodny EJAjohg. Leukocyte β-glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. 1980;32(2):158.

58. Olivova P, Cullen E, Titlow M, Kallwass H, Barranger J, Zhang K, et al. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. 2008;1(398):163-4.

59. Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, et al. Validity of β-d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. 2014;47(13-14):1293-6.

60. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini CJCca. Gaucher and Niemann–Pick diseases—enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. 2002;317(1-2):191-7.

61. Wolf P AR, Liong C, Cullen E, Pauciulo MW, Nichols WC, Gan-Or Z, Chung WK, Faulkner T, Bentis C, Pomponio RJ. Tandem mass spectrometry assay of β-glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. Molecular genetics and metabolism. 2018 Feb 1;123(2):135-9.

62. Elbin CS, Olivova P, Marashio CA, Cooper SK, Cullen E, Keutzer JM, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes. 2011;412(13-14):1207-12.

63. Sözmen EY, Dondurmacı M, Uçar SK, Çoker MJTJoPR. False Positive Diagnosis of Lysosomal Storage Disease Based on Dried Blood Spot Sample; Leucocyte Number of a Challenging Factor. 2018;5(1):17.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

64. Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. Am J Hematol. 2018;93(6):E140-E2.

65. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. 2000;66(6):1777-86.

66. Costello R, O'Callaghan T, Sébahoun GJL, lymphoma. Gaucher disease and multiple myeloma. 2006;47(7):1365-8.

67. Robak T, Urbańska-Ryś H, Jerzmanowski P, Bartkowiak J, Liberski P, Kordek RJL, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with monoclonal gammopathy-related pseudo-Gaucher cell infiltration in bone marrow and spleen--diagnostic and therapeutic dilemmas. 2002;43(12):2343-50.

68. Yang H-S, Cho KS, Park TSJBr. Chronic myeloid leukemia with marked splenomegaly and pseudo-Gaucher cells. 2013;48(4):241-.

69. Stewart A, Jones RJJocp. Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. 1999;52(12):917-8.

70. Busarla SV SF, Sohani AR. Pseudo-Gaucher cells in disseminated mycobacterial infection. American journal of hematology. 2013 Feb;88(2):151-155.

71. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PKJAjoh. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. 2010;85(7):472-6.

72. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. 2000;160(18):2835-43.

73. Berger J, Lecourt S, Vanneaux V, Rapatel C, Boisgard S, Caillaud C, et al. Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. 2010;150(1):93-101.

74. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. 2012;158(4):528-38.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

75. Shiloni E, Bitran D, Rachmilewitz E, Durst ALJAoS. The role of splenectomy in Gaucher's disease. 1983;118(8):929-32.

76. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJJBjoh. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. 2009;147(4):561-70.

77. Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. 2015;313(7):695-706.

78. Owada M, Yoshikatsu Y, Teruo K. Incidence and outcome of patients with Gaucher disease. Pediatr Int. 2000;104(7):717–722.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล ปิยะพร ชื่นกลิ่น

วัน เดือน ปี เกิด 28 ธันวาคม 2532

สถานที่เกิด พัทลุง

วุฒิการศึกษา พ.ศ.2551 - 2556 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

พ.ศ.2556 - 2557 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จประเทพฯ มศว องครักษ์

พ.ศ.2557 - 2559 แพทย์ประจ้าบ้านสาขาอายุศาสตร์ โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จประเทพฯ มศว องครักษ์

พ.ศ.2559 - ปัจจุบัน แพทย์ประจ้าบ้านต่อยอด สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2557 แพทยศาสตร์บัณฑิต

พ.ศ.2561 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความช้านาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

ที่อยู่ปัจจุบัน 101/64 มณียา 3 ซอย 7 ต.ไทรม้า อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University