

Guidelines for the Management of

Anemia & Thalassemia 2025



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษา

ภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย

ฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2568

บรรณาธิการ:

นายแพทย์บุญชู พงศ์ธนากุล
แพทย์หญิงพิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ
นายแพทย์อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์
แพทย์หญิงฉัตรีย์ หาญทวีพันธุ์
แพทย์หญิงณัฐติยา เตียวตระกูล
แพทย์หญิงเดือนธิดา ทรงเดช

พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษา

ภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย

Guidelines for the Management of Anemia and Thalassemia

โดย

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Red Cell Disorders

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

จัดทำโดย สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2568

พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว

สารจากนายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

พันธกิจของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่สำคัญอย่างหนึ่ง คือ การส่งเสริมพัฒนาคุณภาพการบริการทางโลหิตวิทยาอย่างต่อเนื่อง และธำรงไว้ซึ่งมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเลือดแบบองค์รวม และเป็นแหล่งอ้างอิงข้อมูลทางวิชาการที่ทันสมัย การพัฒนามาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยตามแนวทางเวชปฏิบัติ (Clinical Practice Guideline – CPG) จึงถือเป็นหนึ่งในกลยุทธ์ที่สำคัญ และมีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง นับตั้งแต่ปี 2543 เป็นต้นมา ที่สมาคมฯ ได้เริ่มจัดทำหนังสือแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคทางโลหิตวิทยาเป็นครั้งแรก มีการปรับปรุงเนื้อหาแนวทางเวชปฏิบัติอยู่เป็นระยะ ทุก ๆ 5 ปี เพื่อให้สามารถครอบคลุมการรักษาโรคต่าง ๆ ทางโลหิตวิทยา และนำไปใช้ได้เหมาะสมกับสถานการณ์

ในปี 2562 สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย โดยคณะกรรมการ Red Cell Disorders and Aplastic Anemia ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย ขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ และเนื่องจากการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยา มีวิวัฒนาการของการสืบค้น และยาที่ใช้ในการรักษาได้มีการพัฒนาไปอย่างมากภายในระยะเวลาเพียงไม่กี่ปีที่ผ่านมา สมาคมโลหิตวิทยาฯ จึงเห็นความจำเป็นที่จะต้องปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัตินี้ เพื่อให้การวินิจฉัยโรคและดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ รวดเร็ว ทันสมัยสอดคล้องกับสถานการณ์ปัจจุบันยิ่งขึ้น

ในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติได้อาศัยหลักฐานอ้างอิงเชิงประจักษ์ทางวิชาการที่มีในปัจจุบัน โดยให้น้ำหนักความน่าเชื่อถือนั้น ๆ เป็น level of evidence และกำหนดน้ำหนักของคำแนะนำ (degree of recommendation) อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคทางโลหิตวิทยาต่าง ๆ ที่สมาคมฯ จัดทำขึ้นนี้ ได้จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยเท่านั้น การตัดสินใจรักษาผู้ป่วยแต่ละรายย่อมขึ้นกับสถานการณ์ สภาพแวดล้อม และเศรษฐฐานะของผู้ป่วยแต่ละรายมาประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาด้วย

ข้าพเจ้าขอขอบคุณคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ และคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคทางโลหิตวิทยาทุกท่าน ที่ช่วยกันจัดทำหนังสือนี้ขึ้นมา และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางเวชปฏิบัตินี้จะนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาในประเทศไทยได้ผลดี และมีมาตรฐานที่ทันสมัยต่อไป

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พลตรีหญิง แพทย์หญิงจันทร์ภา ศรีสวัสดิ์

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

มกราคม 2568

คำนำ

คู่มือแนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางฉบับนี้ จัดทำโดยคณะกรรมการฝ่าย Red cell disorders สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้รับความร่วมมือจัดทำโดยกุมารแพทย์และอายุรแพทย์โรคเลือด มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางในเวชปฏิบัติที่เหมาะสมกับประเทศไทย โดยมีขอบเขตเนื้อหาที่สำคัญได้แก่ การวินิจฉัยและการสืบค้นหาสาเหตุ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการดูแลรักษาทั่วไป หวังว่าคงจะเป็นประโยชน์สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางต่อไป

อนึ่ง แนวทางในการรักษาโรคต่าง ๆ ไม่ได้เป็นมาตรฐานหรือข้อกำหนดสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาโรคเหล่านี้แต่อย่างใด หากแต่เป็นแหล่งข้อมูลแหล่งหนึ่งเพื่อช่วยสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัติที่จัดทำขึ้นจึงไม่สามารถนำไปใช้ตัดสินการรักษาของแพทย์ที่แตกต่างออกไปว่าถูกหรือผิดเพราะในการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้นมีปัจจัยทั้งจากสภาวะพื้นฐานของผู้ป่วยและครอบครัว สภาวะแวดล้อมหรือตัวแปรอื่นที่มีความแตกต่างกันไปตามสถานการณ์ ส่งผลทำให้แพทย์ทำการตัดสินใจให้การรักษาที่แตกต่างกันออกไปได้ รวมถึงความพร้อมของสถาบันทางการแพทย์และบุคลากรในแต่ละที่ร่วมกับความประสงค์ของผู้ป่วยและญาติ ซึ่งจะต้องมีการประมวลและตัดสินใจร่วมกันทั้งแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยโดยยึดถือผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลักสำคัญที่สุด ดังนั้นผู้ป่วยบางรายอาจจะได้รับการรักษาที่แตกต่างจากแนวทางที่แนะนำไว้ได้

ข้อเสนอแนะในแนวทางปฏิบัตินี้ประมวลมาจากข้อมูลการศึกษาที่เป็นที่ยอมรับในวงการวิชาการซึ่งได้จากการทบทวนวารสารทางการแพทย์ ร่วมกับความเห็นของคนส่วนใหญ่ในคณะกรรมการร่างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจาง แพทย์ที่นำแนวทางนี้ไปใช้จำเป็นต้องพูดคุยปรึกษากับผู้ป่วย ตลอดจนใช้การตัดสินใจทางการแพทย์ที่เป็นอิสระในบริบทของสภาวะแวดล้อมทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงถือเป็นเครื่องมือส่งเสริมคุณภาพในการบริการด้านสุขภาพที่เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขสังคมไทย โดยหวังผลในการแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทยอย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า ข้อเสนอแนะต่างๆ ในแนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อเสนอแนะได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีเหตุผลสมควรโดยใช้วิจารณญาณที่เป็นที่ยอมรับในสังคม

แนวทางการรักษานี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากกุมารแพทย์และอายุรแพทย์โรคเลือดจากสถาบันต่างๆ ที่ได้อุทิศเวลาในการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางฉบับนี้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฉบับนี้จะให้ประโยชน์สูงสุดในการใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วย หากมีข้อผิดพลาดประการใดต้องขออภัยมา ณ ที่นี้

รองศาสตราจารย์ พันเอก นายแพทย์กิตติ ต่อจรัส

ประธานคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจาง

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

คำนำ ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2568

คณะอนุกรรมการฝ่าย Red cell disorders สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยจัดทำแนวทางการเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมียฉบับแรก เมื่อปี พ.ศ. 2562 โดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาทั้งกุมารแพทย์และอายุรแพทย์โรคเลือด ในปี พ.ศ. 2568 คณะอนุกรรมการ Red cell disorders ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยเล็งเห็นความก้าวหน้าและสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเหล่านี้ จึงได้ปรับปรุงและเพิ่มเติมเนื้อหาแนวทางการรักษา โดยได้รวบรวมความรู้จากการทบทวนวารสารทางการแพทย์ที่ได้รับการยอมรับในวงกว้าง ร่วมกับการคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่และประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยในคณะอนุกรรมการฝ่าย Red cell disorders สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย จัดทำเป็นแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย ฉบับปี พ.ศ.2568 ขึ้น ได้มีการปรับให้เหมาะสมกับปัญหาสุขภาพของคนไทยอย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า สอดคล้องกับสถานะทางการแพทย์ บุคลากร และความพร้อมของระบบสาธารณสุขของประเทศไทย เพื่อให้แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ กุมารแพทย์ และโลหิตแพทย์ได้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการดูแลและรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขในสังคมไทย นอกจากนี้จะมีการปรับปรุงเนื้อหาข้อมูลให้ทันสมัยมากขึ้น ยังมีการเพิ่มเติมบทเพื่อให้ครอบคลุมในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น ได้แก่ บทยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง ภาวะทารกในครรภ์บวม น้ำจากฮีโมโกลบินเอชและฮีโมซัยกส์ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์ สปริง

แนวทางในการรักษาโรคต่างๆ ที่จัดทำขึ้นนี้ ไม่ได้เป็นมาตรฐานหรือข้อกำหนดสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาโรคเหล่านี้แต่อย่างใด หากแต่เป็นแหล่งข้อมูลแหล่งหนึ่งเพื่อช่วยสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติที่จัดทำขึ้นจึงไม่สามารถนำไปใช้ตัดสินการรักษาของแพทย์ที่แตกต่างกันออกไป เพราะในการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้นมีปัจจัยทั้งจากสถานะพื้นฐานของผู้ป่วยและครอบครัว สถานะแวดล้อม หรือตัวแปรอื่นที่มีความแตกต่างกันไปตามสถานการณ์ ส่งผลทำให้แพทย์ทำการตัดสินใจให้การรักษาที่แตกต่างกันไป รวมถึงความพร้อมของสถาบันทางการแพทย์และบุคลากรในแต่ละที่ ร่วมกับความประสงค์ของผู้ป่วยและญาติ ซึ่งต้องมีการประมวลและตัดสินใจร่วมกันทั้งแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วย โดยยึดถือผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลักสำคัญที่สุด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือของโลหิตแพทย์จากสถาบันต่างๆ ที่ได้อุทิศเวลา

ในการพัฒนาแนวทางการรักษาฉบับนี้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฉบับนี้จะให้ประโยชน์สูงสุดในการใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วย หากมีข้อผิดพลาดประการใดต้องขออภัยมา ณ ที่นี้

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญชู พงศ์ธนากุล

ประธานคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจาง

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย

กระบวนการในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมียเริ่มครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2562 โดยคณะกรรมการฝ่าย Red cell disorders ได้รับการแต่งตั้งจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้ร่วมมือกันจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติทางคลินิกที่เหมาะสมกับประเทศไทย และมีการปรับปรุงอีกครั้งในปี 2568 โดยมีเนื้อหาแบ่งเป็นหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

ส่วนที่ 1 ภาวะโลหิตจาง

1. Approach to anemia
2. Anemia in newborn
3. Anemia in the elderly
4. Iron deficiency anemia
5. Megaloblastic anemia
6. Red blood cell enzyme deficiencies
 - 1) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency
 - 2) Pyruvate kinase deficiency
7. Red blood cell membrane disorders
8. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA)
9. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

ส่วนที่ 2 โรคธาลัสซีเมีย

1. ระบาดวิทยาและชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
2. การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ
3. แนวทางการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย
4. ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT)
5. ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non transfusion-dependent thalassemia, NTDT)
6. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต
7. ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย
 - 7.1 การติดเชื้อ
 - 7.2 ตับอักเสบและนิ่วในถุงน้ำดี
 - 7.3 ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ
 - 7.4 ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ
 - 7.5 การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก

7.6 แพลธีอริงที่ขา

7.7 ภาวะความดันโลหิตเล็ดลอดสูง

8. การตัดม้าม
9. ยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง (Erythroid maturation agent)
10. การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ
11. การดูแลทั่วไปและโภชนาการ
12. คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยและครอบครัว
13. การดูแลสุขภาพฟัน
14. การดูแลรักษาการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย
15. การตรวจคัดกรองความเสี่ยงและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในทารกในครรภ์
16. ภาวะทารกในครรภ์บวม น้ำจาก ฮีโมโกลบินเอชและไฮโปซัยท์ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง
17. การจัดระบบการให้บริการสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

การดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัตินี้ ทางอนุกรรมการได้ทบทวนหลักฐานทางวิชาการที่เป็น randomized controlled trials, observational study, retrospective analysis, systematic review, meta-analysis และ clinical trial ต่าง ๆ ในการรักษาโรคนี้ และนำเข้าพิจารณาในที่ประชุมคณะอนุกรรมการฯ เพื่อร่างแนวทางการดูแลรักษาโรค โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ร่วมกับการให้ความเห็นพ้องของคณะอนุกรรมการทั้งหมด (expert consensus) เพื่อให้คำแนะนำมีความเหมาะสมตรงกับบริบทและสอดคล้องกับนโยบายด้านการแพทย์และการสาธารณสุขของประเทศไทย จากนั้นได้นำแนวทางเวชปฏิบัตินี้เสนอเพื่อการทำประชาพิจารณ์ในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และที่ประชุมประชาพิจารณ์ที่จัดขึ้น และนำข้อเสนอแนะจากการทำประชาพิจารณ์ที่ได้จากเว็บไซต์ และที่ประชุมวิชาการสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยมาพิจารณาแก้ไขสำหรับระยะเวลาในการทบทวนแนวทางเวชปฏิบัตินั้น ทางอนุกรรมการฯ มีดำริที่จะทบทวนทุก 3 ปี ส่วนการเผยแพร่แนวทางเวชปฏิบัตินั้น ได้มีการนำเสนอในที่ประชุมวิชาการทางการแพทย์ ตีพิมพ์จำหน่าย และแจกจ่ายไปตามสถาบันต่าง ๆ ทั้งยังบรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย โดยสมาชิกของสมาคมฯ สามารถค้นคว้าได้จาก www.tsh.or.th

เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์

ประเด็นสำคัญของแนวทางนี้จะทำการมุ่งเน้นไปที่ แนวทางการวินิจฉัย และแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจาง ประโยชน์ที่ได้รับจากแนวทางเวชปฏิบัตินี้คือทำให้การดูแลรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมียทั้งในเด็กและผู้ใหญ่เป็นมาตรฐานและไปในทิศทางเดียวกัน ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาภาวะโลหิตจางดีขึ้น ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคและจากการรักษา ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แผนกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการใช้แนวทางดังกล่าว

แผนกโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา

แผนกกุมารเวชศาสตร์

แผนกอายุรศาสตร์

แผนกพยาธิวิทยาคลินิก

แผนกเวชศาสตร์ครอบครัว

ฝ่ายการพยาบาล

ฝ่ายนักเทคนิคการแพทย์

กลุ่มเป้าหมาย

โลหิตแพทย์

กุมารแพทย์

อายุรแพทย์

พยาธิแพทย์ (พยาธิวิทยาคลินิก)

แพทย์ทั่วไป

พยาบาลวิชาชีพพยาบาล

นักเทคนิคการแพทย์

บุคลากรด้านสุขภาพรวมถึงเครือข่ายสุขภาพต่างๆ

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวทาง

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาภาวะโลหิตจางและโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างมีระบบทั้งในด้านการวินิจฉัย การประเมินผู้ป่วย การรักษา การติดตามผลของการรักษาตลอดการบริหารจัดการด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและโรคธาลัสซีเมีย

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมียทั้งเด็กและผู้ใหญ่



คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 1/2562

ด้วยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย จะจัดทำหนังสือแนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย ปี 2560 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาอย่างมีระบบต่อไป จึงขอแต่งตั้งให้มีรายนามต่อไปนี้เป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Red Cell Disorders

- | | | |
|------|-----------------------------|------------------------|
| (1) | นพ. วิชัย ประยูรวิวัฒน์ | ที่ปรึกษา |
| (2) | นพ. นพดล ศิริธนารัตนกุล | ที่ปรึกษา |
| (3) | นพ. กิตติ ต่อจรัส | ประธาน |
| (4) | นพ. ญัฐติยา เตียวตระกูล | อนุกรรมการ |
| (5) | พญ. เตือนธิดา ทรงเดช | อนุกรรมการ |
| (6) | นพ. ชีระ ทองสง | อนุกรรมการ |
| (7) | นพ. บุญชู พงศ์ธนากุล | อนุกรรมการ |
| (8) | พญ. ปราณี สุจิตจันทร | อนุกรรมการ |
| (9) | พญ. พรพรรณ ศรีพรสวรรค์ | อนุกรรมการ |
| (10) | พญ. พรณดี วัฒนาบุญยงค์เจริญ | อนุกรรมการ |
| (11) | พญ. ไพรลยา นาควัชร | อนุกรรมการ |
| (12) | พญ. รัตน์ทัย พลบูรณ์ | อนุกรรมการ |
| (13) | พญ. วรชมน จันทรเบญจกุล | อนุกรรมการ |
| (14) | นพ. สุภร จันท์จารุณี | อนุกรรมการ |
| (15) | พญ. สุภานัน เลาสุริโยธิน | อนุกรรมการ |
| (16) | นพ. อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์ | อนุกรรมการ |
| (17) | พญ. อรุณทัย มีแก้วกฤษ | อนุกรรมการ |
| (18) | พญ. อุ่นใจ กอนันตกุล | อนุกรรมการ |
| (19) | พญ. พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ | อนุกรรมการและเลขานุการ |

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2562

ลงชื่อ.....

(รศ. นพ. วิชัย ประยูรวิวัฒน์)

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน

(1) นพ. วิชัย ประยูรวิวัฒน์	ไม่มี
(2) นพ. นพดล ศิริธนารัตนกุล	ไม่มี
(3) นพ. กิตติ ต่อจรัส	ไม่มี
(4) นพ. ญัฐติยา เตียวตระกูล	ไม่มี
(5) พญ. เดือนธิดา ทรงเดช	ไม่มี
(6) นพ. ชีระ ทองสง	ไม่มี
(7) นพ. บุญชู พงศ์ธนากุล	ไม่มี
(8) พญ. ปราณี สุจริตจันทร์	ไม่มี
(9) พญ. พรพรรณ ศรีพรสวรรค์	ไม่มี
(10) พญ. พรรณดี วัฒนาบุญยงค์เจริญ	ไม่มี
(11) พญ. ไพรัชยา นาควัชร	ไม่มี
(12) พญ. รัตน์ทัย พลบูรณ์กุล	ไม่มี
(13) พญ. วรรมน จันทระเบญจกุล	ไม่มี
(14) นพ. สุภร จันทจากรุณี	ไม่มี
(15) พญ. สุภานัน เลาสุริโยธิน	ไม่มี
(16) นพ. อติศักดิ์ ตันตวิทย์	ไม่มี
(17) พญ. อรุณทัย มีแก้วกฤษ	ไม่มี
(18) พญ. อุ๋นใจ กอนันตกุล	ไม่มี
(19) พญ. พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ	ไม่มี



คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 13/2567

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคธาลัสซีเมียและภาวะโลหิตจาง (ฉบับปรับปรุง)

ด้วยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มีโครงการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคทางโลหิตวิทยา เพื่อให้เป็นแหล่งข้อมูลที่ทันสมัยตามสถานการณ์ปัจจุบัน สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาอย่างมีระบบต่อไป สมาคมฯ จึงขอแต่งตั้งให้ผู้มีรายนามต่อไปนี้เป็นคณะกรรมการจัดทำแนวทางรักษาโรคธาลัสซีเมีย และภาวะโลหิตจาง ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 พ.ศ. 2568

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| ▪ นพ.สุกร จันทจารุณี | ที่ปรึกษา |
| ▪ นพ.กิตติ ต่อจรัส | ที่ปรึกษา |
| ▪ พญ.ปราณี สุจริตจันทร์ | ที่ปรึกษา |
| (1) นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล | ประธาน |
| (2) พญ.กฤษณา ปานรงค์ | อนุกรรมการ |
| (3) พญ.ฉัตรีย์ หาญทวีพันธุ์ | อนุกรรมการ |
| (4) พญ.ณภัทร เหล่าอรุณ | อนุกรรมการ |
| (5) พญ.ณัฐติยา เตียวตระกูล | อนุกรรมการ |
| (6) พญ.ดาวลดา คงกับพันธ์ | อนุกรรมการ |
| (7) พญ.เดือนธิดา ทรงเดช | อนุกรรมการ |
| (8) นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ | อนุกรรมการ |
| (9) พญ.เพชรพรรณ สุรพลชัย | อนุกรรมการ |
| (10) พญ.พรวิมล ศรีเจริญไทย | อนุกรรมการ |
| (11) พญ.พรพรรณ ศรีพรสวรรค์ | อนุกรรมการ |
| (12) พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ | อนุกรรมการ |
| (13) พญ.สุกานัน เลาสุริโยธิน | อนุกรรมการ |
| (14) พญ.สุภาวี แสงบุญ | อนุกรรมการ |
| (15) นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์ | อนุกรรมการ |
| (16) นพ.อภิชาติ โพธิ์อะ | อนุกรรมการ |
| (17) พญ.อรุณทัย มีแก้วกฤษ | อนุกรรมการ |
| (18) พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ | อนุกรรมการและเลขานุการ |

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 8 กรกฎาคม 2567

ลงชื่อ.....

(พล.ต.หญิง ผศ.พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์)

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน

(1) นพ.สุภร จันท์จารุณี	ไม่มี
(2) นพ.กิตติ ต่อจรัส	ไม่มี
(3) พญ.ปราณี สุจริตจันทร์	ไม่มี
(4) นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล	ไม่มี
(5) พญ.กฤษณา ปานรงค์	ไม่มี
(6) พญ.ฉัตรีย์ หาญทวีพันธุ์	ไม่มี
(7) พญ.ณภัทร เหล่าอรุณ	ไม่มี
(8) พญ.ณัฐติยา เตียวตระกูล	ไม่มี
(9) พญ.ดาวลดา คงกับพันธ์	ไม่มี
(10) พญ.เดือนธิดา ทรงเดช	ไม่มี
(11) นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ	ไม่มี
(12) พญ.พชรพรรณ สุรพลชัย	ไม่มี
(13) พญ.พรปวีณ์ ศิริเจริญไทย	ไม่มี
(14) พญ.พรพรรณ ศรีพรสวรรค์	ไม่มี
(15) พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ	ไม่มี
(16) พญ.สุภานัน เลาสุริโยธิน	ไม่มี
(17) พญ.สุภาวี แสงบุญ	ไม่มี
(18) นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์	ไม่มี
(19) นพ.อภิชาติ โพธิอะ	ไม่มี
(20) พญ.อรุณทัย มีแก้วกฤษกร	ไม่มี
(21) พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ	ไม่มี

คำชี้แจงนำนักหลักฐานอ้างอิง*

การทบทวนรายงานการวิจัยและคุณภาพหลักฐาน

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

หลักฐานประเภท A หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับดี (high quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมจะไม่เปลี่ยนน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากการทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์พื้นฐาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์ หรือโทษอย่างชัดเจน เป็นต้น

หลักฐานประเภท B หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมอาจจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน
2. หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม และประชากรที่ศึกษามีพื้นฐานใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้

หลักฐานประเภท C หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำ (low quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมน่าจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) ที่พื้นฐานของประชากรที่ศึกษาใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้
2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

หลักฐานประเภท D หมายถึง หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำมาก (very low quality) ซึ่งหมายถึง ความไม่แน่ใจในคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก
2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพไม่ดี (poor-designed, controlled clinical trial) รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะราย จะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

* อ้างอิงจาก ญัตติ ญี จรัสเจริญวิทยา, บรรณาธิการ. แนวทางการจัดทำเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2561.

การให้น้ำหนักคำแนะนำ*

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ “I” หรือ “แนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend)”

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า(cost-effective) (ควรทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

น้ำหนักคำแนะนำ “II” หรือ “แนะนำแบบมีเงื่อนไข (conditional recommended)”

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม (น่าทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำได้กรณีมีความจำเป็น (ไม่น่าทำ)

น้ำหนักคำแนะนำ “III” หรือ “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน (neither recommend nor against)”

คือ ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจในกระทำได้ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)

* อ้างอิงจาก ญัตติ จรัสเจริญวิทยา, บรรณาธิการ. แนวทางการจัดทำเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2561

สารบัญ

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจาง

หน้า

คำนำ	๗
การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย	๘
คำชี้แจงน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง*	๙
การให้น้ำหนักคำแนะนำ*	๑๐
บทที่ 1 Approach to anemia.....	1
บทที่ 2 Anemia in newborn.....	11
บทที่ 3 Anemia in the elderly.....	25
บทที่ 4 Iron deficiency anemia.....	33
บทที่ 5 Megaloblastic anemia.....	43
บทที่ 6 Red blood cell enzyme deficiencies.....	59
บทที่ 7 Red blood cell membrane disorders	73
บทที่ 8 Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA).....	85
บทที่ 9 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.....	95

สารบัญ

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคธาลัสซีเมีย

บทที่ 1 ระบาดวิทยาและชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย.....	114
บทที่ 2 การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ	120
บทที่ 3 แนวทางการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย	128
บทที่ 4 ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด.....	136
บทที่ 5 ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด.....	158
บทที่ 6 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต.....	164
บทที่ 7 ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย.....	176
7.1 การติดเชื้อ	176
7.2 ตับอักเสบและนิ่วในถุงน้ำดี	188
7.3 ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ	193
7.4 ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ.....	199
7.5 การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก.....	204
7.6 แผลเรื้อรังที่ขา	210
7.7 ภาวะความดันโลหิตสูง.....	213
บทที่ 8 การตัดม้าม	218
บทที่ 9 ยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง (Erythroid maturation agent).....	220
บทที่ 10 การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ	228
บทที่ 11 การดูแลทั่วไปและโภชนาการ	232
บทที่ 12 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยและครอบครัว.....	238
บทที่ 13 การดูแลสุขภาพฟัน	242
บทที่ 14 การดูแลรักษาการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย.....	244
บทที่ 15 การตรวจคัดกรองคู่เสี่ยงและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในทารกในครรภ์.....	248
บทที่ 16 ภาวะทารกในครรภ์บวมจากฮีโมโกลบินเอชและโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง Hydrops Fetalis associated with Hb H disease and Homozygous Hb Constant Spring	256
บทที่ 17 การจัดระบบการให้บริการสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย	264



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษา

ภาวะโลหิตจาง

Guidelines for the Management of Anemia

โดย

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Red Cell Disorders

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

จัดทำโดย สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2568

พระยาพิชัยดาบหัก

บทที่ 1

Approach to anemia

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะโลหิตจางจึงมีความจำเป็นสำหรับแพทย์ในเวชปฏิบัติ เนื้อหาของบทความประกอบไปด้วย คำจำกัดความ การแบ่งกลุ่มของภาวะโลหิตจาง วิธีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ความหมายของภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางหมายถึง การที่มีปริมาณของเม็ดเลือดแดง (red cell mass) ลดลงหรือมีระดับค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ลดลง องค์การอนามัยโลกได้กำหนดแนวทางการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง โดยใช้ค่า cutoff ของฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 ของค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบิน ณ ช่วงอายุนั้น ๆ เป็นเกณฑ์ในการจำแนกภาวะโลหิตจาง⁽¹⁾ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยและการจำแนกความรุนแรงของภาวะโลหิตจางโดยประเมินจากค่า Hb โดยแบ่งเกณฑ์ตามช่วงอายุและเพศ

Population	Hemoglobin concentration (g/dL)			
	Anemia	Mild anemia	Moderate anemia	Severe anemia
Children, 6–23 months	<10.5	9.5-10.4	7.0-9.4	<7.0
Children, 24–59 months	<11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0
Children, 5–11 years	<11.5	11.0-11.4	8.0-10.9	<8.0
Children, 12–14 years, nonpregnant girls	<12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
Children, 12–14 years, boys	<12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
Adults, 15–65 years, nonpregnant women	<12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
Adults, 15–65 years, men	<13.0	11.0-12.9	8.0-10.9	<8.0
Pregnancy				
First trimester	<11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0
Second trimester	<10.5	9.5-10.4	7.0-9.4	<7.0
Third trimester	<11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0

ที่มาของข้อมูลปรับปรุงจาก Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024.Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.⁽¹⁾

การแบ่งชนิดของภาวะโลหิตจาง

ชนิดของภาวะโลหิตจางแบ่งตามสาเหตุ (etiologic classification) เพื่อให้ง่ายต่อการวินิจฉัยได้ดังนี้

1. การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อย (impaired red cell formation) แบ่งเป็น
 - 1.1 สารอาหารในการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่เพียงพอ ได้แก่ การขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency) วิตามินบี 12 (vitamin B12 deficiency) และโฟเลท (folate deficiency) เป็นต้น
 - 1.2 ไชกระดูกฝ่อหรือมีเซลล์มะเร็งกระจายในไขกระดูก (bone marrow failure/infiltration) ได้แก่ pure red cell aplasia, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, acute leukemia, neuroblastoma, multiple myeloma เป็นต้น
 - 1.3 ภาวะสร้างเม็ดเลือดแดงน้อยจาก systemic diseases ต่าง ๆ เช่น ภาวะพร่อง erythropoietin ในโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease), anemia of chronic disease เป็นต้น
2. การเสียเลือดจากร่างกาย (blood loss) แบ่งเป็น
 - 2.1 เสียเลือดเฉียบพลัน (acute blood loss) ได้แก่ ภาวะฉุนเฉียวทางศัลยกรรม (surgical condition) เช่น splenic rupture เป็นต้น
 - 2.2 เสียเลือดเรื้อรัง (chronic blood loss) ได้แก่ พยาธิปากขอ เลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น เป็นต้น
3. การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolytic anemia) แบ่งเป็น
 - 3.1 สาเหตุจากภายในเม็ดเลือด (corpuscular) ได้แก่ ภาวะพร่องเอนไซม์จีซีพีดี (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia disease), hereditary spherocytosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) เป็นต้น
 - 3.2 สาเหตุจากภายนอกเม็ดเลือด (extracorpuscular) ได้แก่ isoimmune hemolytic anemia เช่น minor blood group incompatibility และ autoimmune hemolytic anemia เช่น autoimmune hemolytic anemia (AIHA), systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น

การประเมินภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางมีหลายสาเหตุ การซักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นและเหมาะสมจะสามารถให้การวินิจฉัยได้ โดยทั่วไปการใช้ mean corpuscular volume (MCV) เพื่อแบ่งภาวะโลหิตจางเป็น microcytic, normocytic or macrocytic anemia ตัวอย่างที่พบบ่อยของ microcytic anemia คือ ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กซึ่งสาเหตุจากรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอหรือการเสียเลือดเรื้อรัง นอกจากนั้นโรคที่พบในกลุ่มนี้ได้แก่ โรคธาลัสซีเมียและ lead poisoning⁽²⁾ ในกรณี normocytic anemia การตรวจนับเม็ดเลือดแดงใหม่ (reticulocyte count) จะช่วยให้การวินิจฉัยได้ถ้ามีค่าสูงบ่งบอกถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ซึ่งอาจต้องส่งตรวจ Coombs' test และ G6PD enzyme assay เพื่อให้การวินิจฉัย AIHA และภาวะพร่องเอนไซม์จีซีพีดี ตามลำดับ ส่วน macrocytic anemia สาเหตุจากการขาดโฟเลทหรือวิตามิน บี 12 ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์และโรคตับจะไม่พบบ่อย การประเมินประกอบด้วยการซักประวัติและการตรวจร่างกายตามตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ แนวทางการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากข้อมูลประวัติและการตรวจร่างกายแสดงดังแผนภูมิที่ 1 ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่จำเป็นได้แก่การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) รวมทั้งดัชนีเม็ดเลือดแดง (red cell indices), reticulocyte count และ Coombs' test สามารถให้การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางได้ตามแผนภูมิที่ 2

การซักประวัติ

ควรซักประวัติให้ครอบคลุมจะช่วยให้การวินิจฉัยง่ายขึ้นและไม่ต้องตรวจเลือดโดยไม่จำเป็น

ตารางที่ 2 แสดงแนวทางในการซักประวัติตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง

ปัจจัย	ประวัติ	โรคหรือภาวะที่อาจจะพบ
ทารกแรกเกิด	ตัวเหลืองแรกเกิด ประวัติคลอดก่อนกำหนด (prematurity)	-G6PD deficiency -Hereditary spherocytosis -Iron deficiency anemia
อายุ 3-6 เดือน	พบอาการซีดช่วงอายุนี้นี้	-Homozygous beta-thalassemia
เพศชาย	ประวัติซีดในญาติพี่น้องฝ่ายชายของแม่ น้ำ (โรคที่ถ่ายทอดแบบ X-linked disorder)	-G6PD deficiency
อาหาร	ควรซักให้ละเอียดทั้งปริมาณและคุณภาพได้แก่ ประวัติการบริโภคอาหารที่มีธาตุเหล็ก วิตามินบี 12 และโฟเลต ในเด็กให้ซักประวัติชนิดของนม และปริมาณ รวมถึงอาหารเสริมตามวัย	-Iron deficiency anemia -Megaloblastic anemia
พฤติกรรมผิดปกติ	ประวัติการรับประทานอาหารแปลก ๆ (pica)	-Iron deficiency anemia
ยา/สารเคมี	การใช้ยา antimalarial drugs การใช้ยา Phenytoin การใช้ยา chloramphenicol	-G6PD deficiency -Megaloblastic anemia -Aplastic anemia
ภาวะติดเชื้อ	Viral hepatitis เป็นสาเหตุของ Parvovirus infection เป็นสาเหตุของ Mycoplasma เป็นสาเหตุของ	-Aplastic anemia -Red cell aplasia -Autoimmune hemolytic anemia (cold type)
ประวัติครอบครัว	มีประวัติครอบครัว ญาติพี่น้องเป็นโรคซีด เหลือง ม้ามโต ประวัติ นิ่วในถุงน้ำดี	-Thalassemia disease -Hereditary spherocytosis
อุจจาระร่วง	ประวัติอุจจาระร่วงเรื้อรังหรือการดูดซึม สารอาหารไม่เพียงพอ	-Megaloblastic anemia
ปัสสาวะ	ปัสสาวะสีโค้ก	-Intravascular hemolysis, G6PD deficiency
โรคเรื้อรังต่าง ๆ	โรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น วัณโรค โรคไต โรคตับ โรคมะเร็ง	-Anemia of chronic disease
การเสียเลือด	แบบเรื้อรัง เช่น ถ่ายอุจจาระดำหรือมีเลือดปน เลือดกำเดาออกบ่อย มีประจำเดือนออกมาก หรือนานผิดปกติ	-Iron deficiency anemia
ประวัติอื่น	อาเจียน ชัก มีไข้เป็น ๆ หาย ๆ	-Lead poisoning

	ปวดตามข้อหรือตามกระดูก ประวัติการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้	-Juvenile idiopathic arthritis (JIA), HIV infection -Acute leukemia, bone metastasis -Nutritional deficiency anemia (ขึ้นกับชนิดการผ่าตัด)
--	--	---

การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายควรตรวจให้ละเอียดทุกระบบดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการตรวจร่างกายที่บ่งบอกถึงสาเหตุของภาวะโลหิตจาง

อวัยวะ	ตรวจร่างกายพบ	โรคหรือภาวะที่พบ
Skin	Hyperpigmentation Petechiae, purpura Ulcer on lower extremities	-Fanconi anemia -Acute leukemia -Aplastic anemia -Hemolytic uremic syndrome (HUS) -Thalassemia intermedia: beta-thalassemia/Hb E
Face	Frontal bossing, prominence of the malar and maxillary bones	-Homozygous beta-thalassemia
Eyes	Microcornea Edema of the eyelids	-Fanconi anemia -Infectious mononucleosis -Renal failure
Mouth	Glossitis Angular stomatitis	-Vitamin B12 deficiency, Iron deficiency -Iron deficiency
Chest	Shield chest	-Diamond-Blackfan syndrome
Hands	Triphalangeal thumbs Hypoplasia of thenar eminence Spoon nails	-Pure red cell aplasia -Fanconi anemia -Iron deficiency
Spleen	Enlargement	-Congenital hemolytic anemia -Acute leukemia -Lymphoma

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) พิจารณาค่า Hb, Hct ว่าสอดคล้องตามเกณฑ์อายุ (ตารางที่ 1) เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำหรือสูงกว่าปกติหรือไม่เช่นถ้าเป็นลักษณะ pancytopenia ให้วินิจฉัยแยกโรค aplastic anemia หรือโรคที่เกิดจากความผิดปกติของไขกระดูกอื่น ๆ เป็นต้น นอกจากนั้นการพิจารณา red cell indices เช่น MCV ตามเกณฑ์อายุ จะช่วยการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางได้ง่ายขึ้นดังนี้
 - 1) Mean corpuscular volume (MCV) แสดงขนาดเม็ดเลือดแดง โดยทั่วไปค่าปกติอยู่ระหว่าง 80-100 fL, MCV ต่ำกว่าค่าปกติพบในกลุ่ม microcytic anemia ให้คิดถึงภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กและโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
 - 2) Mean corpuscular hemoglobin (MCH) เป็นค่าเฉลี่ยปริมาณฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ค่าปกติเท่ากับ 27-34 pg
 - 3) Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) เป็นค่าเฉลี่ยแสดงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ค่าปกติเท่ากับ 31-35 g/dL ค่าที่สูง (>35 g/dL) พบใน hereditary spherocytosis
 - 4) Red cell distribution width (RDW) แสดงการกระจายของขนาดเม็ดเลือดแดง ค่าปกติ (homogeneous distribution) ค่าจะอยู่ในช่วง 11.5 – 14.5% แต่ถ้า RDW มีค่าสูงการกระจายจะเป็นแบบ heterogeneous มักใช้แปลผลร่วมกับค่า MCV เช่น ใน beta-thalassemia trait มี MCV เล็กและ RDW ค่าสูงไม่มาก = 16.3% (13.8-22.2%) ส่วน iron deficiency มี MCV เล็กแต่ RDW จะค่าสูงกว่า 20.6% (16.7-37.2%) เป็นต้น
2. Reticulocyte count ค่าปกติอยู่ระหว่าง 1-2% การเพิ่มขึ้นของ reticulocyte (> 2%) พบใน hemolytic anemia และการเสียเลือดเฉียบพลัน ในกรณีที่ผู้ป่วยชดเชย จะต้องปรับ (correct) ค่า reticulocyte ให้ถูกต้องโดยใช้สูตร

$$\text{Corrected reticulocyte count} = \text{Reticulocyte count} \times (\text{patient's Hct} / \text{normal Hct})$$

ตัวอย่างเช่น reticulocyte count = 6%, Hct = 15%, corrected reticulocyte count = $6 \times (15/45) = 2\%$

หมายเหตุ: ปัจจุบันอาจใช้ค่า absolute reticulocyte count ซึ่งได้จาก $\% \text{reticulocyte} \times \text{RBC}$ มาช่วยวินิจฉัยสาเหตุของโลหิตจาง โดยในคนปกติค่า absolute reticulocyte count จะประมาณ $25,000\text{--}75,000/\text{mm}^3$ ในผู้ป่วยโลหิตจางถ้า absolute reticulocyte count < $75,000/\text{mm}^3$ อาจบ่งชี้ว่าไขกระดูกมีการตอบสนองไม่เหมาะสมกับภาวะโลหิตจาง ถ้าค่า absolute reticulocyte count > $100,000/\text{mm}^3$ บ่งชี้ว่าไขกระดูกมีการตอบสนองเหมาะสมต่อภาวะโลหิตจาง ซึ่งพบใน hemolytic anemia หรือภาวะเสียเลือดฉับพลัน⁽⁸⁾

3. Reticulocyte production index (RPI) คำนวณจาก corrected reticulocyte count และ maturation time ซึ่งแปรผกผันกับระดับ Hct ดังนี้⁽⁵⁾

$$\text{Reticulocyte production index} = \frac{\text{Corrected reticulocyte count (\%)}}{\text{Maturation time in peripheral blood (day)}}$$

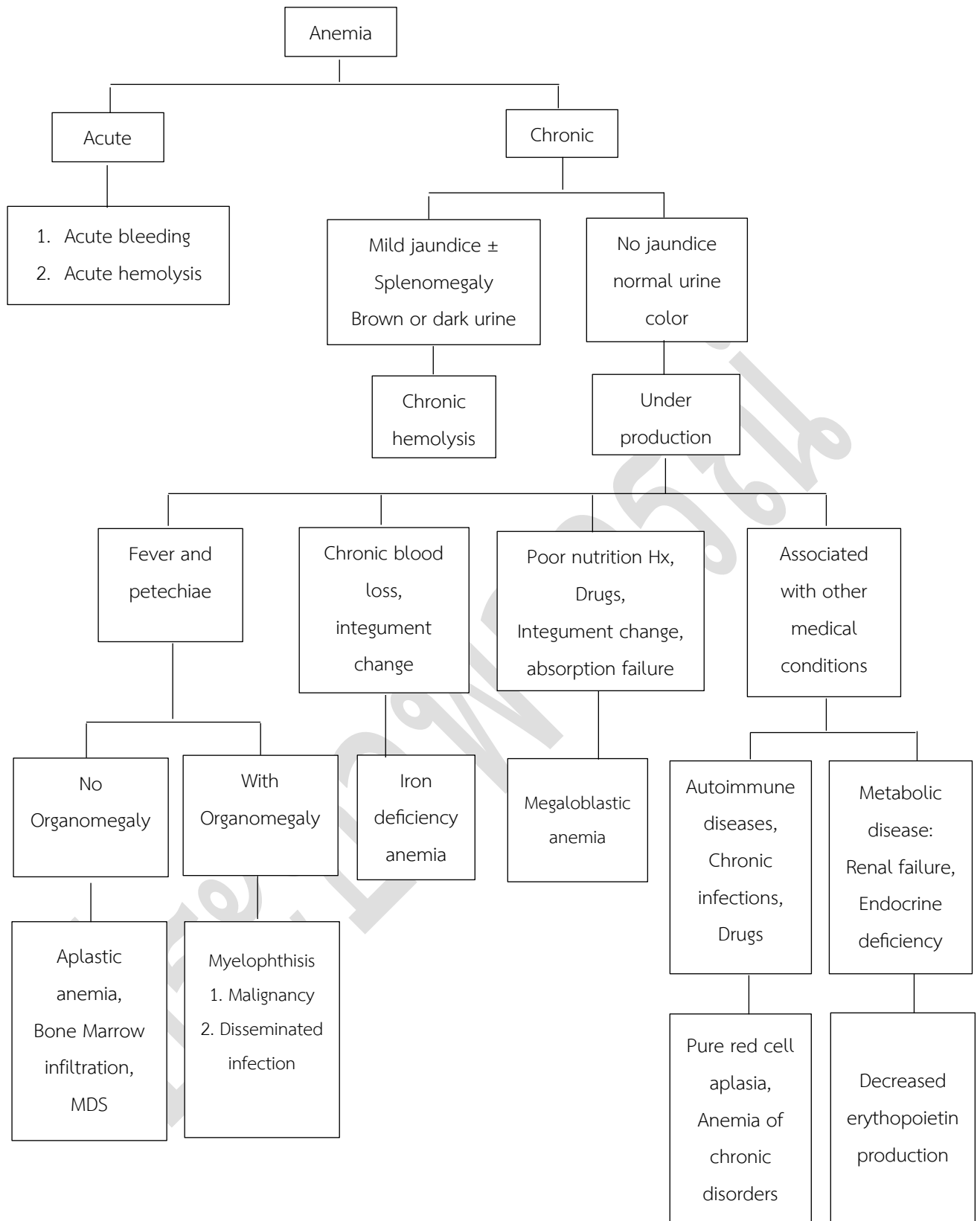
4. การตรวจสเมียร์เลือด (peripheral blood smear) สามารถช่วยการวินิจฉัยได้รวดเร็ว เสียค่าใช้จ่ายน้อย ทำได้ง่ายในห้องปฏิบัติการทั่วไป โดยการย้อมสี Wright การติดสีของเม็ดเลือดแดงถ้าตรงกลางมีช่องว่าง (central pallor) มากกว่า 1/3 ของขนาดเซลล์เม็ดเลือดแดงเรียกว่า hypochromia ซึ่งพบได้ในภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และโรคธาลัสซีเมีย เป็นต้น การตรวจสเมียร์เลือดจึงเป็นเครื่องมือสำคัญเพื่อช่วยการวินิจฉัย (crucial diagnosis aid)⁽³⁾ สามารถบ่งบอกโรคหรือภาวะต่าง ๆ⁽⁴⁾ ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Maturation time in peripheral blood ตามระดับฮีมาโทคริต⁽⁵⁾

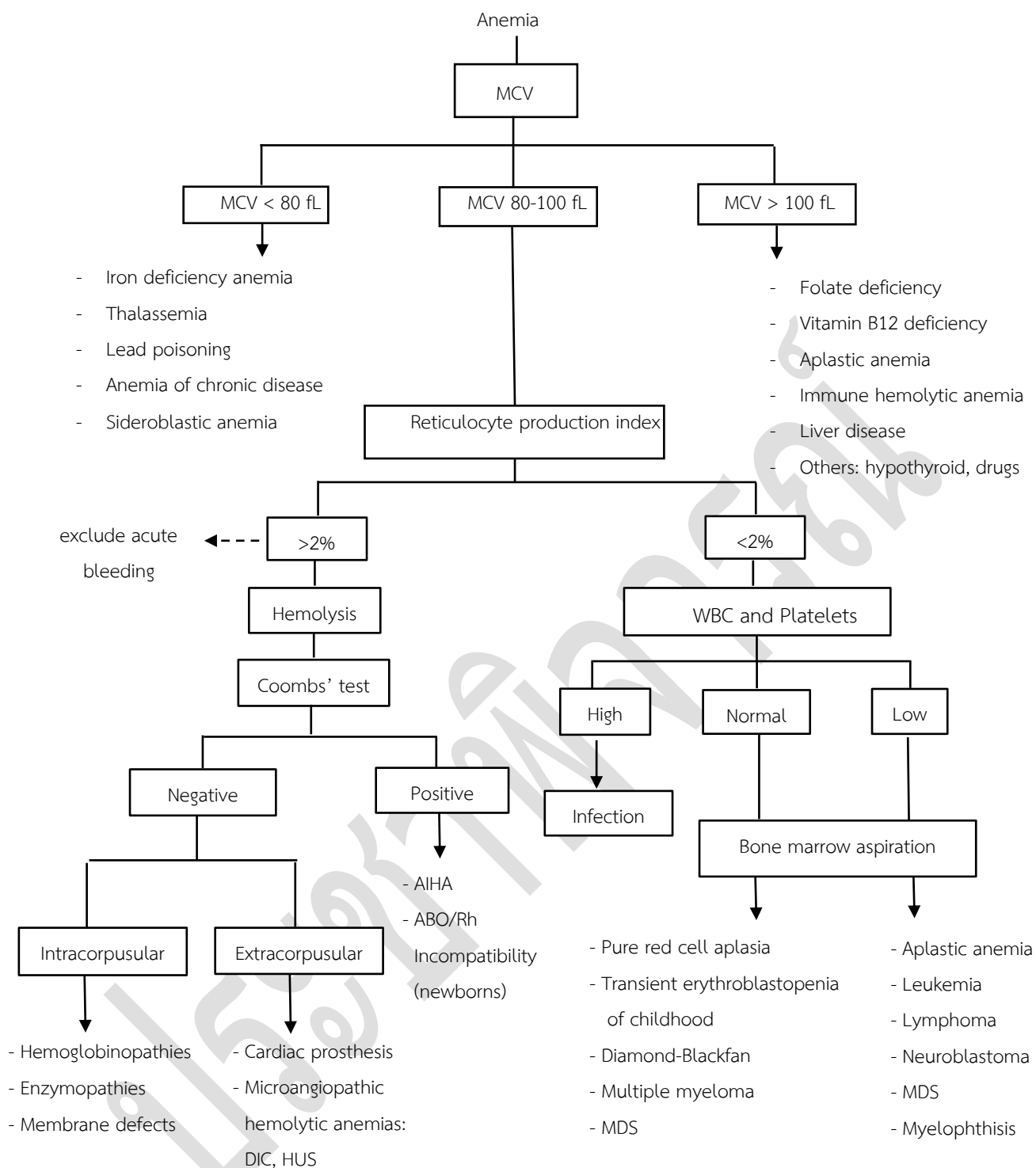
Hct (%)	Maturation time (day)
≥40	1.0
30-40	1.5
20-30	2.0
<20	2.5

ค่าปกติของ RPI 0.5-1.5%

5. Inclusion bodies พบใน Hb H disease
6. Coombs' test ส่งตรวจในรายที่อาการคลินิกสงสัย hemolytic anemia เช่น ชีต เหลือง ม้ามโต หรือ RPI >2% การแปลผล direct Coombs' test หรือ direct antiglobulin test (DAT) จะให้ผล positive ในกลุ่ม autoantibody-induced hemolytic anemia เช่น โรค AIHA และ indirect Coombs' test จะให้ผล positive ในผู้ป่วยที่มี alloimmunization จากการรับเลือด⁽⁶⁾
7. การตรวจไขกระดูก (bone marrow examination) จะทำในรายที่มีข้อบ่งชี้เช่น ตรวจ CBC พบลักษณะ pancytopenia หรือผู้ป่วยเป็น refractory anemia ได้แก่โรคในกลุ่ม bone marrow failure เช่น aplastic anemia, acute leukemia หรือโรคที่มีการแพร่กระจายเข้าไขกระดูก เช่น lymphoma, neuroblastoma เป็นต้น
8. การตรวจหาสาเหตุอื่นที่ทำให้ซีด (underlying cause of anemia) เช่นตรวจ BUN, creatinine ในคนไข้ซีดที่สาเหตุจากไตวาย หรือตรวจ thyroid function test ในรายที่สงสัยว่าซีดจากภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ เป็นต้น



แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง โดยใช้ข้อมูลประวัติและการตรวจร่างกาย



แผนภูมิที่ 2 แนวทางในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง โดยใช้ MCV, reticulocyte production index และ Coombs' test (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

หมายเหตุ: การหาสาเหตุโลหิตจางโดยใช้ MCV เป็นเกณฑ์ตามแผนภูมิที่ 2 ควรใช้สำหรับผู้ป่วยที่มี MCV เดิมอยู่ในเกณฑ์ปกติ (MCV 80-100 fL) กรณีอื่น ๆ ควรปรับใช้แผนภูมิตามความเหมาะสม โดยต้องนำ MCV เดิมของผู้ป่วยก่อนมีโลหิตจางมาเปรียบเทียบเสมอ

ตารางที่ 5 ความผิดปกติจำเพาะของเม็ดเลือดแดงที่พบในภาวะโลหิตจางชนิดต่าง ๆ

Specific red cell morphologic abnormality		
Acanthocyte (spur cells) -Liver disease -Disseminated intravascular coagulation (DIC) -Vitamin E deficiency -Abetalipoproteinemia	Elliptocyte -Hereditary elliptocytosis -Iron deficiency anemia -Thalassemia disease	Spherocytes -Hereditary spherocytosis -ABO incompatibility -Autoimmune hemolytic anemia -Pyruvate kinase deficiency
Basophilic stippling -Lead poisoning -Hemolytic anemia -Pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency -Hb Constant Spring	Howell-Jolly bodies -Post splenectomy -Asplenia	Target cells -Thalassemia disease -Hemoglobin E -Liver disease -Iron deficiency anemia -Abetalipoproteinemia
Blister(bite) cells -G6PD deficiency (during hemolytic episode)	Nucleated red blood cells -Post splenectomy -Severe hemolytic anemia -Leukoerythroblastic reaction	Teardrop cells -Thalassemia disease -Myeloproliferative syndrome -Leukoerythroblastic reaction
Echinocytes (burr cells) -Artifact -Renal failure -Dehydration -Liver disease -Pyruvate kinase deficiency	Schistocytes -DIC -Hemolytic uremic syndrome (HUS) -Prosthetic cardiac valve -Connective tissue disease (e.g. SLE) -Kasabach-Merritt syndrome -Purpura fulminans -Burns -Malignant hypertension -Liver cirrhosis	Theta cells -Southeast Asian Ovalocytosis (SAO)

เอกสารอ้างอิง

1. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007;75:671-8.
3. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005;353:498-507.
4. กิตติ ต่อจรัส. Diagnosis from the blood smear. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 2553;63:247-50.
5. Means RT Jr, Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, Paraskevas F, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2018. p. 587-616.
6. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: from lab to bedside. *Asian J Transfus Sci* 2014;8:5-12.
7. Lanzkowsky P. Classification and diagnosis of anemia in children. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. London: Academic Press; 2022. p. 37-59.
8. Lin JC. Chapter 34 - Approach to Anemia in the Adult and Child. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. *Hematology (Eighth Edition)*: Elsevier; 2022. p. 463-72.

บทที่ 2

Anemia in newborn

ภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิดวินิจฉัยโดยการที่ทารกมีระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยมากกว่าสองเท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของทารกที่อายุและอายุครรภ์เดียวกัน ซึ่งแบ่งกลุ่มสาเหตุได้เช่นเดียวกับเด็กโตและผู้ใหญ่ เป็นสาเหตุจากการเสียเลือด การสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลง และภาวะที่มีการทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้น (hemolysis) อย่างไรก็ตามมีบางสาเหตุที่พบเฉพาะในช่วงทารกแรกเกิด เช่น การเสียเลือดผ่านรกไปที่มารดา (feto-maternal hemorrhage) และการทำลายเม็ดเลือดแดงจากหมู่เลือดของมารดาและทารกที่ไม่เข้ากัน (blood group incompatibility) และบางสาเหตุที่พบได้บ่อยในเด็กโตจะพบน้อยกว่าในทารกแรกเกิด เช่น การขาดธาตุเหล็ก เป็นต้น

การพัฒนาการของการสร้างเม็ดเลือดในทารก⁽¹⁻³⁾

การสร้างเม็ดเลือดในช่วงทารกในครรภ์แบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ mesoblastic, hepatic และ myeloid phase ซึ่งเริ่มตั้งแต่เอ็มบริโอ (embryo) อายุประมาณ 14 วัน โดยเริ่มที่ yolk sac และต่อมาที่ aorto-gonado-mesonephron (AGM) ซึ่งอยู่ด้าน ventral ของหลอดเลือดเอออร์ตา (aorta) ซึ่งจะสร้างบริเวณ AGM นี้ถึงเมื่อเอ็มบริโออายุประมาณ 40 วัน⁽³⁾ ต่อมาเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 5-6 สัปดาห์ การสร้างเม็ดเลือดจะย้ายไปที่ตับ ซึ่งจะเป็นอวัยวะสร้างเม็ดเลือดที่สำคัญในช่วงอายุครรภ์ 3-6 เดือน ในช่วงอายุครรภ์เดือนที่ 2 จะเริ่มมีการสร้างเม็ดเลือดที่ไขกระดูกซึ่งจะเพิ่มขึ้นและเป็นอวัยวะหลักของการสร้างเม็ดเลือดตั้งแต่อายุครรภ์ 6 เดือนขึ้นไป⁽¹⁾ สำหรับม้ามนั้น หลักฐานที่มีในปัจจุบันไม่สนับสนุนว่ามีการสร้างเม็ดเลือดที่ม้ามในมนุษย์^(2, 3)

การสร้างฮีโมโกลบินเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 14 วัน ชนิดของโกลบินในช่วงเอ็มบริโอเป็นชนิด ซีตา (ζ) และ เอปไซลอน (ϵ) สร้างเป็นฮีโมโกลบิน Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$) ซึ่งจะค่อย ๆ สร้างลดลงและถูกแทนที่ด้วย แอลฟา (α) และ แกมมา (γ) โกลบิน ซึ่งจะสร้างเป็นฮีโมโกลบิน Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$), Portland ($\zeta_2\gamma_2$), F ($\alpha_2\gamma_2$) ที่อายุครรภ์ 5-7 สัปดาห์ ต่อมาเมื่ออายุครรภ์ 12 สัปดาห์ ฮีโมโกลบิน เอฟ จะเป็นฮีโมโกลบินหลัก โกลบินชนิดบีตา (β) จะเริ่มสร้างช่วงอายุครรภ์ 6 สัปดาห์ สร้างเป็นฮีโมโกลบิน เอ ($\alpha_2\beta_2$) ในช่วงปลายของการตั้งครรภ์ ฮีโมโกลบิน เอ จะเพิ่มมากขึ้นในขณะที่ ฮีโมโกลบิน เอฟ จะลดลง เมื่อแรกเกิด ทารกจะมีฮีโมโกลบิน เอฟ ประมาณร้อยละ 60-80 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด ฮีโมโกลบิน เอ ประมาณร้อยละ 20-40 ส่วนฮีโมโกลบิน เอช (A_2 , $\alpha_2\delta_2$) จะเริ่มสร้างที่อายุครรภ์ 34-35 สัปดาห์และมีปริมาณน้อยในช่วงแรกเกิด⁽³⁾

การสร้างฮีโมโกลบินและเม็ดเลือดแดงจะลดลงอย่างมากหลังทารกเกิด เนื่องจากระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อทารกหายใจได้เอง ซึ่งเป็นผลให้ระดับ erythropoietin ลดลง อัตราการสร้างเม็ดเลือดแดงจะลดลงต่ำที่สุดที่สัปดาห์ที่ 2 หลังเกิด และจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนถึงสูงสุดอีกครั้งที่อายุ 3 เดือน

เม็ดเลือดแดงของทารกแรกเกิดมีลักษณะแตกต่างจากเม็ดเลือดแดงของผู้ใหญ่หลายประการ โดยมีอายุเฉลี่ย 60-70 วัน ซึ่งสั้นกว่าเม็ดเลือดแดงของผู้ใหญ่ที่มีอายุ 120 วัน และเม็ดเลือดแดงของทารกที่เกิดก่อนกำหนดจะมีอายุสั้นลงอีกโดยเฉลี่ย 35-50 วัน ชนิดของฮีโมโกลบินซึ่งทารกแรกเกิดมีฮีโมโกลบิน เอฟ เป็นฮีโมโกลบินหลัก นอกจากนี้เม็ดเลือดแดงของทารกแรกเกิดมีขนาดของเซลล์ใหญ่กว่า มี deformability น้อยกว่า และมีปริมาณแอนติเจนหมู่เลือดบนผิวเซลล์น้อยกว่าในเม็ดเลือดแดงของผู้ใหญ่^(1,3)

สาเหตุของภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด

แบ่งตาม 3 กลุ่มสาเหตุ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด⁽⁴⁾

กลุ่มสาเหตุ	สาเหตุ
การเสียเลือด	การเสียเลือดขณะอยู่ในครรภ์และขณะคลอด -Feto-maternal, feto-placental, twin-to-twin transfusion -Malformations of umbilical cord or placenta, obstetric complications ทารกเสียเลือด -Cephalhematoma, intracranial hemorrhage, subgaleal hemorrhage, ruptured internal organs, pulmonary hemorrhage
การสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลง	การติดเชื้อ -Parvovirus B19, HIV, syphilis, rubella, bacterial sepsis โรคไขกระดูก -Diamond-Blackfan anemia, congenital dyserythropoietic anemia -Congenital leukemia การขาดสารอาหาร -iron, folate, vitamin B12, protein deficiencies
การทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้น	<i>Immune hemolytic anemia</i> -Rh (D), ABO, minor blood group incompatibility -Maternal autoimmune disorders -Drug-induced: penicillin, valproic acid, cephalothin <i>Hemoglobin disorders</i> -Alpha-thalassemia: Hb H disease <i>RBC enzyme disorders</i> -Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency -Pyruvate kinase (PK) deficiency <i>RBC membrane disorders</i> -Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, pyropoikilocytosis <i>Others</i> -Bacterial sepsis -Congenital infections (TORCH) -Vitamin E deficiency

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4

การเสียเลือด^(1,4-6)

ทารกแรกเกิดมีปริมาตรเลือดประมาณ 80-90 mL/kg ในกรณีที่การเสียเลือดเกิดขึ้นแบบช้า ๆ และเรื้อรัง ทารกมักปรับตัวได้และไม่แสดงอาการ ส่วนกรณีที่เสียเลือดอย่างฉับพลันเมื่อเสียเลือดไปมากกว่าร้อยละ 20 ของปริมาตรเลือด ทารก

มักแสดงอาการความดันโลหิตต่ำ ชีพจรเร็วขึ้น การเสียเลือดอาจแบ่งเป็น เมื่อทารกอยู่ในครรภ์และแรกเกิด และในช่วงหลังคลอด

Feto-maternal hemorrhage การเสียเลือดทารกในครรภ์ไปมารดาเป็นภาวะที่เกิดขึ้นบ่อยประมาณร้อยละ 50-75 ของการตั้งครรภ์ตามปกติ แต่โดยทั่วไปมักเสียเลือดเพียงเล็กน้อยและไม่แสดงอาการ ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในไตรมาสที่สาม กรณีที่มีการเสียเลือดมากแบบเรื้อรัง ทารกจะแสดงอาการซีด เม็ดเลือดแดงมีลักษณะ hypochromia, microcytic, anisopoikilocytosis จากการขาดธาตุเหล็กได้ ส่วนถ้ามีการเสียเลือดอย่างฉับพลันอาจมีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ ทารกกลุ่มนี้มักมีเฉพาะอาการซีดโดยไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลืองนอกจากจะมีสาเหตุการซีดจาก hemolysis ร่วมด้วย

ภาวะ acute feto-maternal hemorrhage วินิจฉัยโดยการตรวจ Kleihauer-Betke test (acid elution test) โดยการนำสเมียร์เลือดของมารดาไปจุ่มในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดแล้วย้อมสี เม็ดเลือดของผู้ใหญ่ที่มีฮีโมโกลบิน เอ ซึ่งไม่ทนต่อกรดจะติดสีเป็นลักษณะ ghost cell ส่วนเม็ดเลือดของทารกที่มีฮีโมโกลบิน เอฟ จะทนต่อกรดและติดสีแดงเข้ม เซลล์ ถ้ามี feto-maternal hemorrhage จะพบว่ามี F cell ปนอยู่ในเลือดของมารดา เพื่อผลที่แน่นอนควรเจาะเลือดมารดาเพื่อตรวจโดยเร็วที่สุดหลังจากคลอด วิธีนี้ให้ผลบวกลงได้ในมารดาที่มีระดับฮีโมโกลบิน เอฟ สูงอยู่เดิม เช่น เป็นโรคธาลัสซีเมีย หรือมีภาวะ hereditary persistence of Hb F (HPFH)

ภาวะ chronic feto-maternal hemorrhage วินิจฉัยโดยการตรวจ Kleihauer-Betke test จากเลือดมารดา และตรวจระดับธาตุเหล็ก (serum iron/total iron binding capacity หรือ serum ferritin) ในทารก ซึ่งจะพบว่ามีภาวะขาดธาตุเหล็ก

Twin-twin transfusion เกิดขึ้นในประมาณร้อยละ 10-15 ของครรภ์แฝดชนิด monozyotic monochorionic twin ทารกในครรภ์ที่เป็น donor มักจะน้ำหนักตัวน้อยกว่าทารกที่เป็น recipient มากกว่าร้อยละ 20 และจะมีอาการซีดจนถึงหัวใจล้มเหลวได้ อาจพบภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) ส่วนทารกที่เป็น recipient จะมีเลือดข้น (polycythemia) ตัวเหลืองตาเหลืองและน้ำคร่ำมาก (polyhydramnios) ให้นึกถึงภาวะนี้เมื่อทารกแฝดมีระดับฮีโมโกลบินต่างกันมากกว่า 5 g/dL⁽⁶⁾

Umbilical cord compression เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ ถ้าเป็น partial compression เนื่องจากหลอดเลือดแดงไม่ถูกกดแต่หลอดเลือดดำถูกกด เลือดจึงออกได้แต่ไหลย้อนกลับไม่ได้ พบในกรณีเช่น tight nuchal cord หรือศีรษะทารกกดสายรกกับช่องทางคลอด

Umbilical cord abnormalities ได้แก่ ภาวะเลือดออกจาก umbilical cord rupture ที่เกี่ยวข้องกับการคลอดชนิด precipitous labor หรือความผิดปกติของสายรกอื่น ๆ เช่น hematoma, aneurysm, velamentous insertion, vasa previa เป็นต้น

Placenta abnormalities ได้แก่ ภาวะรกเกาะต่ำ (placenta previa) และรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruptio placenta)

Internal hemorrhage มีสาเหตุหลากหลาย ได้แก่ ความผิดปกติของหลอดเลือดแต่กำเนิด (congenital vascular malformation) ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด การบาดเจ็บต่อทารก ซึ่งบริเวณที่เลือดออก ได้แก่ ศีรษะ เช่น cephalohematoma, subgaleal hematoma, intracranial hemorrhage และอวัยวะภายในต่าง ๆ ได้แก่ ปอด ตับ ม้าม และต่อมหมวกไต

นอกจากนี้ ในทารกแรกเกิดที่จำเป็นต้องอยู่โรงพยาบาลนานและเจาะเลือดเพื่อตรวจ ควรบันทึกปริมาณของเลือดที่เจาะทุกครั้ง และจำกัดปริมาณการเจาะเลือดให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น เนื่องจากเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวของทารกแล้ว ในระยะยาวอาจรวมเป็นการเสียเลือดปริมาณมากทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้

การสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลง^(1,4-6)

โรคหรือความผิดปกติที่ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงทำได้น้อยลงอาจมีผลจำเพาะต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงเพียงอย่างเดียว เช่น Diamond-Blackfan anemia หรือมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดด้วย เช่น กลุ่ม bone marrow failure syndrome กลุ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลงนี้เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในช่วงทารกแรกเกิด

Diamond-Blackfan anemia (Congenital hypoplastic anemia) เป็นกลุ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติเพียง erythroid cell lineage เกิดจากความผิดปกติของ ribosome ที่เป็นผลให้เซลล์ erythroid progenitors เกิดภาวะ apoptosis มาก ภาวะนี้พบทั้งแบบ sporadic และการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ร้อยละ 25 ของทารกมีอาการซีดตั้งแต่แรกเกิด ตรวจได้เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ (macrocytosis) ค่า reticulocyte count ต่ำมาก ประมาณร้อยละ 30 ของทารกจะพบความผิดปกติของร่างกายด้วย ได้แก่ microcephaly, cleft palate, web neck, thumb anomalies

Congenital infection การติดเชื้อ Parvovirus B19 ในมารดาแบบปฏิกิริยาภูมิ สามารถถ่ายทอดไปยังทารกประมาณ 1 ใน 3 ทารกในครรภ์อาจมีอาการซีดมากเกิดเป็นทารกบวม น้ำ hydrops fetalis หรือมีอาการซีดมากเมื่อแรกเกิด

Nutritional deficiencies เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในช่วงทารกแรกเกิด ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กพบได้ในทารกที่มีเลือดออกเรื้อรัง เช่น chronic fetomaternal hemorrhage

การทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้น^(1,5-7)

Immune hemolytic anemia กลุ่ม Hemolytic disease of fetus and newborn (HDFN) มีสาเหตุจากการไม่เข้ากันของหมู่เลือด (blood group incompatibility) ระหว่างมารดาและทารก ซึ่งทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงด้วยแอนติบอดี (antibody) จากมารดาต่อแอนติเจน (antigen) บนผิวเม็ดเลือดแดงที่ทารกได้รับถ่ายทอดมาจากบิดา โดยมารดาได้ expose ต่อแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์ที่ผ่านไปยังมารดาทาง fetomaternal hemorrhage และสร้างแอนติบอดีขึ้น แอนติบอดีชนิดที่ผ่านรกได้เป็นชนิด IgG ซึ่งจะผ่านไปยังกับเม็ดเลือดแดงของทารกและทำให้เกิดการทำลายที่ reticuloendothelial system ส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจาง และตัวเหลืองตาเหลืองจากการที่ระดับบิลิรูบินชนิด indirect ซึ่งได้จากการสลายของฮีโมโกลบินมีค่าสูงขึ้น (indirect hyperbilirubinemia)

แอนติบอดีที่ทำให้เกิด HDFN ที่พบบ่อยคือ anti-D (Rh immunization) และ anti-A หรือ anti-B (ABO immunization) ส่วนแอนติบอดีอื่น ๆ ที่พบบ่อยกว่าและมีรายงาน เช่น anti-c, anti-E, anti-K, anti-Jk^a เป็นต้น⁽⁸⁾ ซึ่งแอนติบอดีชนิด minor blood group มักพบในมารดาที่เคยมีประวัติได้รับเลือดหลายครั้งมาก่อน เช่น มารดาเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและเคยได้รับเลือด และมี alloimmunization เกิดขึ้นจากการรับเลือด⁽⁹⁾

สำหรับ Rh HDFN เมื่อหญิงตั้งครรภ์ได้ expose ต่อแอนติเจน D ในครั้งแรก จะเกิดการสร้าง anti-D ขึ้น แอนติบอดีที่เกิดขึ้นในครั้งแรก (primary immune response) จะเกิดขึ้นช้า ๆ และเป็นชนิด IgM ซึ่งไม่ผ่านรก ต่อมาจึงจะมีการสร้าง IgG ขึ้นในปริมาณน้อย ดังนั้น จึงมักไม่เกิด hemolysis ในทารกในการตั้งครรภ์ครั้งแรก แต่เมื่อมีการตั้งครรภ์ครั้งต่อมาและมารดาได้ expose ต่อแอนติเจน D อีกครั้ง จะสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ในปริมาณมาก (secondary anamnestic response) ตรวจจสเมียร์เลือด (peripheral blood smear) พบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจำนวนมาก จึงมักเรียกภาวะนี้ว่า erythroblastosis

fetalis ภาวะนี้มีความรุนแรงได้หลากหลายตั้งแต่ทารกมีอาการซีดและตัวเหลืองตาเหลืองหลังคลอดไปจนถึง hydrops fetalis ภาวะ Rh HDFN พบในคนผิวขาว (Caucasian) บ่อยกว่าชาวเอเชีย เนื่องจากในกลุ่มคนผิวขาวมีผู้ที่มีหมู่เลือด Rh negative ประมาณร้อยละ 15 ส่วนในชาวจีนและญี่ปุ่น จะพบน้อยกว่าร้อยละ 1

ส่วน ABO HDFN พบว่าทารกเกิด hemolysis ได้ตั้งแต่การตั้งครรภ์ในครั้งแรกเนื่องจาก anti-A และ anti-B เป็น naturally occurring antibodies ภาวะ ABO HDFN เกิดขึ้นได้ในมารดาที่มีหมู่เลือด O และทารกที่มีหมู่เลือด A หรือ B ภาวะนี้แม้จะพบได้บ่อยกว่า Rh HDFN แต่ความรุนแรงของ hemolysis มักน้อยกว่า เนื่องจาก แอนติเจน A และ B มีอยู่ที่เซลล์อื่น ๆ ในร่างกายด้วย ไม่จำกัดเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดแดง และมีจำนวนน้อยบนเซลล์เม็ดเลือดแดงของพืตัส และ anti-A และ anti-B ส่วนใหญ่เป็นชนิด IgM ซึ่งไม่สามารถผ่านรก การตรวจ DAT จากเลือดทารกที่มี ABO hemolytic disease จึงมักให้ผล negative หรือ weakly positive เนื่องจากมีแอนติบอดีบนเม็ดเลือดแดงของทารกในปริมาณน้อยดังกล่าว แต่การตรวจ IAT ซึ่งเป็นการตรวจหาแอนติบอดีในเลือดของทารกมักจะให้ผลบวก เนื่องจากใช้เม็ดเลือดแดงหมู่ A และ B ของผู้ใหญ่ซึ่งมีแอนติเจน A และ B บนผิวเซลล์มากกว่าในการตรวจ การตรวจสเมียร์เลือดในภาวะ ABO HDFN จะพบ spherocyte และ polychromasia มากขึ้น

ทารกที่มี ABO HDFN ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง ซีดเล็กน้อย เหลืองเล็กน้อยถึงปานกลาง และดื่มน้ำไม่โต อย่างไรก็ตาม ก็ดี ควรเฝ้าติดตามอาการตัวเหลืองและตรวจระดับบิลิรูบินอย่างใกล้ชิดและรักษาด้วย phototherapy หรือ exchange transfusion เมื่อมีข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันการเกิด bilirubin encephalopathy ส่วนน้อยของทารกที่มี ABO HDFN เกิดเป็น hydrops fetalis ซึ่งควรมองหาสาเหตุอื่นที่อาจพบร่วมด้วย เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือโรค hereditary spherocytosis เป็นต้น

สรุปลักษณะสำคัญของ HDFN จาก Rh และ ABO incompatibility ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะสำคัญทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ HDFN จาก Rh และ ABO incompatibility⁽⁶⁾

	Rh incompatibility	ABO Incompatibility
ลักษณะทางคลินิก		
อุบัติการณ์	พบบ่อย	พบบ่อย
ภาวะโลหิตจาง	ซีดมาก	ซีดน้อย
ภาวะตัวเหลืองตาเหลือง	มาก	น้อยถึงปานกลาง
Hydrops fetalis	พบบ่อย	พบบ่อย
ดื่มน้ำไม่โต	มาก	เล็กน้อย
ลักษณะทางห้องปฏิบัติการ		
หมู่เลือด		
มารดา	Rh (-)	O
ทารก	Rh (+)	A หรือ B
ภาวะโลหิตจาง	ซีดมาก	ซีดน้อย
Direct antiglobulin test	Positive	Frequently negative
Indirect antiglobulin test	Positive	Usually positive
Hyperbilirubinemia	Marked	Variable

ลักษณะเม็ดเลือดแดง	Nucleated RBCs	Spherocytes
--------------------	----------------	-------------

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6

Hemoglobin disorders เนื่องจาก แอลฟา-โกลบินเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของทั้งฮีโมโกลบิน เอฟ และ ฮีโมโกลบิน เอ ที่เป็นฮีโมโกลบินหลักในช่วงทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด ภาวะบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's hydrops fetalis) หรือ homozygous alpha-thalassemia-1 (–/–) ที่สร้างแอลฟา-โกลบินไม่ได้เลย จึงมีความรุนแรงมาก ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ เกิดเป็น hydrops fetalis และทารกมักเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือเมื่อแรกเกิด ส่วนชนิดที่มีความรุนแรงปานกลางคือ โรคฮีโมโกลบิน เอช (Hb H disease) ทารกจะมีการซีดตั้งแต่แรกเกิด ระดับฮีโมโกลบินที่มีรายงานอยู่ระหว่าง 11-14 g/dL เม็ดเลือดแดงมีลักษณะสำคัญที่สังเกตได้คือมีขนาดเล็ก ขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) ประมาณ 75-85 fL การวินิจฉัยที่แน่นอนทำได้โดยการตรวจวิเคราะห์ปริมาณฮีโมโกลบิน (Hb analysis) ซึ่งในทารกแรกเกิดจะพบเป็น FABart's โดยมีปริมาณ Hb Bart's ที่ร้อยละ 20-40⁽¹⁰⁻¹²⁾ และการตรวจในระดับยีน ส่วนการตรวจ Hb H inclusion bodies ด้วยวิธี supravital stain อาจให้ผลไม่ชัดเจนในทารกแรกเกิด เนื่องจาก บีตา-โกลบินที่จับตัวกันแล้วตกตะกอนเป็น inclusion bodies ยังสร้างได้น้อย จึงตรวจซ้ำเมื่อทารกอายุมากกว่า 6-12 เดือนขึ้นไป

นอกจากโรคฮีโมโกลบิน เอช โดยทั่วไปจะแสดงอาการซีดในช่วงแรกเกิดแล้ว มีรายงานของภาวะโลหิตจางในทารกในครรภ์ที่มีการรุนแรงจนถึงเป็น hydrops fetalis ซึ่งเป็นรายงานในกลุ่มทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ชนิดการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิด hyperunstable Hb ร่วมกับ *in-cis* two gene deletion⁽¹³⁻¹⁶⁾ และมีรายงานการเกิด hydrops fetalis ในทารกที่เป็น homozygous Hb Constant Spring⁽¹⁷⁻²⁰⁾ ซึ่งอาการดีขึ้นหลังการรักษาด้วยการให้เลือดทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (intrauterine transfusion) และเมื่อเลยช่วงทารกแรกเกิดไปแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดอีก การตรวจสเมียร์เลือดในภาวะ homozygous Hb Constant Spring จะพบเม็ดเลือดแดงที่มี basophilic stippling ตรวจยืนยันการวินิจฉัยด้วย Hb analysis และการตรวจในระดับยีน

กลุ่มโรคบีตา-ธาลัสซีเมีย ได้แก่ beta-thalassemia major และ beta-thalassemia/Hb E disease ไม่แสดงอาการซีดในช่วงแรกเกิด อายุที่มักเริ่มแสดงอาการซีดคือ 6-12 เดือน เนื่องจากเป็นช่วงที่การสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ ลดลง และต้องมีการสร้างบีตา-โกลบิน เพื่อสร้างเป็นฮีโมโกลบิน เอ

RBC enzyme disorders เอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) มีหน้าที่สร้างสารต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidant) ให้กับเซลล์ โดยสร้างเป็น NADPH จาก Hexose monophosphate shunt ซึ่งจะเปลี่ยน glutathione ให้อยู่ใน reduced form และทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive มีความชุกสูงในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สำหรับประเทศไทย ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD อยู่ระหว่างร้อยละ 10-16 ในเพศชาย⁽²¹⁻²⁴⁾ โดยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยได้แก่ชนิด G6PD Viang Chan และ G6PD Mahidol ทารกแรกเกิดที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติ พบว่ามีความเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองตาเหลืองเพิ่มมากขึ้น ส่วนภาวะโลหิตจางจาก acute hemolysis ที่เกิดตามหลังการสัมผัสสารอนุมูลอิสระ เช่น การใช้ยาบางชนิด ลูกเหม็น หรือการติดเชื้อ พบได้ไม่บ่อยนักในช่วงทารกแรกเกิด การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการย้อมเม็ดเลือดแดงด้วยวิธี supravital stain พบ Heinz bodies และตรวจระดับของเอนไซม์ G6PD ซึ่งโดยทั่วไปทำเป็น semi-quantitative assay

เอนไซม์ pyruvate kinase (PK) อยู่ใน Emden-Meyerhof glycolytic pathway มีหน้าที่สร้างพลังงานในรูปของ ATP ให้กับเซลล์ ภาวะพร่องเอนไซม์ PK ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ภาวะนี้พบน้อย ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์นี้มีอาการซีด ตัวเหลืองตาเหลืองแบบเรื้อรัง แสดงอาการได้ตั้งแต่ช่วงทารกแรกเกิด เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างปกติ หรืออาจพบ echinocyte การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการตรวจระดับของเอนไซม์ PK

RBC membrane disorders เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงประกอบด้วย phospholipid bilayer และโปรตีน โครงสร้าง โรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความผิดปกติด้านปริมาณหรือคุณภาพของโปรตีนโครงสร้างจะทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติ เช่น โรค hereditary spherocytosis (ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน ankyrin, band 3 หรือ spectrin) และ hereditary elliptocytosis (ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน spectrin หรือ protein 4.1) โรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant อาการซีดปานกลาง ตับและม้ามโต ตรวจสเมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติแบบจำเพาะกับโรค เช่น spherocyte หรือ elliptocyte ความชุกของกลุ่มโรคนี้ในประเทศไทยไม่ทราบแน่ชัด

สำหรับภาวะ hereditary spherocytosis มีความรุนแรงของภาวะโลหิตจางในระดับต่างกันได้มาก ตั้งแต่ซีดเล็กน้อยจนถึงซีดมากตั้งแต่ช่วงทารกในครรภ์และเกิด hydrops fetalis ประมาณครึ่งหนึ่งของทารกแรกเกิดจะมีอาการซีดและตัวเหลืองตาเหลือง วินิจฉัยเบื้องต้นด้วยการตรวจสเมียร์เลือดของทารกและบิดามารดา และยืนยันด้วยการตรวจ osmotic fragility test และการตรวจย้อมเม็ดเลือดแดงด้วยสี eosin-5-maleimide (EMA) และวัดค่า fluorescence ด้วยวิธี flow cytometry^(25, 26) สี EMA จับกับโปรตีน band 3 บนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง จึงสามารถใช้วิธีนี้ตรวจโรคกลุ่ม RBC membrane disorders ที่เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน band 3 และโปรตีนที่เกี่ยวข้องได้

ภาวะ hereditary elliptocytosis ในเด็กโตและผู้ใหญ่มีอาการมักรุนแรงน้อยหรือไม่มีอาการ ในช่วงทารกแรกเกิดอาจแสดงอาการซีดและตัวเหลืองตาเหลือง การวินิจฉัยทำการตรวจสเมียร์เลือดของทารกและบิดามารดา การตรวจย้อม EMA และ flow cytometry มักได้ผลไม่ชัดเจนเท่าใน hereditary spherocytosis ภาวะนี้ในช่วงทารกแรกเกิดอาจพบ variant ที่เรียกว่า hereditary elliptocytosis with infantile poikilocytosis ลักษณะสเมียร์เลือดจะเป็นแบบ anisopoikilocytosis และค่อยๆ เปลี่ยนเป็น elliptocyte เมื่อทารกโตขึ้น ซึ่งอธิบายลักษณะเม็ดเลือดเช่นนี้จากผลของการมี 2,3-DPG เพิ่มขึ้นในช่วงที่มีฮีโมโกลบิน เอฟ สูงซึ่งมีผล destabilize เยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ถ้าตรวจสเมียร์เลือดในช่วงแรกเกิดและคิดถึงภาวะนี้ แนะนำให้ตรวจซ้ำที่อายุ 4-6 เดือน ซึ่งจะพบเม็ดเลือดแดงลักษณะเป็น elliptocyte การกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดภาวะ hereditary elliptocytosis ที่มีรายงานในประเทศไทย เกิดบนยีน *SPTB* และ *SPTA1* ที่สร้าง beta-spectrin และ alpha-spectrin ตามลำดับ โดยการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่ที่พบเป็นชนิด *SPTB* Providence, Chiang Mai และ Buffalo⁽²⁷⁾

ภาวะ hereditary pyropoikilocytosis (HPP) เป็นความผิดปกติของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงที่มีความรุนแรง ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive อาการซีดและตัวเหลืองตาเหลืองมักรุนแรงตั้งแต่ช่วงทารกแรกเกิด และผู้ป่วยมักต้องได้รับเลือดอย่างต่อเนื่องในระยะยาว ลักษณะสเมียร์เลือดจะพบ marked anisopoikilocytosis ตรวจสเมียร์เลือดของบิดามารดามักจะพบลักษณะเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติด้วย ในประเทศไทย มีรายงานภาวะ hydrops fetalis ที่สัมพันธ์กับภาวะ HPP ที่ส่วนใหญ่เกิดจาก homozygosity หรือ compound heterozygosity ของการกลายพันธุ์ของยีน *SPTB* Providence, Chiang Mai และ Buffalo โดยบิดาและมารดามีภาวะ hereditary elliptocytosis⁽²⁷⁾

Infection การติดเชื้อ cytomegalovirus, toxoplasmosis, syphilis และ bacterial sepsis ทำให้เกิด hemolytic anemia ได้ ซึ่งมักพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำด้วย ทารกที่มีการติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์มักตรวจได้ตับและม้ามโตขึ้น และอาจพบ stigmata อื่น ๆ ของการติดเชื้อ ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย ขนาดศีรษะเล็กหรือใหญ่กว่าปกติ

Anemia of prematurity^(1, 3)

ทารกแรกเกิดที่เกิดครบกำหนดจะมีปริมาณฮีโมโกลบินหลังเกิดลดลงเรื่อย ๆ ซึ่งระดับฮีโมโกลบินในทารกจะต่ำที่สุดเมื่อทารกอายุ 8-12 สัปดาห์ ซึ่งเรียกว่าช่วง physiologic anemia of infancy ซึ่งเป็นผลจากการที่ระดับออกซิเจนในเลือด

สูงขึ้นหลังทารกคลอด ร่วมกับการเกิด Hb switching หรือการที่ฮีโมโกลบิน เอฟ ค่อย ๆ ลดลง และฮีโมโกลบิน เอ มีปริมาณเพิ่มขึ้น ทั้งสองปัจจัยทำให้ระดับ erythropoietin ลดลง และการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่น้อยลงมาก ระดับของฮีโมโกลบิน ในช่วงอายุนี้อยู่ระหว่าง 9.5-11 g/dL

ในทารกแรกเกิดที่เกิดก่อนกำหนด ระดับฮีโมโกลบินในช่วงนี้จะต่ำกว่าทารกที่เกิดครบกำหนด ซึ่งเป็นผลโดยรวมจาก erythropoietin ที่ลดลง เนื่องจากในช่วงทารกในครรภ์ ตับเป็นที่ยสร้าง erythropoietin ซึ่งตับมีความไวต่อภาวะ hypoxia น้อยกว่าไตที่เป็นที่ยสร้างหลักของ erythropoietin เมื่ออายุครรภ์ 40 สัปดาห์เป็นต้นไป ทำให้การสร้าง erythropoietin ในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดทำได้น้อยกว่าในทารกที่เกิดครบกำหนด และปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ การมีปริมาณเลือดเริ่มต้นที่น้อยกว่า การเสียเลือดจากการถูกเจาะเลือดบ่อย ๆ การที่เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่าในทารกแรกเกิดที่เกิดครบกำหนด และการที่ทารกต้องการใช้เม็ดเลือดแดงปริมาณมากขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดมีปริมาณวิตามิน อี น้อยกว่า ซึ่งวิตามิน อี ทำหน้าที่ช่วยป้องกัน lipid peroxidation ต่อเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง จึงแนะนำให้พิจารณาให้วิตามิน อี เสริมแก่ทารกแรกเกิดก่อนกำหนด

การป้องกันหรือบรรเทาภาวะนี้ ทำได้โดยการลดปริมาณการเจาะเลือดเพื่อตรวจลง การหนีบสายสะดือช้า (delayed umbilical cord clamping) ซึ่งจะสามารถเพิ่มปริมาณเลือดในร่างกายได้ถึงร้อยละ 10-15

การรักษาภาวะนี้ ทำโดยการให้เลือดแดงหรือให้ erythropoietin ควบคู่กับการให้ธาตุเหล็ก

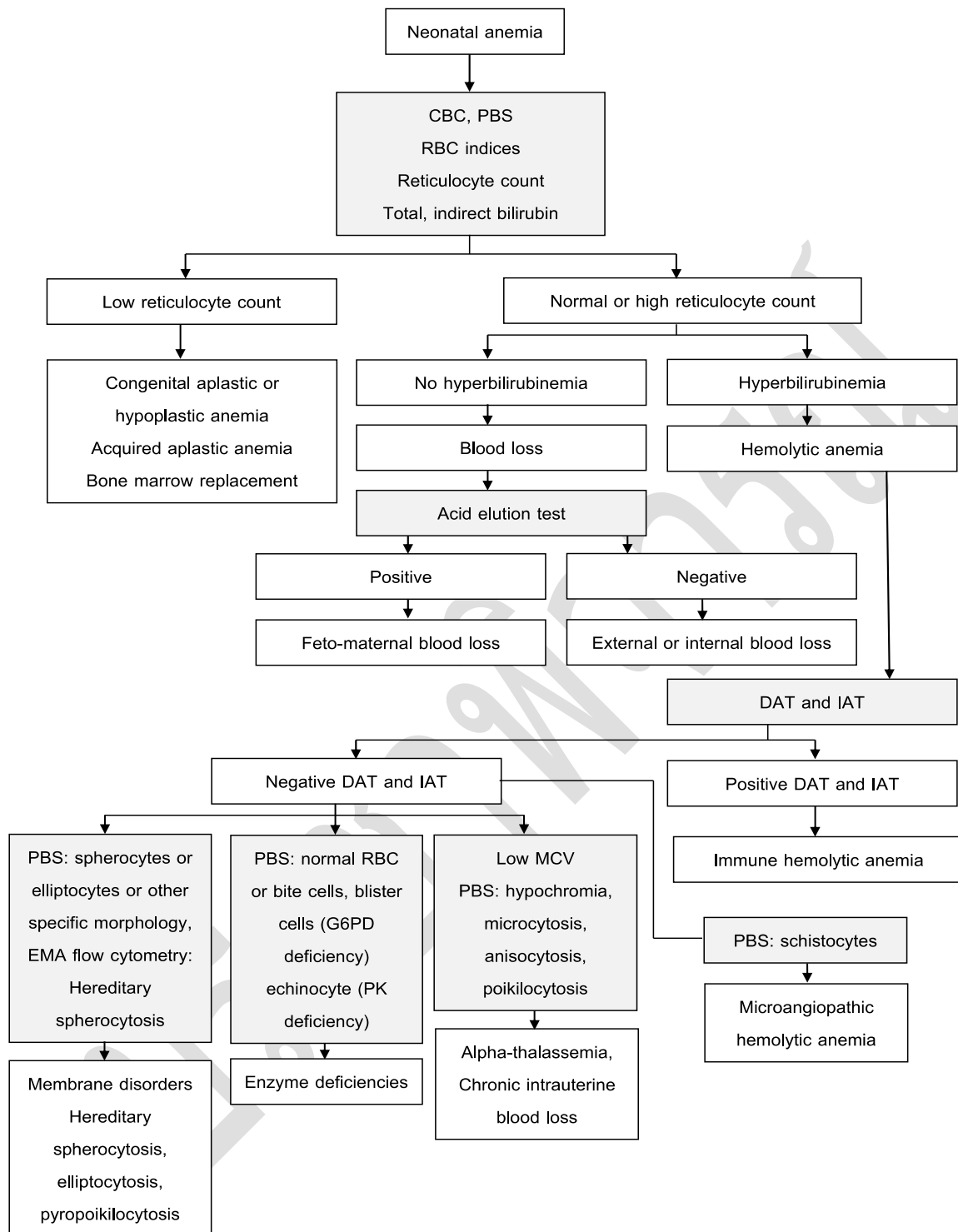
แนวทางการวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่มีภาวะโลหิตจาง^(4, 5)

ข้อมูลประวัติสุขภาพของมารดา การตั้งครรภ์และการคลอด และประวัติของทารกเมื่อแรกคลอดมีความสำคัญในการแยกสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ควรซักประวัติโรคประจำตัวของมารดา โรคชืด ตัวเหลืองตาเหลือง ประวัติน้ำในถุงน้ำดีตั้งแต่อายุน้อยและประวัติการตัดม้ามในบิดามารดาและสมาชิกครอบครัว เชื้อชาติของบิดาและมารดา การใช้ยาหรือสมุนไพร การติดเชื้อ ประวัติการบาดเจ็บต่อครรภ์ เลือดออกทางช่องคลอด ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการตรวจเลือดอื่น ๆ เช่น การตรวจหาการติดเชื้อไวรัส รวมไปถึงผลการตรวจอัลตราซาวด์หรือการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดอื่นๆ ประวัติการคลอด วิธีคลอด การมี fetal distress ในช่วงรอคลอด ลักษณะรกและสายรก อายุครรภ์ อายุทารกเมื่อเกิดอาการชืดและอายุที่เริ่มเกิดอาการตัวเหลืองตาเหลือง

การตรวจร่างกาย ทารกที่ชืดฉับพลัน เสียเลือดมากกว่าร้อยละ 15-20 ของปริมาณเลือดมักจะแสดงอาการ เช่น ซีฟจรเร็ว ความดันโลหิตต่ำ ส่วนทารกที่ชืดแบบเรื้อรัง นอกจากอาการชืดแล้วอาจไม่แสดงอาการอย่างอื่น ควรตรวจหาภาวะตัวเหลืองตาเหลืองที่อาจมีร่วมด้วย ขนาดของตับ ม้าม ต่อม้ำเหลืองและก้อนตามีต่าง ๆ และลักษณะหน้าตาความผิดปกติ (dysmorphic features) อื่น ๆ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรเลือกทำเป็นขั้นตอนเพื่อจำกัดปริมาณเลือดที่ส่งตรวจ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่จะช่วยแยกสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) รวมทั้งดัชนีเม็ดเลือดแดง การตรวจสเมียร์เลือด ปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) และระดับบิลิรูบิน (bilirubin) ชนิด total และ indirect แนวทางการแยกสาเหตุและการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงดังแผนภูมิที่ 1 (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการแยกสาเหตุและการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในทารกแรกเกิดที่มีภาวะโลหิตจาง



การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิดใช้ระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่าค่าปกติของอายุครรภ์มากกว่า 2 เท่าของค่า standard deviation (Hb level < Mean Hb level - 2SD) หรือสำหรับทารกที่เกิดครบกำหนด ค่าฮีโมโกลบินที่ตรวจจากการเจาะหลอดเลือดดำน้อยกว่า 13 g/dL ค่าปกติของฮีโมโกลบิน mean corpuscular volume และ reticulocyte count ของทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 3

เม็ดเลือดแดงที่มีขนาดเล็กหรือมีค่า MCV ที่ลดลงพบได้ในภาวะแอลฟา-ธาลัสซีเมีย และภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กซึ่งเกิดจากการที่ทารกในครรภ์เสียเลือดอย่างเรื้อรัง (chronic intrauterine blood loss)

ตารางที่ 3 ค่าปกติของฮีโมโกลบิน mean corpuscular volume และ reticulocyte count ของทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ต่างๆ⁽²⁸⁾

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	Reticulocyte count (%)
18-21	11.69±1.27	37.3±4.32	131.1±11.0	-
22-25	12.2±1.6	38.59±3.94	125.1±7.8	-
26-29	12.91±1.38	40.88±4.4	118.5±8.0	-
>30	13.64±2.21	43.55±7.2	114.4±9.3	-
Term cord blood	15.3±1.3	49±5	112±6	3.63±1.11

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28

การตรวจสเมียร์เลือดจะให้ข้อมูลที่สำคัญมากต่อการวินิจฉัย เช่น ในการพบเม็ดเลือดแดงลักษณะ spherocyte หรือ elliptocyte ในกลุ่ม red cell membrane disorders การพบ spherocyte ในภาวะ ABO blood group incompatibility และ schistocyte ในภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) เป็นต้น⁽²⁹⁾

ค่า reticulocyte count ปกติของทารกแรกเกิดคือร้อยละ 3-7 ค่านี้จะค่อย ๆ ลดลงจนถึงร้อยละ 0-1 เมื่อทารกอายุ 2 สัปดาห์ ถ้าค่านี้ลดลงจะนึกถึงสาเหตุของการสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลง เช่น การติดเชื้อไวรัส Parvovirus B19 ภาวะไขกระดูกฝ่อ หรือการมีเซลล์ผิดปกติแทรกในไขกระดูก กรณีที่ค่า reticulocyte count เพิ่มขึ้น จะนึกถึงสาเหตุภาวะโลหิตจางจากการเสียเลือดหรือจาก hemolysis ที่ไขกระดูกทำงานได้เป็นปกติ และมีการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่เพิ่มขึ้นเพื่อชดเชย

การรักษาภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด⁽³⁰⁻³⁴⁾

การรักษาภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิดเป็นการรักษาที่สาเหตุ ดังนั้น การวินิจฉัยได้สาเหตุที่แน่นอนจึงมีความสำคัญ ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดแดงขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของการเสียเลือดแบบฉับพลันหรือเรื้อรัง อาการของทารกที่เกี่ยวข้องกับการได้รับออกซิเจนไม่พอเพียง ได้แก่ ซิพเร็ว metabolic acidosis น้ำหนักขึ้นช้า มีอาการหยุดหายใจ (apnea) และความต้องการออกซิเจนหรือเครื่องช่วยหายใจ

แนวทางปฏิบัติสำหรับการให้เลือดในทารก จาก British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ค.ศ. 2004⁽³⁰⁾ และ American Red Cross Society ค.ศ. 2007⁽³¹⁾ สรุปได้ดังตารางที่ 4 (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

ตารางที่ 4 แนวทางปฏิบัติสำหรับการให้เลือดในทารก จาก British Committee for Standards in Haematology (BCSH) และ American Red Cross Society

กลุ่มที่ให้คำแนะนำ	BCSH 2004 ⁽³⁰⁾	American Red Cross 2007 ⁽³¹⁾
	ทารกแรกเกิด-4 เดือน	ทารกและทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะ Apnea of prematurity
ภาวะโลหิตจางในทารกอายุ 24 ชั่วโมงแรก	Hb <12 g/dL หรือ Hct <36%	-
ทารกที่ต้องการการดูแลวิกฤติ มีภาวะทางหัวใจและปอดที่รุนแรง ต้องการ $FiO_2 > 0.35$	Hb <12 g/dL หรือ Hct <36%	Hct 40-45%
ทารกที่ต้องการใช้ออกซิเจนในระยะยาว มีภาวะทางหัวใจและปอด (ใช้ CPAP หรือออกซิเจน)	Hb <11 g/dL	Hct 30-35%
ทารกที่จะเข้ารับการผ่าตัดใหญ่	-	Hct 30-35%
ทารกที่อายุมากขึ้นและอาการคงที่	Hb <7 g/dL	Hct 20-25%
		(โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีภาวะดังนี้: การหายใจผิดปกติ หัวใจเต้นเร็ว หรือน้ำหนักขึ้นช้าที่ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่นนอกเหนือจากภาวะโลหิตจาง)

CPAP: continuous positive airway pressure

นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2016 BCSH ได้ให้แนวปฏิบัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับการให้เลือดในทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์⁽³⁴⁾ ดังตารางที่ 5 ซึ่งแนะนำเกณฑ์ฮีโมโกลบินในการให้เลือดที่ต่ำลง (restrictive transfusion) การให้เลือดโดยใช้เกณฑ์ restrictive transfusion สามารถลดการใช้เลือดในทารกเกิดก่อนกำหนดกลุ่มนี้โดยไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตโดยรวม⁽³⁵⁾ ส่วนผลของการให้เลือดแดงต่อการเกิดภาวะ necrotizing enterocolitis (NEC) นั้นยังต้องการข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม⁽³⁶⁾

ตารางที่ 5 ระดับฮีโมโกลบินที่ BCSH ค.ศ. 2016 แนะนำเพื่อให้เลือดในทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์

อายุหลังเกิด	ระดับฮีโมโกลบินที่แนะนำเพื่อให้เลือดแดง		
	ใช้เครื่องช่วยหายใจ	ใช้ออกซิเจนหรือ NIPPV	ไม่ใช้ออกซิเจน
24 ชั่วโมงแรก	<12 g/dL	<12 g/dL	<10 g/dL
1-7 วัน	<12 g/dL	<10 g/dL	<10 g/dL
8-14 วัน	<10 g/dL	<9.5 g/dL	<7.5 g/dL*
หลังจาก 15 วัน	<10 g/dL	<8.5 g/dL	<7.5 g/dL*

NIPPV: non-invasive positive pressure ventilation

*แพทย์สามารถพิจารณาใช้ค่าฮีโมโกลบิน 8.5 g/dL ตามอาการทางคลินิก

ชนิดของเลือดแดงสำหรับทารกแรกเกิดควรให้เป็น leukocyte-depleted red blood cells ซึ่งจะลดอุบัติการณ์ของ febrile non-hemolytic transfusion reaction การเกิด HLA alloimmunization ลดการถ่ายทอดเชื้อไวรัส cytomegalovirus

ส่วน irradiated blood products จะป้องกันการเกิด transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) ข้อบ่งชี้ในการให้ส่วนประกอบของเลือดแบบ irradiated ได้แก่ การให้เลือดทารกในครรภ์ (intrauterine transfusion) การให้เพื่อ exchange transfusion หรือ top-up transfusion สำหรับทารกที่เคยได้เลือดเมื่ออยู่ในครรภ์ เลือดจากผู้บริจาคที่เป็นญาติสายตรง (first- or second-degree relatives) หรือ HLA-matched และเมื่อทารกสงสัยหรือตรวจพบว่ามีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง⁽³⁰⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:21-66.
2. De Alarcon PA, Johnson MC, Werner EJ. Hematopoiesis. In: De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. Neonatal hematology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013:11-24.
3. Nguyen-Vermillion A, Juul SE. Developmental biology of the hematologic system. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009:1047-55.
4. Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:1087-107, xi.
5. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:239-47.
6. Matthews DC, Glader B. Erythrocyte disorders in infancy. In: Gleason CA, Devaskar SU, eds. Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009:1080-107.
7. Glader B, Allen GA. Neonatal hemolysis. In: De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. Neonatal hematology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013:91-117.
8. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary-care centre. *Am J Perinatol*. 2012;29:449-54.
9. Menuam T, Juengpichanvanich N, Charoenkwan P, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to antibodies to minor red blood cell groups: two case reports. *Chiang Mai Medical Journal*. 2012;51:119-23.
10. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Fucharoen S, et al. Hemoglobin profiles and hematologic features of thalassemic newborns: application to screening of alpha-thalassemia 1 and hemoglobin E. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1739-45.

11. Charoenkwan P, Taweephon R, Sirichotiyakul S, et al. Cord blood screening for alpha-thalassemia and hemoglobin variants by isoelectric focusing in northern Thai neonates: correlation with genotypes and hematologic parameters. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45:53-7.
12. Jindatanmanusan P, Riolueang S, Glomglao W, et al. Diagnostic applications of newborn screening for α -thalassaemias, haemoglobins E and H disorders using isoelectric focusing on dry blood spots. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:237-47.
13. Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, et al. Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. *Br Haematol.* 2001;115:72-8.
14. Viprakasit V, Green S, Height S, Ayyub H, Higgs DR. Hb H hydrops fetalis syndrome associated with the interaction of two common determinants of alpha thalassaemia ($\alpha^{\text{MED}}/\alpha^{\text{TSaudi}}$). *Br J Haematol.* 2002;117:759-62.
15. Li DZ, Liao C, Li J, Xie XM, Huang YN, Wu QC. Hemoglobin H hydrops fetalis syndrome resulting from the association of the α -SEA deletion and the $\alpha^{\text{Quong Sze}}$ mutation in a Chinese woman. *Eur J Haematol.* 2005;75:259-61.
16. He S, Zheng C, Meng D, Chen R, Zhang Q, Tian X, Chen S. Hb H hydrops fetalis syndrome caused by association of the α -SEA deletion and Hb Constant Spring (*HBA2*: c.427T > C) mutation in a Chinese family. *Hemoglobin.* 2015;39:216-9.
17. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin constant spring. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:827-30.
18. He Y, Zhao Y, Lou JW, Liu YH, Li DZ. Fetal anemia and hydrops fetalis associated with homozygous Hb Constant Spring (*HBA2*: c.427T > C). *Hemoglobin.* 2016;40:97-101.
19. Komvilaisak P, Komvilaisak R, Jetsrisuparb A, et al. Fetal anemia causing hydrops fetalis from an alpha-globin variant: homozygous hemoglobin Constant Spring. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40:405-8.
20. Sirilert S, Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, et al. Prenatal diagnosis and management of homozygous hemoglobin Constant Spring disease. *J Perinatol.* 2019;39:927-33.
21. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat.* 2002;19:185.
22. Laosombat V, Sattayasevana B, Janejindamai W, et al. Molecular heterogeneity of glucose- 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in the south of Thailand and identification of a novel variant (G6PD Songklanagarind). *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34:191-6.
23. Ninokata A, Kimura R, Samakkarn U, Settheetham-Ishida W, Ishida T. Coexistence of five G6PD variants indicates ethnic complexity of Phuket islanders, Southern Thailand. *J Hum Genet.* 2006;51:424-8.

24. Charoenkwan P, Tantiprabha W, Sirichotiyakul S, Phusua A, Sanguansermisri T. Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45:187-93.
25. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. 2004;124:106-13.
26. Tachavanich K, Tanphaichitr VS, Utto W, Viprakasit V. Rapid flow cytometric test using eosin-5-maleimide for diagnosis of red blood cell membrane disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40:570-5.
27. Ittiwut C, Natesirinilkul R, Tongprasert F, et al. Novel mutations in *SPTA1* and *SPTB* identified by whole exome sequencing in eight Thai families with hereditary pyropoikilocytosis presenting with severe fetal and neonatal anaemia. *Br J Haematol*. 2019;185:578-82.
28. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsberg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1769-96.
29. Christensen RD, Yaish HM, Lemons RS. Neonatal hemolytic jaundice: morphologic features of erythrocytes that will help you diagnose the underlying condition. *Neonatology* 2014;105:243-9.
30. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2004;124:433-53.
31. Miller Y, Bachowski G, Benjamin R: *Practice Guidelines for Blood Transfusion*, 2nd ed. Washington, American Red Cross, 2007, p. 5–17.
32. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion*. 2008;48:209-17.
33. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red blood cell transfusion in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology*. 2018;114:7-16.
34. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol*. 2016;175:784-828.
35. Heeger LE, Counsilman CE, Bekker V, et al. Restrictive guideline for red blood cell transfusions in preterm neonates: effect of a protocol change. *Vox Sang*. 2019;114:57-62.
36. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27:47-51.

บทที่ 3

Anemia in the elderly

บทนำ

ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ จากการศึกษที่ผ่านมาพบความชุกของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุประมาณร้อยละ 10-40 ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นกับสถานที่และกลุ่มประชากรที่ศึกษา โดยพบว่าผู้สูงอายุที่อยู่ในสถานพยาบาลจะมีความชุกของภาวะโลหิตจางมากกว่าผู้สูงอายุในชุมชน⁽¹⁻⁵⁾ ภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตในหลายโรค เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลัน ภาวะหัวใจล้มเหลว โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง^(6, 7) นอกจากนี้ภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุยังทำให้มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงเนื่องจากมีอาการอ่อนเพลียและทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดมากขึ้น⁽⁸⁾

การวินิจฉัย

ผู้สูงอายุ หมายถึง บุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป ตามนิยามของพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. 2546 และองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) แต่ในประเทศโลกตะวันตกหรือจากงานวิจัยหลาย ๆ ชนิด มักใช้เกณฑ์อายุ > 65 ปี^(9, 10) สำหรับนิยามของภาวะโลหิตจางตามเกณฑ์ของ WHO คือ ฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) < 13 g/dL ในผู้ชาย และ Hb < 12 g/dL ในผู้หญิง ซึ่งได้มาจากค่าเฉลี่ยของประชากรโดยทั่วไปที่แข็งแรง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่ได้รวมประชากรที่มีอายุ > 65 ปี จึงยังมีข้อโต้แย้งในการใช้นิยามดังกล่าวในผู้สูงอายุ ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุและมีการเสนอนิยามของภาวะโลหิตจางใหม่ เช่น จากการศึกษาในประชากรผู้สูงอายุขนาดใหญ่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางใหม่ดังนี้ ผู้ชายผิวขาว Hb < 13.2 g/dL ผู้หญิงผิวขาว < 12.2 g/dL ผู้ชายผิวดำ Hb < 12.7 g/dL และผู้หญิงผิวดำ < 11.5 g/dL^(1, 11-15) อย่างไรก็ตามเนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีฐานข้อมูลใหม่ ดังนั้นงานวิจัยส่วนใหญ่จึงยังใช้นิยามภาวะโลหิตจางตามเกณฑ์ของ WHO

สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุ

ภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุเกิดได้จากหลายสาเหตุ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้สูงอายุของ National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุจากการศึกษาของ NHANES III

สาเหตุของภาวะโลหิตจาง	ร้อยละที่พบ
1. การเสียเลือด/สัมพันธ์กับการขาดสารอาหาร	34
- การขาดธาตุเหล็กร่วมกับโฟเลตและ/หรือวิตามินบี 12 (การเสียเลือด/ขาดสารอาหาร)	20
- ภาวะขาดโฟเลตและ/หรือวิตามินบี 12 (ขาดสารอาหาร)	14
2. ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง	32
- โรคไตวายเรื้อรัง	8
- โรคเรื้อรัง	20
- โรคไตเรื้อรังร่วมกับภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรังอื่น	4

3. ไม่ทราบสาเหตุ	34
------------------	----

แปลและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1

1. ภาวะภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร

- 1.1. ภาวะภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก: เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหารในผู้สูงอายุ โดยพบความชุกประมาณร้อยละ 60⁽¹⁶⁾ ความเสี่ยงของการขาดธาตุเหล็กเกิดจาก

- 1) การเสียเลือดเรื้อรังในทางเดินอาหาร เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ หลอดอาหารอักเสบ และเนื้องอกในลำไส้^(3, 17)
- 2) การดูดซึมธาตุเหล็กลดลง เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง การติดเชื้อ *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) และการได้รับยาลดกรด^(18, 19) เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กโดยใช้ระดับเฟอร์ริติน (serum ferritin) จะใช้ระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า 10 ng/mL แต่ในผู้สูงอายุจะมีข้อจำกัดเนื่องจากพบว่าระดับเฟอร์ริตินสูงขึ้นตามอายุ และจากการศึกษาหากใช้เกณฑ์ระดับเฟอร์ริติน > 100 ng/mL จะมี likelihood ratio ของการเกิดโรคเท่ากับ 0.13 ตามลำดับ⁽²⁰⁾ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เกณฑ์ระดับเฟอร์ริติน < 50 ng/mL^(21, 22) ในการวินิจฉัยสำหรับผู้สูงอายุ การรักษาให้ธาตุเหล็กทดแทนประมาณ 200 mg/day ซึ่งจะทำให้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นที่ 4-6 สัปดาห์ จากนั้นให้ธาตุเหล็กทดแทนจนระดับฮีโมโกลบินปกติและให้ต่ออีกประมาณ 6 เดือนเพื่อทดแทนธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย และอาจพิจารณาให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดกรณีที่มีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึมเหล็ก นอกจากนี้จำเป็นต้องหาสาเหตุและรักษาสาเหตุของการขาดธาตุเหล็กไปพร้อมกันด้วย

- 1.2. ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12: เป็นภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหารที่มักพบในผู้สูงอายุ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการดูดซึมได้น้อย เช่น โรคที่มีสารภูมิต้านทาน (antibody) ต่อ intrinsic factor หรือ parietal cell เป็นต้น สาเหตุของการขาดวิตามินบี 12 จากการรับประทานอาหารไม่เพียงพอพบได้น้อย เนื่องจากร่างกายมีวิตามินบี 12 สะสมประมาณ 2500 mcg ดังนั้นจะต้องใช้ระยะเวลาหลายปีกว่าจะมีภาวะโลหิตจาง⁽¹⁸⁾ โดยทั่วไปภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 จะมีค่า MCV สูง ยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงตัวเล็กอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กหรือโรคธาลัสซีเมีย อาจทำให้ค่า MCV ต่ำลงได้ เนื่องจากในผู้สูงอายุอาจตรวจพบค่าวิตามินบี 12 ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติได้ประมาณร้อยละ 10-15 โดยที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง⁽²³⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 ต้องมีโลหิตจางร่วมกับค่าวิตามินบี 12 ที่ต่ำ การรักษาทำได้โดยการให้วิตามินบี 12 ทดแทน ขนาด 1000 mcg ชนิดฉีด สัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นเวลา 2-3 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 มักจะมีปัญหาในการดูดซึมดังนั้นจึงนิยมให้วิตามินบี 12 ชนิดฉีดในช่วงแรกของการรักษา จากนั้นให้วิตามินบี 12 ทดแทนทุกเดือน เพื่อเพิ่มปริมาณวิตามินบี 12 ที่สะสมในร่างกาย โดยส่วนใหญ่อาการซีดจะกลับมาปกติในเวลา 8 สัปดาห์⁽²⁴⁾
- 1.3. ภาวะโลหิตจางจากการขาดโฟเลต: การขาดโฟเลตอย่างเดียวเป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ เนื่องจากผู้สูงอายุส่วนใหญ่มักจะได้รับประทานวิตามินทดแทนซึ่งมีปริมาณของกรดโฟลิกมากเพียงพอ ภาวะโลหิต

จากจากการขาดโฟเลตในผู้สูงอายุส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับการติดเชื้อเรื้อรัง⁽²⁵⁾ เนื่องจากในผู้ป่วยที่ติดเชื้อจะได้รับประทานอาหารน้อย นอกจากนี้สัณฐานยังรบกวนการดูดกลับของโฟเลตและมีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของโฟเลต⁽²⁶⁾

2. ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง

- 2.1. ภาวะโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรัง (Anemia of chronic kidney disease): เป็นภาวะโลหิตจางที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ เนื่องจากผู้สูงอายุส่วนใหญ่มักมีโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เช่น โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูงและโรคความดันโลหิตสูง ส่งผลให้เส้นเลือดที่นำเลี้ยงไตเกิด atherosclerosis และสร้าง erythropoietin (EPO) ได้ลดลง จากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้สูงอายุพบว่าผู้สูงอายุที่มีค่า creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 mL/min มีโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าผู้สูงอายุที่มีค่า CrCl > 90 mL/min อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁷⁾
- 2.2. ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง: ในผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวที่ส่งผลให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจล้มเหลว โรคกระดูกพรุน โรคเบาหวาน และโรคตับ จะพบภาวะโลหิตจางได้มากขึ้น เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของสารตั้งต้นของการอักเสบ (proinflammatory cytokines) ต่าง ๆ เช่น c-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ซึ่งมีผลลดการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell) และลดการตอบสนองต่อ erythropoietin จากการศึกษาภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรังในผู้สูงอายุพบว่าระดับ CRP, IL-6, และ TNF- α ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับ erythropoietin ที่ลดลงและส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางมากขึ้น⁽²⁸⁾

3. ภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุ (Unexplained Anemia of Aging, UAA)

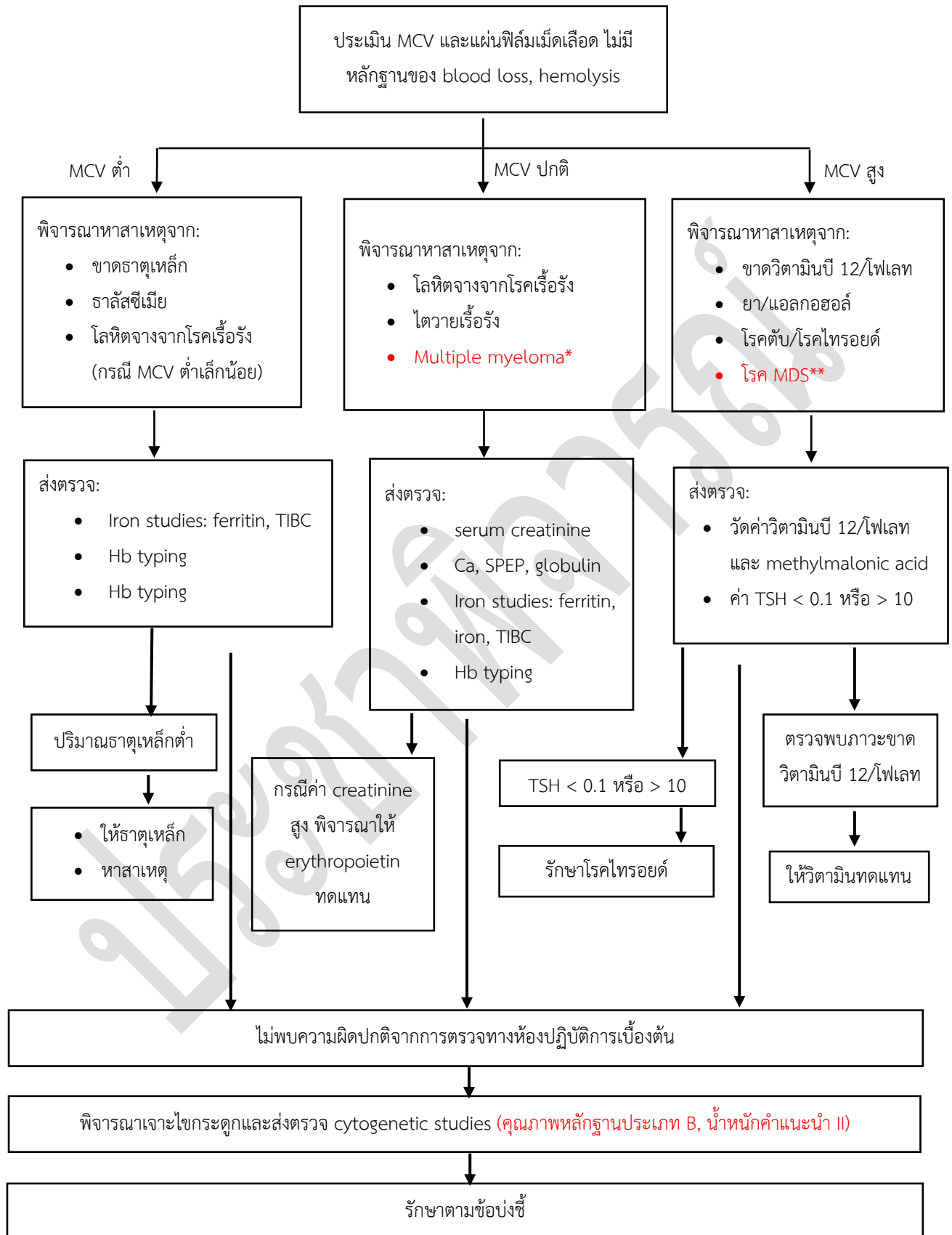
ภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุพบได้ประมาณร้อยละ 30-40 ในผู้สูงอายุ โดยมีลักษณะซีดไม่มาก และตรวจไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะโลหิตจาง ลักษณะของภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุ ดังตารางที่ 2 ซึ่งจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคไขกระดูกเสื่อมเอ็มดีเอส (Myelodysplastic neoplasms, MDS) ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มไขกระดูกล้มเหลวที่พบบ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ หรือผู้ที่มีค่าเม็ดเลือดต่ำที่มีการดำเนินโรคไปเป็นโรค MDS ได้ เช่น Clonal cytopenia of unknown significance (CCUS)⁽²⁹⁾ ปัจจุบันมีการตั้งสมมติฐานของกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุดังนี้

- 3.1. การสร้างเม็ดเลือดในผู้สูงอายุ (aging hematopoiesis): จากการศึกษาพบว่าการสร้างเม็ดเลือดแดงจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น โดยส่วนใหญ่เกิดจากการมีกลุ่มเซลล์ที่กลายพันธุ์ในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (mutant clones of hematopoietic stem cell) ซึ่งพบมากขึ้นตามอายุ⁽³⁰⁾ ส่งผลให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) และหากเกิดการกลายพันธุ์เพิ่มเติมก็จะเกิดเป็นโรค myelodysplastic syndrome (MDS) หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ในอนาคต⁽³¹⁾ จากการศึกษาของ NHANES III พบว่าร้อยละ 17 ของผู้สูงอายุที่มีภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุอาจมาจากการมี MDS ที่แอบแฝง (occult MDS) ซึ่งเป็นโรคในระยะเริ่มต้นที่มีภาวะโลหิตจางเล็กน้อยอย่างเดียวโดยไม่พบความผิดปกติอื่น⁽¹⁾

- 3.2. การเปลี่ยนแปลงสมดุลของ erythropoietin (altered erythropoietin homeostasis): จากการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อ erythropoietin ลดลงตามอายุที่มากขึ้น⁽³²⁾ ซึ่งอาจเกิดจากหลายปัจจัยในผู้สูงอายุ เช่น อายุที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงทำให้สร้าง erythropoietin ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokines ต่าง ๆ ตามอายุหรือเรียกว่าภาวะ " inflammaging " ส่งผลทำให้ไขกระดูกลดการตอบสนองต่อ erythropoietin⁽³³⁾ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ erythropoiesis-stimulating agent (ESA) ในการรักษาภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุที่มีระดับ Hb > 10 g/dL⁽²⁹⁾
- 3.3. ความผิดปกติของฮอร์โมน (hormone dysregulation): ในผู้สูงอายุพบที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนหลายชนิดที่มีบทบาทในการสร้างเม็ดเลือด แต่ฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงคือฮอร์โมนเพศชาย จากการศึกษาพบว่า ผู้สูงอายุเพศชายที่มีระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ต่ำจะมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะโลหิตจางเพิ่มขึ้น⁽³⁴⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการให้ฮอร์โมน testosterone ทดแทนในผู้สูงอายุเพศชายสามารถทำให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้นได้⁽³⁵⁾

แนวทางในการวินิจฉัยและหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุ แสดงดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการวินิจฉัยและหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุ
(คุณภาพหลักฐานประเภท B, น้ำหนักคำแนะนำ I)



*ส่งตรวจเพิ่มเติมตามแนวทางการวินิจฉัยโรค multiple myeloma

**ส่งตรวจเพิ่มเติมตามแนวทางการวินิจฉัยโรค MDS

สรุป

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาที่สำคัญและสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้สูงอายุ สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ 1) ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร 2) ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง และ 3) ภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจจำเป็นต้องใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างจากผู้ป่วยอายุน้อย การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดจึงมีความสำคัญที่ช่วยให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตาม ยังพบภาวะภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุบางกลุ่มซึ่งต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 2 ลักษณะของภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้สูงอายุ (Unexplained Anemia of Aging, UAA)^(4, 29)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ผลตรวจ
Hemoglobin	10-12 g/dL
Reticulocyte index	ต่ำ
Mean corpuscular volume (MCV)	80-100 fL
Platelet and white blood cell counts	ปกติ
Peripheral smear	ไม่มี dysplastic features
Serum iron	ปกติ
Total iron binding capacity (TIBC)	ปกติ
% Iron saturation	ปกติ
Serum levels of vitamin B12 and folate	ปกติ
Serum level of thyroid-stimulating hormone (TSH)	ปกติ
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)	ปกติ
Serum erythropoietin level	ไม่สูงขึ้น
Creatinine clearance	มากกว่า 60 mL/min

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการตรวจวินิจฉัยภาวะภาวะโลหิตจางในผู้สูงอายุ (คุณภาพหลักฐานประเภท D)

Basic evaluation (ควรทำในผู้ป่วยทุกราย) น้ำหนักคำแนะนำ I	Tests in selected cases (อาจทำในผู้ป่วยบางราย) น้ำหนักคำแนะนำ II
Medical history	Bone marrow examination
Physical examination	Cytogenetic studies
Complete blood count	Vitamin B12 level
Reticulocyte count	RBC or serum folate
Peripheral blood smear	Serum erythropoietin; น้ำหนักคำแนะนำ III
Iron studies	Thyroid function test
Renal function test	Serum testosterone (ในเพศชาย); น้ำหนักคำแนะนำ III
Liver function test	Inflammation markers; น้ำหนักคำแนะนำ III

เอกสารอ้างอิง

1. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–8.
2. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
3. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 2006;20:213–26.
4. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014;99(7):1127–30.
5. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood [Internet]*. 2018;131(5):505–14.
6. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230–6.
7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223–5.
8. Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neuroreport*. 1999;10:2377–81.
9. Ageing and health [Internet]. Who.int. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
10. Orimo, Hajime & Ito, Hideki & Suzuki, Takao & Araki, Atsushi & Hosoi, Takayuki & Sawabe, Motoji. Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatrics and Gerontology International*. 2006;6:149-158.
11. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999;281:1714–7.
12. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747–50.
13. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Gravenstein S, Lechich A, et al. Prevalence of anemia in skilled-nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;39:201–6.
14. Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:474–9.
15. Zakai NA, French B, Arnold AM, Newman AB, Fried LF, Robbins J, et al. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: The cardiovascular health study. *Am J Hematol*. 2013;88(1):5–9.
16. Coban E, Timuragaoglu A, Meriç M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol*. 2003;110:25–8.

17. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000;62:1565–72.
18. Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol*. 2008;45:225–34.
19. Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39:178–83.
20. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990;88:205–9.
21. Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol*. 2014;5:83.
22. Joosten E, Hiele M, Ghooos Y, Pelemans W, Boogaerts MA. Diagnosis of iron-deficiency anemia in a hospitalized geriatric population. *Am J Med*. 1991;90(5):653–654.
23. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:750–9.
24. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112:2214–21.
25. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;528–32.
26. Lindenbaum J. Folate and vitamin B12 deficiencies in alcoholism. *Semin Hematol*. 1980;17:119–29.
27. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2222–7.
28. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med*. 2005;118:1288.
29. Oyedele CI, Artz AS, Cohen HJ. How I treat anemia in older adults. *Blood*. 2024;143(3):205–13.
30. Chung SS, Park CY. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Blood Adv*. 2017;1:2572–8.
31. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477–87.
32. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J, et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1360–5.
33. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244–54.
34. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1380–8.
35. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, Artz AS, Bhasin S, Cohen HJ, et al. Association of Testosterone Levels With Anemia in Older Men: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:480–90.

บทที่ 4

Iron deficiency anemia

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย พบบ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา ร้อยละ 40 ถึง 60 ของประชากรเด็กอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 2 ปี เนื่องจากเด็กเล็กมีการเจริญเติบโตรวดเร็ว ต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้นแต่ได้รับไม่เพียงพอ มีการจำกัดการดูดซึมของธาตุเหล็กจากลำไส้ และมีการลดลงของธาตุเหล็กที่สะสมไว้⁽¹⁾

ในประเทศไทยมีการสำรวจข้อมูลความชุกของภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์ และเด็กวัยเรียน พบว่าใน พ.ศ. 2531 พบความชุกของภาวะโลหิตจางในทั้งสองกลุ่มอยู่ระหว่างร้อยละ 25-30 และลดลงทุกปีจนถึง พ.ศ. 2542 ความชุกของภาวะโลหิตจางในสตรีตั้งครรภ์ต่ำกว่าร้อยละ 15 และในเด็กวัยเรียนต่ำกว่าร้อยละ 10⁽²⁾ มีการศึกษาความชุกของภาวะโลหิตจางและภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็กนักเรียนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือใน พ.ศ. 2545 พบร้อยละ 31 มีภาวะโลหิตจางและร้อยละ 16 ของเด็กที่มีโลหิตจางเกิดจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก⁽³⁾ ในการศึกษา พ.ศ. 2550-2551 พบภาวะโลหิตจางในเด็กนักเรียนอายุ 10-11 ปี ร้อยละ 13.2 ซึ่งมีเพียง ร้อยละ 1 มีภาวะขาดธาตุเหล็ก⁽⁴⁾ การศึกษาในภาคเหนือพบความชุกของภาวะโลหิตจางในเด็กไทยภาคเหนืออายุ 6 เดือนถึง 13 ปี ร้อยละ 27 และพบภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 19 ของภาวะโลหิตจาง ซึ่งภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนี้พบแต่ในเด็กก่อนวัยเรียน (6 เดือนถึง 6 ปี) ไม่พบภาวะนี้ในเด็กวัยเรียน⁽⁵⁾ ส่วนการศึกษาในภาคกลางในเด็กวัยเรียน (อายุ 9-12 ปี) พบว่ามี ภาวะขาดธาตุเหล็กและภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร้อยละ 7 และร้อยละ 4⁽⁶⁾ ส่วนการศึกษาในกลุ่มวัยรุ่นอายุ 15-17 ปี และในกลุ่มผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบความชุกของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ร้อยละ 14.7-24.3⁽⁷⁾ และร้อยละ 3.6⁽⁸⁾ ตามลำดับ และข้อมูลล่าสุดจากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO) ในปี พ.ศ. 2562 พบความชุกในเด็ก อายุ 6 เดือน ถึง 5 ปีในประเทศไทย มีภาวะโลหิตจางร้อยละ 24.9 (10.9-37.8) และความชุกในผู้หญิงอายุ 15 ถึง 49 ปีมีภาวะโลหิตจางร้อยละ 24.0 (13.2-36.7)⁽⁹⁾ ส่วนข้อมูลจาก Health Data Center ที่สำรวจโดยกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2566 พบว่า หญิงตั้งครรภ์ มีภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 31.2 และหญิงวัยเจริญพันธุ์ อายุ 15 ถึง 49 ปี ที่ได้รับการคัดกรองภาวะโลหิตจาง ในขณะที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ พบภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 37.0 ซึ่งสมัชชาอนามัยโลก Global Nutrition Targets ได้กำหนดเป้าหมาย ลดอัตราภาวะโลหิตจางของหญิงวัยเจริญพันธุ์ลง เหลือร้อยละ 50 ภายในปี 2573⁽¹⁰⁾

จากการขาดธาตุเหล็กประมาณร้อยละ 25 ถึงร้อยละ 30 ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ส่งผลกระทบต่ออาการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเด็กในช่วงวัยนี้ ความชุกของภาวะโลหิตจางในเด็กวัยเรียนในประเทศไทยมีอัตราประมาณร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 20 โดยมีความชุกสูงขึ้นในพื้นที่ชนบทและกลุ่มประชากรที่มีภาวะโภชนาการต่ำ นอกจากนี้รายงานยังพบว่าร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 30 ของสตรีตั้งครรภ์ในประเทศไทย มีภาวะโลหิตจาง ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญ เนื่องจากภาวะนี้อาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพของทั้งมารดาและทารก เช่น การคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักทารกน้อยกว่าปกติ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการตายคลอด⁽⁹⁾

ความสำคัญของธาตุเหล็ก

ธาตุเหล็กมีความสำคัญต่อร่างกาย นอกเหนือจากเป็นแร่ธาตุสำคัญที่นำไปสร้างเม็ดเลือดแดงแล้ว ซึ่งถ้าขาดธาตุเหล็กจะทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง และภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีความผิดปกติ ของภูมิคุ้มกันทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ⁽¹¹⁾ มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ⁽¹²⁾ และพบความบกพร่องของ neurocognitive ซึ่งในระยะยาวพบว่ามีความผิดปกติของ neurodevelopment และพฤติกรรม ซึ่งบางส่วนไม่สามารถกลับคืนมาเป็นปกติ⁽¹³⁾ นอกจากนี้ธาตุเหล็กยัง

เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ catalase และ peroxidase ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase, catalase และ cytochrome⁽¹⁴⁾ ธาตุเหล็กจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นโดยจะดูดซึมธาตุเหล็กประมาณร้อยละ 10 จากอาหาร ดังนั้นอาหารที่มีธาตุเหล็กเพียงพอในแต่ละวันต้องมีธาตุเหล็กประมาณ 8-10 mg ธาตุเหล็กในนมแม่ จะถูกดูดซึมได้ดีกว่าธาตุเหล็กในนมวัว 2-3 เท่า เนื่องจากปริมาณแคลเซียมที่ต่างกัน ในเด็กเล็กอาหารที่ได้รับส่วนใหญ่ จะมีธาตุเหล็กน้อย จึงควรมีการเสริมธาตุเหล็กในอาหารหรือนม เพื่อป้องกันภาวะขาดธาตุเหล็ก⁽¹⁵⁾ โพรตีน hepcidin มีหน้าที่ในการควบคุมการดูดซึมธาตุเหล็กและการปล่อยเหล็กจากแหล่งสะสมเพื่อนำมาใช้⁽¹⁶⁾ โดยระดับของ hepcidin จะลดลงในภาวะ hypoxia, erythropoiesis ที่เพิ่มขึ้น และภาวะขาดธาตุเหล็ก และระดับ hepcidin จะเพิ่มขึ้นในภาวะการอักเสบ (inflammation)⁽¹⁷⁾

สาเหตุของภาวะซีดจากขาดธาตุเหล็ก⁽¹⁸⁾

1. ความต้องการธาตุเหล็กมากขึ้น ได้แก่ วัยทารกต้องการธาตุเหล็กมากขึ้นเพื่อการสร้างเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้น หรือเพื่อการเจริญเติบโตที่เพิ่มขึ้นในวัยรุ่นสตรีในวัยที่เริ่มมีประจำเดือน หรือตั้งครรภ์ก็มีความต้องการธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้น
2. ภาวะทางสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรม เช่น ภาวะทุพโภชนาการจากการขาดสารอาหาร หรือ รับประทานอาหารไม่ถูกส่วนไม่เหมาะสมตามวัย ผู้ที่รับประทานอาหารมังสวิรัตก็มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น
3. ภาวะที่มีการดูดซึมธาตุเหล็กลดลง ได้แก่ การผ่าตัด gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery, การติดเชื้อ *Helicobacter pylori*, celiac sprue, atrophic gastritis, inflammatory bowel diseases เช่น ulcerative colitis, Crohn's disease
4. การเสียเลือดเรื้อรัง ในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ esophagitis, erosive gastritis, peptic ulcer, diverticulitis, inflammatory bowel diseases, angiodysplasia, hemorrhoids, hookworm infestation รวมทั้งเนื้องอกหรือมะเร็งในลำไส้ ส่วนการเสียเลือดเรื้อรังทางระบบอื่น ๆ เช่น ภาวะมีประจำเดือนมามาก intravascular hemolysis เช่น paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, damaged heart valves, microangiopathic hemolysis หรือมีภาวะเลือดออกที่ผิดปกติ hemorrhagic telangiectasia, chronic schistosomiasis เป็นต้น
5. สาเหตุจากยา เช่น สเตียรอยด์ แอสไพริน NSAIDs, proton-pump inhibitors
6. สาเหตุทางพันธุกรรม ได้แก่ Iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA)
7. ภาวะ iron-restricted erythropoiesis ได้แก่ การรักษาด้วย erythropoiesis-stimulating agents, anemia of chronic disease, chronic kidney disease

อาการและอาการแสดง⁽¹⁹⁾

ความรุนแรงของอาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะขึ้นกับความรุนแรงและความเรื้อรังของภาวะโลหิตจางนั้น เช่น ซีด (pallor) อ่อนเพลีย (fatigue) ปวดศีรษะ เสียงอื้อในหู (tinnitus) ใจสั่น เหนื่อยง่ายเมื่อทำกิจกรรม (dyspnea on exertion), กลืนลำบาก (dysphagia) ถ้าเป็นเรื้อรังจะพบ อาการเล็บเป็นรูปช้อน (koilonychia) ปากนกกระจอก (cheilosis) มุมปากเปื่อย (angular stomatosis) ลิ้นลิ้น (glossitis) การรับรสผิดไป (taste disturbance) ในผู้ใหญ่สามารถพบ esophageal และ pharyngeal webs ได้ นอกจากนี้ยังมีอาการชอบรับประทานของแปลก ๆ (pica) เช่น ดิน ดินสอพอง เป็นต้น แต่ถ้าเกิดภาวะซีดมาก ๆ จะทำให้เกิดภาวะหัวใจวายได้ (congestive heart failure) ตรวจร่างกายถ้าเป็นรุนแรง และเรื้อรัง จะพบ หัวใจเต้นเร็ว หัวใจโต มี hemic murmur ตรวจความดันโลหิต พบ pulse pressure กว้าง

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ต้องใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่ามีภาวะโลหิตจางร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยว่ามีการขาดธาตุเหล็ก การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางแตกต่างกันตามเพศและอายุ การวินิจฉัย ภาวะโลหิตจางส่วนใหญ่ใช้ตามข้อกำหนดของ guideline on haemoglobin cutoffs to define anemia in individuals and populations ที่ได้รับการตีพิมพ์โดย World Health Organization (WHO) ในปี พ.ศ. 2567 กล่าวคือ⁽⁹⁾

กลุ่มประชากร	ระดับค่าฮีโมโกลบินในเลือด (g/dL)			
	ไม่มีภาวะโลหิตจาง	ภาวะโลหิตจางเล็กน้อย	ภาวะโลหิตจางปานกลาง	ภาวะโลหิตจางรุนแรง
เด็กอายุ 6 ถึง 23 เดือน	≥10.5	9.5-10.4	7.0-9.4	<7.0
เด็กอายุ 24 ถึง 59 เดือน	≥11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0
เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี	≥11.5	11.0-11.4	8.0-10.9	<8.0
เด็กหญิงอายุ 12 ถึง 14 ปีที่ไม่ตั้งครรภ์	≥12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
เด็กชายอายุ 12 ถึง 14 ปี	≥12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
ผู้หญิงอายุ 15 ถึง 65 ปีที่ไม่ตั้งครรภ์	≥12.0	11.0-11.9	8.0-10.9	<8.0
ผู้ชายอายุ 15 ถึง 65 ปี	≥13.0	11.0-12.9	8.0-10.9	<8.0
ผู้หญิงตั้งครรภ์				
- ไตรมาสแรก	≥11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0
- ไตรมาสที่สอง	≥10.5	9.5-10.4	7.0-9.4	<7.0
- ไตรมาสที่สาม	≥11.0	10.0-10.9	7.0-9.9	<7.0

ส่วนการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กได้ดีคือ⁽¹¹⁾

1. **Complete blood count** จะพบภาวะซีด มีเกล็ดเลือดสูงกว่าปกติได้ การตรวจ red cell indices จะพบ mean corpuscular volume (MCV) ต่ำกว่า 80 fL, mean corpuscular hemoglobin ต่ำกว่า 27 pg และ mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) ต่ำกว่า 32 g/dL การตรวจสเมียร์เลือดจะพบลักษณะเม็ดเลือดแดง hypochromic และ microcytic เป็นหลัก จะพบ anisocytosis และ poikilocytosis ไม่มาก อาจพบเม็ดเลือดแดงลักษณะ pencil-shaped ได้
2. **Reticulocyte count** บ่งบอกถึงความสามารถในการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน โดยในภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะพบว่ามี reticulocyte count ต่ำกว่าร้อยละ 1
3. **Serum ferritin** ระดับเฟอร์ริตินในซีรัม เป็นการตรวจธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ในร่างกาย เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีประสิทธิภาพและไวที่สุดในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โดยในทุกวัย จะใช้ระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า 10 ng/mL⁽¹⁷⁾ ระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า 12 ng/mL ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี

และระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า 15 ng/mL ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ การใช้ค่าเฟอร์ริตินจะมีข้อจำกัดอยู่บ้าง เนื่องจากเฟอร์ริตินเป็น acute phase reactant ซึ่งจะสูงขึ้นเมื่อมีภาวะการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) การติดเชื้อ มะเร็ง หรือโรคตับ ดังนั้นจึงควรพิจารณา ตรวจ C-reactive protein (CRP) เพื่อตัดปัญหาเรื่องการอักเสบออกไป⁽¹³⁾ การใช้เฟอร์ริตินมาวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อค่า CRP ต่ำกว่า 30 ng/mL อย่างไรก็ตามให้ระวังการใช้เฟอร์ริตินมาวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อมีค่า CRP สูงกว่า 100 ng/mL⁽²⁰⁾

4. **Transferrin saturation (TSAT)** โดยเหล็กที่อยู่ในเลือดจะรวมอยู่กับโปรตีนเป็น iron-binding protein โดยมี transferrin เป็นตัวขนส่งธาตุเหล็ก TSAT เป็นค่าการคำนวณโดยหารค่า serum iron (SI) ด้วย total iron binding capacity (TIBC) แล้วคูณด้วย 100 เพื่อให้เป็นค่าร้อยละ โดยใช้ค่า TSAT ที่ต่ำกว่าร้อยละ 16 ในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามให้แปลผลควบคู่กับ serum ferritin เสมอ ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่มีการอักเสบเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องอาจตรวจพบว่ามีค่า TSAT ต่ำ จากภาวะ anemia of chronic disease เนื่องจากผู้ป่วยมีค่า serum ferritin สูงจากสาเหตุการอักเสบที่เกิดขึ้น ดังนั้น จึงแนะนำให้ส่ง TSAT ร่วมกับ serum ferritin เสมอ

การวินิจฉัยที่ทำได้ง่ายคือ การใช้ therapeutic trial โดยให้ธาตุเหล็กขนาด 4-6 mg/kg/day แบ่งให้ 1-3 เวลา แล้วติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษาใน 1 เดือน ถ้าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 1-2 g/dL จะช่วยวินิจฉัยว่าขาดธาตุเหล็ก^(13, 14) จึงเหมาะสมกับสถานพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กได้ โดยไม่จำเป็นต้องส่งต่อผู้ป่วยมาเพื่อการวินิจฉัย เนื่องจากภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กรักษาไม่ยาก ยกเว้น รักษาแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา และจำเป็นต้องหาสาเหตุต่อไปการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กโดยดูลักษณะเม็ดเลือดแดงในสเมียร์เลือด มี microcytic red blood cells (MCV ต่ำ) และ hypochromic red blood cells (MCH ต่ำ) ร่วมกับการใช้ therapeutic trial โดยให้ธาตุเหล็กยังใช้ได้

การรักษา

1.การให้ธาตุเหล็กชนิดกิน ferrous sulfate (FeSO_4), ferrous fumarate หรือ ferrous gluconate และในปัจจุบันมีธาตุเหล็กที่เป็น iron hydroxide polymaltose complex ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนลักษณะนี้จะช่วยเพิ่มการดูดซึมของธาตุเหล็กได้ดีขึ้น ขนาดที่ให้ต่อวันคือ 3-6 mg/kg/day ในเด็ก⁽¹³⁾ หรือ 100-200 mg/day ของ elemental iron ในผู้ใหญ่ แบ่งให้วันละ 1-3 ครั้ง⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำในผู้ใหญ่และหญิงตั้งครรภ์ สามารถให้ลดเหลือเพียงวันละ 1-2 ครั้ง หรือวันเว้นวัน เพื่อลดผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร²¹ ขนาดที่ให้ต่อวันตามคำแนะนำเป็นขนาดที่เหมาะสมในการไปกระตุ้นให้ไขกระดูกนำธาตุเหล็กไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยให้ธาตุเหล็กไปจนฮีโมโกลบินขึ้นเป็นปกติแล้วให้ต่อไปอีก 8 สัปดาห์⁽¹³⁾ เพื่อให้ธาตุเหล็กมีสะสมในร่างกาย หลังจากนั้นให้ตรวจระดับฮีโมโกลบินอีกครั้ง เมื่อครบการรักษาและอีก 6 เดือน ร่วมกับการหาสาเหตุ รักษาสาเหตุ และแนะนำเรื่องโภชนาการให้เหมาะสมตามวัย

ธาตุเหล็กชนิดกินอาจมีปัญหากับทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ซึ่งแนะนำให้ดื่มน้ำมากขึ้นและรับประทานอาหารเส้นใยมากขึ้น บางคนมีปัญหาแน่นอึดอัดท้อง แก้ไขได้โดยให้ผสมไปกับอาหารที่รับประทาน ซึ่งวิธีนี้อาจทำให้ลดการดูดซึมธาตุเหล็กลงไปเล็กน้อย ในเด็กจะมีปัญหายาธาตุเหล็กไปติดฟันทำให้ฟันเป็นสีดำได้ การให้หยุดยาธาตุเหล็กไปด้านหลังของช่องปากเด็กหรือรับประทานหลังหดยาจะช่วยลดปัญหาดังกล่าวได้⁽¹⁸⁾

ธาตุเหล็กชนิดใหม่ ได้แก่ Ferrous Ascorbate เป็นธาตุเหล็กที่มีการดูดซึมที่ดีและผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารต่ำกว่าเมื่อเทียบกับเกลือเหล็กชนิดอื่น ส่วนประกอบหลักของ Ferrous Ascorbate^(22, 23) เป็นสารประกอบที่รวมธาตุ

เหล็ก (Fe^{2+}) และกรดแอสคอร์บิก (Vitamin C) โดยคุณสมบัติที่สำคัญของ ferrous เป็นธาตุเหล็กในรูปที่ดูดซึมได้ดีในลำไส้ และ ascorbate ช่วยเพิ่มการดูดซึมของธาตุเหล็กและลดการเกิดอนุมูลอิสระในทางเดินอาหาร โดยแนะนำให้รับประทานทานวันละ 1-2 ครั้ง หรือปรับตามคำแนะนำของแพทย์ ควรรับประทานก่อนอาหารเพื่อเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็ก และการรับประทานพร้อมกับน้ำผลไม้ที่มีวิตามิน C สูง เช่น น้ำส้ม จะช่วยเพิ่มการดูดซึม⁽²²⁾

2. จะพิจารณาการให้เลือด ในกรณีที่มีอาการของภาวะซีดรุนแรงมาก เช่น ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 3-4 g/dL เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้ ถ้าไม่มีโรคอื่นร่วมด้วยจะสามารถปรับตัวเข้ากับการที่มีโลหิตจางเรื้อรังได้ดี แม้ซีดมาก จนเริ่มมีภาวะหัวใจวายก็ตาม แต่เมื่อได้พัก ร่วมกับให้ยาขับปัสสาวะมักจะดีขึ้นทันที พร้อมกับให้ยาธาตุเหล็กไปด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก ร่วมกับมีอาการหัวใจวาย ถ้าจะให้เลือด ต้องระวังอันตรายจาก pulmonary edema ถ้าจำเป็นควรให้เป็น packed red cell 2-3 mL/kg ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ด้วย เช่น ยาขับปัสสาวะ และยาธาตุเหล็ก อย่างไรก็ตามการให้เลือด packed red cell ซ้ำ ๆ และให้ยาขับปัสสาวะตามมักได้ผลในผู้ป่วยส่วนใหญ่

3. ยาธาตุเหล็กชนิดฉีด⁽¹⁶⁾ จะพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ หรือมีปัญหาเรื่องการดูดซึมธาตุเหล็ก เช่น ผู้ป่วยผ่าตัด gastrectomy หรือ duodenal bypass ผู้ป่วย *Helicobacter pylori* infection, celiac disease, atrophic gastritis, inflammatory bowel disease โรค IRIDA เป็นต้น สามารถสรุปข้อบ่งชี้สำหรับการให้ยาธาตุเหล็กได้ดังต่อไปนี้

แนวทางการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ (IV iron) ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก มีความสำคัญในกรณีที่การใช้ธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทานไม่ได้ผล หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา รับประทานได้ โดยแนวทางการรักษานี้ควรพิจารณาอย่างละเอียด ทั้งจากข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ประสิทธิภาพในการรักษา และความเสี่ยงของผลข้างเคียง

ข้อบ่งชี้สำหรับการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ⁽¹⁶⁾

การใช้ IV iron เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ดังนี้:

- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทานได้ เนื่องจากผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรือท้องผูก
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการใช้ยารับประทานในระยะเวลา 3-6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะการดูดซึมธาตุเหล็กผิดปกติ เช่น โรค Crohn's, Celiac disease, หรือการผ่าตัดลำไส้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากการเสียเลือดมาก เช่น ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเรื้อรัง หรือประจำเดือนมากผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่ต้องเพิ่มระดับฮีโมโกลบินอย่างเร่งด่วน เช่น ในการเตรียมตัวก่อนการผ่าตัด
- ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมกับภาวะโลหิตจาง

ประเภทของธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ

มีผลิตภัณฑ์ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำหลายชนิดที่นิยมใช้ ได้แก่:

- **Iron dextran:** สามารถให้ในปริมาณมากในครั้งเดียว แต่มีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้สูง จำเป็นต้องทดสอบก่อนการให้
- **Iron sucrose^{(24)*}:** ต้องให้หลายครั้ง ปริมาณแต่ละครั้ง 200-300 mg ใช้เวลาให้ประมาณ 20-30 นาที
- **Ferric carboxymaltose^{(25)*}:** สามารถให้ได้ในปริมาณมากถึง 1000 mg ต่อครั้ง ใช้เวลาให้ประมาณ 15-30 นาที
- **Ferric gluconate:** เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด แต่ต้องระมัดระวังเรื่องปริมาณการให้ในแต่ละครั้ง

*ยาธาตุเหล็กที่มีใช้ในประเทศไทย คือ iron sucrose และ ferric carboxymaltose

ข้อแนะนำการให้ยา Iron sucrose⁽²⁴⁾

ข้อบ่งใช้	ปริมาณที่แนะนำ	วิธีการให้ยา
ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไต	100 mg ต่อครั้ง (สูงสุด 3 ครั้งต่อสัปดาห์)	ฉีดเข้าเส้นเลือดดำใน 2-5 นาที
ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้ล้างไต	200 mg ต่อครั้ง (รวมสูงสุด 1,000 มก. ใน 14 วัน)	ฉีด IV หรือ IV infusion ใน 15-30 นาที
ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง	300 mg ในวันที่ 1 และ 14 ตามด้วย 400 มก. ในวันที่ 28 (รวม 1,000 มก.)	ฉีด IV infusion ใน 30 นาที
กรณีฉีดครั้งเดียว	ให้ธาตุเหล็กสูงสุด 500 mg ใน 4-6 ชั่วโมง (ขึ้นอยู่กับผลการพิจารณาของแพทย์)	ฉีด IV infusion พร้อมเฝ้าระวังอาการแพ้

ข้อแนะนำการให้ยา Ferric carboxymaltose⁽²⁵⁾

น้ำหนักตัว (kg)	ฮีโมโกลบิน (g/dL)	ปริมาณ FERRIC CARBOXYMALTOSE (mg)	จำนวนครั้งที่ให้
<50 kg	<10 g/dL	สูงสุด 1,000 mg	1-2 ครั้ง (500 mg/ครั้ง)
≥50 kg	<10 g/dL	สูงสุด 1,500 mg	2 ครั้ง (1,000 mg และ 500 mg)
≥50 kg	>10 g/dL	1,000 mg	1 ครั้ง

หมายเหตุ การให้ยาแต่ละครั้ง: ไม่ควรเกิน 1,000 mg (20 mL) ต่อครั้ง และระยะเวลาห่างของการให้ยา แนะนำให้อย่างน้อย 7 วันระหว่างการให้ครั้งแรกและครั้งถัดไป หากต้องให้มากกว่า 1 ครั้ง

การคำนวณปริมาณธาตุเหล็กที่ต้องการ

การคำนวณปริมาณธาตุเหล็กที่ต้องให้สามารถใช้สูตรดังนี้:

ธาตุเหล็กที่ต้องการ (mg) = น้ำหนักตัว (kg) × (เป้าหมายระดับ Hb-Hb ปัจจุบัน) × 2.4**+ ธาตุเหล็กสำรอง

โดยทั่วไปเป้าหมายระดับฮีโมโกลบิน (Hb) จะอยู่ที่ 12-15 g/dL หรือตามค่าอ้างอิงที่ได้กล่าวไปเบื้องต้นและปริมาณธาตุเหล็กสำรองจะคำนวณประมาณ 500 mg สำหรับผู้ใหญ่หรือผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 35 kg) และในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 35 kg สามารถคำนวณค่าธาตุเหล็กสำรอง ประมาณ 15 mg/kg^{*(20)}

**ค่า Factor 2.4 = 0.0034 (iron content of Hemoglobin = 0.34%) x 0.07 (blood volume = 7% of body weight) x 1,000 (conversion of g to mg) x 10

ข้อควรระวัง

- การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ iron dextran ควรทดสอบก่อนการให้ยา
- การติดตามผลเลือดอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะ ferritin และ transferrin saturation เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของการรักษา
- การให้ IV iron ในปริมาณที่มากเกินไปอาจนำไปสู่ภาวะธาตุเหล็กเกิน (iron overload)

การติดตามผลการรักษา

หลังการให้ IV iron ควรติดตามผลเลือด เช่น ฮีโมโกลบิน (Hb), ฮีมาโทคริต (Hct), ferritin และ transferrin saturation ภายใน 4-6 สัปดาห์ เพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษาและปรับการรักษาให้เหมาะสม

ข้อดีและข้อเสียของ IV iron

- **ข้อดี:** IV iron สามารถเพิ่มระดับธาตุเหล็กและฮีโมโกลบินได้อย่างรวดเร็ว และเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทานได้
- **ข้อเสีย:** มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทาน และต้องมีการติดตามผลที่ใกล้ชิดมากขึ้น

การตอบสนองต่อการรักษา⁽¹²⁾

การตอบสนองต่อการรักษาจะพบภายใน 72-96 ชั่วโมงหลังได้รับยาธาตุเหล็ก โดยจะพบ reticulocyte count เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อการรักษาจะเป็นสัดส่วนตรงข้ามกับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง หลังจาก reticulocyte count เพิ่มขึ้น จะมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน 0.5 g/dL/day การวินิจฉัยโดยใช้ therapeutic trial โดยการให้ธาตุเหล็กรับประทานจะได้ผลดี และฮีโมโกลบินขึ้นเร็ว หากไม่ได้ผลควรตรวจสอบว่าผู้ป่วยได้รับยาธาตุเหล็กในขนาดที่เหมาะสมจริงหรือไม่ และควรสืบหาสาเหตุอื่นของภาวะโลหิตจางร่วมด้วย

คำแนะนำสำหรับการป้องกันภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I)

ควรพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กเสริมคนกลุ่มเสี่ยง เด็กเกิดครบกำหนดจะมีธาตุเหล็กสะสมเพียงพอจนถึงอายุ 4-6 เดือน⁽¹¹⁾ เด็กก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์) หากเลี้ยงด้วยนมแม่ควรให้ธาตุเหล็ก (elemental iron) เสริมวันละ 2 mg/kg โดยเริ่มให้ตั้งแต่อายุ 1 เดือนถึง 12 เดือน ธาตุเหล็กนี้อาจให้ในรูปของยา หรือในรูปของอาหารเสริมก็ได้ ในเด็กเกิดครบกำหนดที่กินนมแม่อย่างเดียว จะมีธาตุเหล็กเพียงพอ แม้ในนมแม่จะมีปริมาณธาตุเหล็กน้อย แต่การดูดซึมธาตุเหล็กในนมแม่จะดีกว่านมวัว

องค์การอนามัยโลกแนะนำให้แม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่อย่างเดียวถึง 6 เดือน แต่หากให้นมแม่อย่างเดียวมากกว่า 6 เดือนโดยไม่ให้อาหารเสริม จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดธาตุเหล็กที่อายุ 9-12 เดือน ในเด็กเกิดครบกำหนดที่กินนมแม่อย่าง

เดียว ควรให้ธาตุเหล็กเสริม 1 mg/kg/day เริ่มตั้งแต่อายุ 4 เดือน และให้ต่อไปจนได้รับอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กเพียงพอ⁽¹¹⁾ ส่งเสริมการบริโภคอาหารที่มีธาตุเหล็ก เช่น เนื้อแดง ไข่ ผักใบเขียว และแหล่งอาหารที่มีวิตามินซีสูง เพื่อช่วยในการดูดซึมธาตุเหล็ก ในเด็กที่ได้รับทั้งนมแม่และนมผสมร่วมกันโดยได้นมแม่มากกว่าครึ่งหนึ่งของนมที่ได้รับ และยังไม่ได้รับอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กควรให้ธาตุเหล็กเสริม 1 mg/kg/day เริ่มให้ตั้งแต่อายุ 4 เดือน

สำหรับประเทศไทย จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็กเล็กสูง ควรแนะนำให้กินนมแม่อย่างเดียวถึงอายุ 6 เดือน ในเด็กที่เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิดดี แต่หากเด็กเกิดก่อนกำหนด และน้ำหนักแรกเกิดน้อย หรือ สถานะทางเศรษฐกิจสังคมไม่ดี ควรให้เริ่มอาหารเสริมที่มีธาตุเหล็กตั้งแต่อายุ 4 เดือน และตรวจเลือดหาว่ามีภาวะโลหิตจางหรือไม่ที่อายุ 9 ถึง 12 เดือน เพื่อหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางต่อไป

กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข มีนโยบายในการควบคุมและป้องกันภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก พ.ศ. 2559 โดยมีการให้ธาตุเหล็กเสริมในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่กลุ่มเด็กปฐมวัย (อายุ 6 เดือนถึง 5 ปี) และกลุ่มเด็กนักเรียน (อายุ 6 ปีถึง 12 ปี) โดยอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี จ่ายยาน้ำธาตุเหล็ก 12.5 mg สัปดาห์ละครั้ง อายุ 2-5 ปี จ่ายยาน้ำธาตุเหล็ก 25 mg สัปดาห์ละครั้ง กลุ่มเด็กนักเรียนจ่ายยาเม็ดเสริมธาตุเหล็ก 60 mg สัปดาห์ละครั้ง ในประเทศไทยซึ่งมีความชุกของโรคธาลัสซีเมียสูง ผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียสามารถรับประทานยาเสริมธาตุเหล็กดังกล่าวได้

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยได้แนะนำให้คัดกรองภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในเด็กกลุ่มนี้ กล่าวคือแนะนำให้ตรวจเลือดค่าฮีมาโตคริตอย่างน้อย 1 ครั้ง ที่อายุ 6 เดือน ถึงอายุ 12 เดือน ซึ่งหากพบภาวะโลหิตจาง แนะนำให้การรักษาด้วยยาธาตุเหล็ก

สมาคมโลหิตวิทยาแนะนำเพิ่มเติมว่า ในกรณีที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางและได้รับการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กครบอย่างน้อย 1 เดือนแล้ว ควรตรวจ CBC และตรวจสเมียร์เลือด เพื่อประเมินผลสำเร็จของการให้ธาตุเหล็กและการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

เอกสารอ้างอิง

1. Harris RJ. Nutrition in the 21st century: what is going wrong. Arch Dis Child. 2004;89:154-8.
2. Winichagoon P. Prevention and control of anemia: Thailand experiences. J Nutr. 2002;132:862S-6S.
3. Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, Wasantwisut E, Pongcharoen T, Bailey KB, et al. Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. Am J Clin Nutr. 2005;82:380-7.
4. Panomai N, Sanchaisuriya K, Yamsri S, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, et al. Thalassemia and iron deficiency in a group of northeast Thai school children: relationship to the occurrence of anemia. Eur J Pediatr. 2010;169:1317-22.
5. Linpisarn S, Tienboon P, Promtet N, Putsyainunt P, Santawanpat S, Fuchs GJ. Iron deficiency and anaemia in children with a high prevalence of haemoglobinopathies: implications for screening. Int J Epidemiol. 1996;25:1262-6.
6. Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi NJ, Missell L, Valyasevi A. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. Am J Clin Nutr. 1989;50:687-96; discussion 96-7.

7. Pansuwan A, Fucharoen G, Fucharoen S, Himakhun B, Dangwiboon S. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in Northeast Thailand: results from two independent surveys. *Acta Haematol.* 2011;125:186-92.
8. Deeruska L, Sanchaisuriya K. Anemia in the Elderly in Northeastern Thailand: A Community-Based Study Investigating Prevalence, Contributing Factors, and Hematologic Features. *Acta Haematol.* 2017;138:96-102.
9. WHO. Prevalence of anaemia <https://www.who.int>: World Health Organization; 2024 [Available from: <https://www.who.int/data>.]
10. กรมอนามัย. ภาวะโลหิตจางในหญิงไทย <https://anamai.moph.go.th/>: กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2023 [Available from: <https://anamai.moph.go.th/>.]
11. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:329-34.
12. Angeles IT, Schultink WJ, Matulessi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:339-42.
13. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126:1040-50.
14. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut.* 2012;61:933-52.
15. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101:319-32.
16. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1832-43.
17. Hempel EV, Bollard ER. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2016;100:1065-75.
18. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics.* 2001;108:613-6.
19. B G. Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM SB, Geme JW St. III, Schor NF, Behrman RE, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 1. 22nd ed. Philadelphia: Saunder; 2024. p. 1614-6.
20. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2024.
21. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156:588-600.
22. Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2023644.
23. Chavan S, Rana P, Tripathi R, Tekur U. Comparison of efficacy & safety of iron polymaltose complex & ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Indian J Med Res.* 2021;154:78-84.
24. MIMS. Vifor: MIMS; 2025 [Available from: <https://www.mims.com/hongkong/drug/info/vifor/dosage>.

25. MIMS. Ferinject: MIMS; 2025 [Available from:

<https://www.mims.com/hongkong/drug/info/ferinject/dosage>.

โรงพยาบาล

บทที่ 5

Megaloblastic anemia

บทนำ

ภาวะโลหิตจาง megaloblastic anemia เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความบกพร่องในการสร้างดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid, DNA) ของเซลล์ไขกระดูก ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการการสร้างเม็ดเลือด โดยระยะแรกจะเกิดภาวะโลหิตจางเป็นหลัก แต่ต่อมาสามารถเกิดความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดด้วย นอกจากนี้ยังสามารถเกิดความผิดปกติของระบบอื่น ๆ ของร่างกายโดยเฉพาะระบบประสาท สาเหตุที่สำคัญของ megaloblastic anemia คือ การขาดสารอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งการขาดวิตามินบี 12 (vitamin B12) และโฟเลต (folate) การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การรักษาขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค แต่โดยส่วนใหญ่ คือ การให้สารอาหารที่ขาด โดยเฉพาะวิตามินบี 12 และโฟเลตให้แก่ผู้ป่วย

สาเหตุ พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา

แหล่งของวิตามินบี 12 และโฟเลต

วิตามินบี 12 หรือโคบาลามิน (cobalamin) มีอยู่ในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ต่าง ๆ เช่น เนื้อสัตว์ นม ไข่ และมีปริมาณสูงมากในหอยและตับ ผลิตภัณฑ์จากพืชนั้นไม่มีวิตามินบี 12 ยกเว้นสาหร่ายบางชนิด⁽¹⁾ ความต้องการของวิตามินบี 12 ต่อวันแตกต่างกันไปตั้งแต่ 0.4 mcg ในทารก จนถึง 2.4 mcg ในผู้ใหญ่และเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติในช่วงตั้งครรภ์และให้นมบุตร⁽²⁾

โฟเลต (วิตามินบี 9, vitamin B9 หรือ pteroylglutamic acid) มีอยู่ในผลิตภัณฑ์จากพืชต่าง ๆ โดยเฉพาะผักใบเขียวและพบในตับ⁽³⁾ โดยผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติส่วนใหญ่นั้น โฟเลตจะอยู่ในรูปของ reduced form เช่น 5-methyltetrahydrofolate (5-methyl-THF) หรือ f-formyltetrahydrofolate (ซึ่งเรียกว่า folinic acid หรือ leucovorin) ซึ่งเป็น polyglutamate form ส่วนโฟลิก (folic acid) นั้นใช้เรียกโฟเลตที่สังเคราะห์ขึ้นมาซึ่งสามารถใช้ผสมในอาหารต่างๆ และ fortified food folic acid ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของ oxidized monoglutamate ซึ่งมีความคงตัวกว่าแต่ร่างกายสามารถดูดซึมได้น้อยกว่า โฟเลตจากธรรมชาติ⁽⁴⁾ ร่างกายคนเราต้องการโฟเลต 65 mcg ต่อวัน ในทารก จนถึง 400 mcg ในผู้ใหญ่และเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติถึง 600 mcg ในช่วงตั้งครรภ์ และ 500 mcg ต่อวัน ในช่วงให้นมบุตร ในต่างประเทศจะมีการเสริมโฟเลตลงไปในอาหารต่าง ๆ จำพวกแป้ง ธัญพืชต่าง ๆ เพื่อไม่ให้ขาดโฟเลตในระหว่างการตั้งครรภ์ซึ่งเป็นการป้องกันภาวะ neural tube defect ในทารก⁽⁵⁾

การดูดซึมและการสะสมวิตามินบี 12

วิตามินบี 12 นั้นจับอยู่กับโปรตีนในอาหาร ซึ่งจะถูกละลายโดยกรดในกระเพาะอาหารและน้ำย่อย pepsin ต่อมาวิตามินบี 12 ในกระเพาะอาหารจะจับกับ R-binders หรือ haptocorrin ซึ่งมาจากน้ำลาย หลังจากนั้นตับอ่อนจะหลั่งเอนไซม์ proteases มาตัดวิตามินบี 12 ออกจาก R-binders เพื่อให้วิตามินบี 12 จับกับ intrinsic factor (IF) ซึ่งหลั่งจาก parietal cells ในกระเพาะอาหารแทน กลายเป็น vitamin B12-IF complex เพื่อให้สามารถถูกดูดซึม

ด้วยลำไส้เล็กส่วน ileum และเข้าสู่กระแสเลือดโดยกลไกของโปรตีน ATP-binding cassette (ABC) ชื่อ ABCC1 และเมื่อเข้าสู่เซลล์จะถูก metabolize ไปเป็น adenosylcobalamin หรือ methylcobalamin เพื่อร่างกายสามารถนำไปใช้ได้ต่อไป⁽⁶⁾ ร่างกายสะสมวิตามินบี 12 ไว้ในปริมาณ 2-5 mg โดยปริมาณครึ่งหนึ่งสะสมอยู่ในตับ เนื่องจากสะสมในปริมาณที่สูงกว่าความต้องการของร่างกาย เมื่อร่างกายขาดวิตามินบี 12 จะใช้เวลาอย่างน้อย 1-2 ปี จึงจะเกิดอาการทางคลินิก

การดูดซึมและการสะสมโฟเลต

โฟเลตในรูปแบบของ polyglutamates จะถูก cleave เป็น monoglutamates และถูกดูดซึมในลำไส้เล็กส่วน jejunum การดูดซึมนั้นผ่านรูปแบบทั้ง passive และ carrier-mediated โดย carrier ซึ่งทำหน้าที่ช่วยในการดูดซึมนั้นได้แก่ reduced folate carrier, folate receptor และ proton-coupled folate transporter โดยจะถูกดูดซึมในสภาวะที่เป็นกรด⁽⁷⁾ หลังจากนั้นโฟเลตจะผ่านปฏิกิริยา one-carbon transfer เพื่อเปลี่ยนไปเป็น reduced form คือ dihydrofolate และ tetrahydrofolate (THF) และเปลี่ยนไปเป็น 5, 10 methylene THF และสุดท้ายถูกเอนไซม์ ชื่อว่า methylenetetrahydrofolate reductase เปลี่ยนต่อไปเป็น L-5-methyl-THF ซึ่งเป็นรูปแบบของโฟเลตส่วนใหญ่ที่อยู่ในกระแสเลือด ส่วนการเข้าสู่เซลล์ของโฟเลตนั้นอาศัยการจับกับ folate receptor ที่ชื่อว่า megalin เมื่อเข้าสู่เซลล์แล้ว โฟเลตจะถูกปฏิกิริยา polyglutamation เปลี่ยนกลับไปเป็น polyglutamated tetrahydrofolate เพื่อป้องกันไม่ให้ออกไปจากเซลล์และสามารถนำไปใช้ในปฏิกิริยาต่าง ๆ ของร่างกาย⁽⁸⁾ ร่างกายสะสมโฟเลตไว้ในปริมาณ 0.5-20 mg เมื่อขาดโฟเลตจะใช้เวลาหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือนในการเกิดอาการทางคลินิก แต่อาจจะเกิดอาการได้เร็วกว่าในกรณีที่ร่างกายต้องการโฟเลตในปริมาณที่สูง เช่น chronic hemolytic anemia

พยาธิสรีรวิทยาของการขาดวิตามินบี 12 และ โฟเลต

วิตามินบี 12 และโฟเลตนั้นเกี่ยวข้องในปฏิกิริยา DNA synthesis, RNA synthesis, DNA methylation โดย โฟเลตนั้นทำหน้าที่ในการให้ methyl group กับโมเลกุลอื่นๆ หรือเรียกปฏิกิริยานี้ว่า one-carbon donor โดยปฏิกิริยา one-carbon donor นี้จำเป็นสำหรับปฏิกิริยาหลายอย่างในร่างกาย โดยเฉพาะการสังเคราะห์ purine และ pyrimidine ซึ่งจำเป็นสำหรับกระบวนการสังเคราะห์ DNA, RNA และ DNA methylation^(9, 10)

ส่วนวิตามินบี 12 นั้นทำหน้าที่เป็น cofactor ในการเปลี่ยน 5-methyl-THF กลับไปเป็น tetrahydrofolate (THF) ซึ่งทำหน้าที่ในปฏิกิริยา one-carbon donor ในปฏิกิริยานี้ยังเกิดการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine ดังนั้นเมื่อเกิดการขาดวิตามินบี 12 จะทำให้เกิดการคั่งของ 5-methyl-THF และเกิดการขาด methionine ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์ S-adenosylmethionine (SAM) นอกจากนี้วิตามินบี 12 ยังทำหน้าที่ในการเปลี่ยน methymalonyl-coA (MMA) ไปเป็น succinyl-coA อีกด้วย⁽¹¹⁾

ความผิดปกติต่อระบบการสร้างเม็ดเลือด

เซลล์เม็ดเลือดเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวรวดเร็วที่สุดในร่างกาย เมื่อเกิดความผิดปกติของกระบวนการสังเคราะห์ DNA จากการขาดวิตามินบี 12 และโฟเลท จึงก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบการสร้างเม็ดเลือดได้แก่ megaloblastic change และการสร้างเม็ดเลือดที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) โดย megaloblastic change ซึ่งเกิดจากการที่นิวเคลียส (nucleus) เกิดการแบ่งตัวและเจริญเติบโตที่ช้ากว่าไซโทพลาซึม (cytoplasm) ทำให้พบลักษณะในสเมียร์เลือด ได้แก่ macro-ovalocytic red blood cell และ hypersegmented neutrophil และในไขกระดูกเกิดลักษณะของ immature หรือ morphologically abnormal nuclei relative to the cytoplasmic maturity, giant metamyelocyte และการเพิ่มขึ้นของ mitotic figure ในนิวเคลียส ซึ่งก่อให้เกิดภาวะซีดและรวมถึงการลดลงของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดในภายหลังด้วย⁽⁷⁾

ส่วน ineffective erythropoiesis นั้นอาจเรียกว่า intramedullary hemolysis เกิดจากการที่เซลล์เม็ดเลือดเกิด apoptosis ในระหว่างยังเป็นเซลล์ตัวอ่อนหรือ erythropoietic precursor ในไขกระดูก โดยส่งผลให้เกิด hypercellularity ในไขกระดูกและมีภาวะ hemolysis ต่างๆ เช่น การเพิ่มขึ้นของ indirect bilirubin และ lactate dehydrogenase (LDH) และมีการลดลงของ haptoglobin แต่ reticulocyte count จะมีปริมาณต่ำซึ่งแตกต่างจาก hemolysis อื่น ๆ⁽¹²⁾

ความผิดปกติของระบบประสาท

การขาดวิตามินบี 12 นั้นพบความผิดปกติทางระบบประสาทได้บ่อยกว่า โดยยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าการลดลงของปฏิกิริยา methylation ของ neuronal lipid และ neuronal protein แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการเกิด myelin และ demyelination ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทต่าง ๆ ส่วนการขาดโฟเลทนั้นพบความผิดปกติทางระบบประสาทได้น้อยกว่า แต่มีรายงานผู้ป่วยว่าทำให้เกิดได้⁽⁹⁾

สาเหตุของการขาดวิตามินบี 12

สาเหตุของการขาดวิตามินบี 12 นั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังที่ได้กล่าวข้างต้นทั้งจากการรับประทานอาหารและการดูดซึมที่อาศัยหลายอวัยวะซึ่งประกอบไปด้วยหลายขั้นตอน

- Pernicious anemia เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการขาดวิตามินบี 12 เป็นโรคกลุ่ม autoimmune disease พบได้ในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย ประมาณ 2-3 เท่า เกิดจากการที่ร่างกายมี autoimmune ต่อ IF หรือ parietal cell ทำให้ไม่สามารถเกิด vitamin B12-IF complex ซึ่งจำเป็นต่อการดูดซึมวิตามินบี 12 ส่งผลให้วิตามินบี 12 มีปริมาณลดลง การวินิจฉัยว่ามี autoantibody นั้นทำได้ยากและไม่ได้มีการส่งตรวจอย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติ ในการวินิจฉัยจึงอาจทำการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อช่วยในการวินิจฉัย นอกจากนี้ผู้ป่วย pernicious anemia ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร จึงควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารและเฝ้าระวังโรคทาง autoimmune อื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับ pernicious anemia เช่น polyglandular autoimmune syndrome type 2 (PAS-2)^(13, 14)
- การรับประทานอาหารมังสวิรัตอย่างเคร่งครัด (strict vegetarian) เป็นเวลาต่อเนื่อง เนื่องจากวิตามินบี 12 พบได้ในผลิตภัณฑ์จากสัตว์เป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารมังสวิรัตอย่างเคร่งครัด หรือผู้ป่วยที่

ตั้งครรภ์และให้นมบุตรที่รับประทานอาหารผลิตภัณฑ์จากสัตว์ในปริมาณที่น้อยจึงมีความเสี่ยงสูงที่จะขาดวิตามินบี 12

- Food cobalamin malabsorption หมายถึงภาวะที่มีการรับประทานอาหารเป็นปกติ แต่ยังคงเกิดการขาดวิตามินบี 12 จากสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งพบได้จากหลายสาเหตุ เช่น
 - การผ่าตัดกระเพาะอาหารและภาวะ gastritis ส่งผลให้ร่างกายขาดทั้ง gastric acid, pepsin และ IF ซึ่งจำเป็นต่อการย่อยและดูดซึมวิตามินบี 12
 - การติดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเชื่อว่าทำให้ร่างกายผลิต autoantibody ที่ cross reaction ต่อ parietal cell ซึ่งทำหน้าที่ผลิต IF
 - ยาต่างๆ ที่ใช้อย่างต่อเนื่อง เช่น proton pump inhibitors/H2 receptor blockers/antacids ยาเหล่านี้จะลดการหลั่งกรดซึ่งมีความจำเป็นสำหรับกลไกการดูดซึมวิตามินบี 12⁽¹⁵⁾, metformin⁽¹⁶⁾ (หรือยาอื่นๆ ในกลุ่ม biguanides), nitrous oxide ซึ่งใช้ในการดมยาสลบหรือเป็นสารเสพติด จะลดปริมาณวิตามินบี 12 ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยา one carbon metabolism⁽¹⁷⁾
 - กรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ในขนาดสูง และเป็นเวลานาน มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ megaloblastic anemia จากภาวะพร่องวิตามิน B12 ได้ จึงแนะนำให้เฝ้าระวังในผู้ป่วยเหล่านี้ จากการศึกษาแบบ nested case-control study พบว่า metformin ในขนาดที่เพิ่มขึ้นทุก 1 g จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะพร่องวิตามิน B12 โดยมี odds ratio 2.88 เท่า (95% confidence interval 2.15-3.87) และผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin เป็นเวลา 3 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่า 3 ปี adjusted odds ratio 2.39 เท่า (95% confidence interval 1.46-3.91)⁽¹⁸⁾ ยากลุ่มนี้ส่งผลต่อ calcium homeostasis ซึ่งจำเป็นสำหรับการดูดซึม vitamin B12-IF complex ในลำไส้และสามารถแก้ไขได้โดยการให้แคลเซียมเสริม⁽¹⁹⁾
 - โรคอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการย่อยและดูดซึมวิตามินบี 12 ได้แก่ pancreatic insufficiency, small intestinal inflammation or surgery เช่น inflammatory bowel disease (IBD), radiation enteritis, celiac disease, fish tapeworm⁽²⁰⁾
- โรคทางพันธุกรรมของวิตามินบี 12 โรคในกลุ่มนี้พบได้น้อย เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดูดซึมและ metabolism ของวิตามินบี 12 เช่น juvenile cobalamin deficiency, Imerslund-Gräsbeck syndrome⁽²¹⁾

สาเหตุของการขาดโฟเลต⁽²²⁾

- การรับประทานที่ไม่เพียงพอเป็นสาเหตุที่พบบได้น้อยมาก หากผู้ป่วยรับประทานอาหารเป็นปกติแต่อาจจะพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดสารอาหารรุนแรง ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรังเพราะจะทำให้รับประทานอาหารลดลง ผู้ป่วย severe anorexia โดยเฉพาะในต่างประเทศนั้นจะมีการผสมโพลีในอาหารต่างๆ เช่น ธัญพืช ยิ่งทำให้พบการขาดโฟเลตจากการการรับประทานที่ไม่เพียงพอได้น้อยมาก

- ความต้องการของร่างกายที่มากขึ้น ภาวะที่ร่างกายและอวัยวะต่าง ๆ เกิดการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร chronic hemolytic anemia, exfoliative skin diseases ภาวะเหล่านี้จะเพิ่มความ ต้องการโฟเลทของร่างกายเพิ่มสูงขึ้น
- โรคลำไส้ที่ส่งผลต่อการดูดซึมโฟเลท (intestinal malabsorption) เช่น inflammatory disorder, celiac disease และ tropical sprue
- ยาต่าง ๆ เช่น methotrexate เนื่องจากยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR), ยาปฏิชีวนะ เช่น trimethoprim, pyrimethamine เนื่องจากยับยั้ง DHFR, ยากันชัก เช่น phenytoin, valproate, carbamazepine เนื่องจากยับยั้งการดูดซึมโฟเลท และยับยั้งการใช้โฟเลทของเซลล์ต่างๆ
- โรคทางพันธุกรรมของโฟเลท เป็นภาวะที่พบน้อยมาก เช่น hereditary folate malabsorption

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงที่จำเพาะของ megaloblastic anemia นั้น คือ อาการโลหิตจางและความผิดปกติทางระบบประสาท โดยอาจจะสงสัยภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติดังต่อไปนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยโลหิตจางที่มีขนาด MCV >100 fL (macrocytosis) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีความจำเพาะกับภาวะนี้หรือไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่นๆ และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้ เช่น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการดูดซึมของระบบทางเดินอาหาร เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร ภาวะทุพโภชนาการ รับประทานอาหารมังสวิรัตอย่างเคร่งครัด

อาการและอาการแสดงของระบบต่าง ๆ

ภาวะโลหิตจาง

อาการและอาการของภาวะโลหิตจางนั้นแตกต่างกันไป ขึ้นกับระดับและระยะเวลาการเกิดภาวะโลหิตจาง โดยผู้ป่วยอาจจะพบภาวะนี้จากการตรวจสุขภาพประจำปีโดยไม่มีความผิดปกติ หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง จนกระทั่งอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดรุนแรงจากการขาดออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ เช่น อาการเหนื่อยง่าย เจ็บแน่นหน้าอก congestive heart failure อาการเวียนศีรษะ มึนงง ภาวะสับสน

การตรวจร่างกายนอกจากพบภาวะซีดแล้ว ยังตรวจพบอาการตัวเหลืองตาเหลืองได้อีกด้วย เนื่องจากภาวะ megaloblastic anemia นั้น นอกจากขาดสารอาหารต่าง ๆ ซึ่งนำไปผลิต nucleic acid แล้ว ยังเกิดการแบ่งตัวของ red cell precursor อย่างมาก ส่งผลนำไปสู่ภาวะ ineffective erythropoiesis ทำให้ผู้ป่วยมี mild hemolysis จึงตรวจพบภาวะตัวเหลืองตาเหลืองร่วมกับภาวะซีดได้ด้วย ซึ่งเรียกว่า "peculiar lemon-yellow color"⁽⁶⁾

อาการทางระบบทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 จะมีอาการลิ้นลิ้น (glossitis) โดยอาจจะมีความผิดปกติของการรับรสอาหาร อาการเจ็บแสบที่ลิ้นเวลารับประทานอาหารรสจัด ตรวจร่างกายพบ papillae ของลิ้นลดลงหรือหายไป ผู้ป่วยที่ขาดโฟเลต อาจพบมีแผลในปาก (oral ulcer) ได้ ลักษณะอาการเหล่านี้เกิดจากการขาดวิตามินดังกล่าว ทำให้เซลล์ในระบบทางเดินอาหารขาด nucleic acid ส่งผลให้เซลล์เกิดการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วแต่ไม่สมบูรณ์⁽²³⁾

อาการอื่น ๆ ของระบบทางเดินอาหารนั้น อาจจะเป็นอาการร่วมของโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะ megaloblastic anemia ได้แก่ อาการปวดท้อง ท้องเสีย ซึ่งเกิดจาก inflammatory bowel disease, celiac disease และโรคอื่นๆ

อาการทางระบบประสาทและสมอง

อาการทางระบบประสาทและสมองนั้นพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 แม้ว่าจะมีรายงานพบได้ในผู้ป่วยที่ขาดโฟเลต^(3, 24) สาเหตุที่พบได้บ่อยกว่าในการขาดวิตามินบี 12 นั้น เนื่องจากวิตามินบี 12 นั้นจำเป็นสำหรับกระบวนการสร้างสารสื่อประสาทต่าง ๆ และ neuronal myelination นอกจากนี้อาการทางระบบประสาทนั้นอาจพบได้ แม้ว่าผู้ป่วยไม่มีโลหิตจางหรือ macrocytosis

อาการทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการชา (symmetric paresthesia or numbness) และการเดินที่ผิดปกติ (gait problem) โดยความผิดปกติจะเป็นแบบ symmetry และพบได้บ่อยบริเวณขามากกว่าแขน แต่ความผิดปกติทางระบบประสาทที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคนี้ คือ subacute combined degeneration of the dorsal (posterior) และ lateral column ซึ่งเกิดจาก white matter ของ spinal cord บริเวณนั้น เกิดภาวะ demyelination ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการรับรู้ proprioceptive และ vibration ซึ่งการตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวจะช่วยยืนยันในการวินิจฉัยแต่ไม่พบในผู้ป่วยทุกรายและไม่พบในผู้ป่วยระยะเริ่มแรก⁽²⁵⁾

อาการอื่น ๆ ทางระบบประสาท ที่อาจพบได้ ได้แก่ cognitive impairment สมองเสื่อม (dementia) การมองเห็นที่ผิดปกติที่เกิดจาก optic atrophy ภาวะอ่อนแรงซึ่งนำไปสู่ paraplegia และ incontinence อาการชาปลายเท้าและมือ ทรงตัวผิดปกติ เดินเซ ภาวะซึมเศร้า นอนไม่หลับ ไปจนถึง abnormal deep tendon reflex, extrapyramidal signs เช่น dystonia, dysarthria, rigidity และ restless legs syndrome^(3, 24, 25)

อาการระบบอื่น ๆ ที่พบน้อย

การขาดวิตามินบี 12 และ โฟเลต นั้นพบน้อยมากในผู้ป่วยทารกและเด็กเล็ก แต่ถ้าพบในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจทำให้มีอาการเจริญเติบโตช้า รับประทานอาหารได้น้อย hypotonia, irritability, tremor หรือ ชัก (convulsion) ได้⁽²⁵⁾ อาการอื่น ๆ ที่พบได้เมื่อขาดวิตามินบี 12 ได้แก่ hyperpigmentation บริเวณข้อนิ้ว (knuckle) และผิวหนัง ภาวะต่างขาว (vitiligo) ผมหงอกก่อนวัย (premature grey hair) การเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหัก การเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ป่วย pernicious anemia นอกจากนี้ neural tube defect เป็นอาการที่พบได้ในทารกจากมารดาที่มีภาวะขาดโฟเลต

การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง megaloblastic anemia ประกอบไปด้วยการซักประวัติโดยสงสัยในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้การซักประวัติยังควรครอบคลุมไปถึงสาเหตุการเกิดโรคด้วย เช่น โรคประจำตัวต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการย่อยและดูดซึมวิตามินบี 12 และ โฟเลท เช่น celiac disease, inflammatory bowel disease ประวัติการผ่าตัดกระเพาะอาหาร ประวัติการรับประทานอาหารต่างๆ เช่น มังสวิรัติหรือเจ ประวัติการดื่มสุรา ประวัติการรับประทานยาต่าง ๆ

การตรวจร่างกายควรตรวจหาภาวะซีด เหลือง อาการในระบบทางเดินอาหารและการตรวจร่างกายทางระบบประสาทโดยละเอียดนั้นมีความสำคัญ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) and blood smear (น้ำหมึกคำแนะนํานำ I)

ความผิดปกติที่พบได้จากการตรวจ CBC ในผู้ป่วย ได้แก่ ค่าฮีโมโกลบินที่ลดลง, macrocytic RBC (mean corpuscular volumn, MCV >100 fL), เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมีจำนวนลดลงแต่ไม่มาก, reticulocyte count มีจำนวนลดลง

สเมียร์เลือด ตรวจพบเม็ดเลือดแดงมีลักษณะแบบ macro-ovalocytosis และพบ hyper-segmented neutrophil คือการที่เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ที่มี ≥ 5 lobes จำนวนมากกว่าร้อยละ 5 หรือ ≥ 6 lobes จำนวนมากกว่าร้อยละ 1 ในบางครั้งนั้นอาจพบลักษณะของ macro-ovalocytosis และ hyper-segmented neutrophil ได้ก่อนการเกิดภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางที่มีค่า MCV >115 fL นั้นทำให้คิดถึงภาวะ megaloblastic anemia มากกว่าภาวะอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุของภาวะ macrocytic anemia แต่ค่า MCV ที่สูงกว่าปกตินั้นไม่สามารถแยกแยะระหว่างการขาดวิตามินบี 12 และ โฟเลท ได้ และในบางครั้งอาจจะต้องระวังผู้ป่วยที่พบ megaloblastic anemia ร่วมกับภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้เกิด microcytosis เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โรคและพาหะธาลัสซีเมียร่วมกัน ทำให้ค่า MCV ไม่สูงหรือไม่สูงมาก⁽²⁶⁾ ถ้ามีผลการตรวจ CBC เดิม ควรนำมาพิจารณาด้วยซึ่งจะช่วยให้การวินิจฉัยในกรณีที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โรคธาลัสซีเมีย หรือพาหะธาลัสซีเมียร่วมด้วย

ผู้ป่วย megaloblastic anemia นั้นเกิดภาวะ ineffective erythropoiesis ทำให้เกิดภาวะ hemolysis ส่งผลให้การตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยมีลักษณะของ hemolysis เช่น การเพิ่มขึ้นของ LDH การเพิ่มขึ้นของ indirect bilirubin การลดลงของ haptoglobin แต่มีค่า reticulocyte count ที่ลดลงซึ่งแตกต่างจากภาวะ hemolysis อื่นๆ

การตรวจระดับวิตามินบี 12 และโฟเลทในซีรัม (serum vitamin B12 and folate levels) (น้ำหมึกคำแนะนํานำ II)

การตรวจพบระดับวิตามินบี 12 ที่ลดตําลงนั้นเป็นการช่วยยืนยันการวินิจฉัย แต่มีข้อควรคำนึงถึงในการแปลผลระดับวิตามินบี 12 ต่าง ๆ เช่น เทคนิคการตรวจและข้อจำกัดในการส่งตรวจต่าง ๆ ทำให้ค่ามีความแปรผันได้ ภาวะบางอย่างที่ทำให้ค่าระดับวิตามินบี 12 มีค่าสูงเทียม ทำให้วัดระดับวิตามินบี 12 ได้ไม่ต่ำ เช่น ภาวะมะเร็ง,

myeloproliferative neoplasm, โรคตับแข็งจากสุรา (alcoholic liver disease) และ inborn errors of metabolism บางอย่าง ในบางครั้งข้อจำกัดเหล่านี้ทำให้ต้องระมัดระวังการแปลผลตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะการขาดวิตามินบี 12 แต่ตรวจระดับวิตามินบี 12 แล้วค่าปกติ⁽⁶⁾

การตรวจระดับโฟเลท ในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารปกติและไม่ได้มีภาวะเสี่ยงต่อการขาดโฟเลทนั้น การตรวจระดับโฟเลทอาจจะไม่มีความจำเป็นเนื่องจากพบการขาดได้น้อยมาก แต่ควรตรวจในผู้ป่วยที่มีสาเหตุของการขาดโฟเลท โดยควรตรวจก่อนอาหารและก่อนการได้รับเลือดซึ่งจะส่งผลต่อการวัดระดับโฟเลท โดยพบว่าค่าที่ลดลงจะช่วยให้การวินิจฉัยการขาดโฟเลท⁽²⁷⁾

การตรวจอื่นๆ เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย

การตรวจไขกระดูก (น้ำหนักคำแนะนำ II)

เป็นการตรวจที่สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัย megaloblastic anemia ได้ โดยจะพบลักษณะของ hypercellular bone marrow with erythroid hyperplasia ลักษณะของ nuclear-cytoplasmic asynchronism, left shift of maturation, dysplastic feature ของ bone marrow precursor, ineffective erythropoiesis, increase mitotic figure และ giant myelocyte, metamyelocyte และ band form ของ myeloid precursor ข้อควรระวังคือลักษณะทางไขกระดูกดังกล่าวนี้สามารถพบได้ในโรค myelodysplastic syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่สำคัญที่ต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคกับ megaloblastic anemia และการตรวจไขกระดูกนั้นไม่สามารถแยกระหว่างการขาดวิตามินบี 12 และโฟเลท ได้

การตรวจระดับ methylmalonic acid (MMA) และ homocysteine (น้ำหนักคำแนะนำ III)

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะและไม่สามารถตรวจได้อย่างแพร่หลาย ใช้ในการตรวจยืนยันเมื่อการตรวจระดับวิตามินบี 12 และโฟเลทแล้วแปลผลไม่ได้ ค่า borderline หรือไม่ไปตามลักษณะของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 จะมีระดับของทั้ง MMA และ homocysteine ที่เพิ่มขึ้น แต่ผู้ป่วยที่ขาด โฟเลท จะมีระดับ MMA ที่ปกติแต่มีระดับ homocysteine ที่เพิ่มขึ้น⁽²⁸⁾

RBC folate (น้ำหนักคำแนะนำ III)

RBC folate เป็นการตรวจที่บ่งบอกถึงระดับของโฟเลทในเนื้อเยื่อ และไม่ถูกรบกวนจากอาหาร จึงใช้วินิจฉัยการขาดโฟเลทได้ดีกว่าการตรวจในเลือด สามารถใช้ประโยชน์ในรายที่ผลการตรวจระดับโฟเลทในเลือดเป็น borderline หรือไม่ไปตามลักษณะของผู้ป่วย แต่ไม่สามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ทำได้ยากและมีความแปรผันของการตรวจในแต่ละห้องปฏิบัติการ และไม่ได้เพิ่มประโยชน์ใด ๆ ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum folate ที่ต่ำแล้ว

Autoantibody to IF/parietal cell (น้ำหนัkcำแนะนำ III) และ Schilling test

เป็นการตรวจหา autoantibody ต่อ IF/parietal cell เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ pernicious anemia ซึ่งเป็น autoimmune condition ทำให้ขาด IF ทำให้ไม่สามารถดูดซึมวิตามินบี 12 ได้ แต่ไม่สามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปและมี sensitivity ที่ไม่สูงมาก⁽³⁰⁾ ส่วนการตรวจ Schilling test นั้นเป็นการตรวจในอดีตซึ่งไม่ได้ตรวจในปัจจุบันแล้ว เพื่อวินิจฉัยภาวะ pernicious anemia โดยใช้หลักการของ radiolabeled isotope ต่อวิตามินบี 12 ซึ่งไม่สามารถดูดซึมได้ในภาวะนี้⁽⁶⁾ ในประเทศไทยอาจใช้การตรวจ gastroscopy เพื่อช่วยในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ pernicious anemia โดยตรวจพบ atrophic gastritis จากการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (น้ำหนัkcำแนะนำ I)

การวินิจฉัยโดยอาศัยการตอบสนองต่อการรักษา (diagnosis by response to vitamin replacement) (น้ำหนัkcำแนะนำ II)

เนื่องจากการวินิจฉัยภาวะ megaloblastic anemia มีข้อจำกัดดังกล่าวทั้งในแง่ของการเข้าถึงการตรวจและการแปลผลที่มีข้อจำกัดต่างๆ ในผู้ป่วยระดับการตรวจวิตามินบี 12 และโฟเลตเป็นแบบ borderline ระดับของวิตามินบี 12 และ โฟเลตไม่เป็นไปตามลักษณะอาการของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับเลือดหรือได้ partial treatment มาก่อนการตรวจนั้น จะส่งผลให้ไม่สามารถเชื่อผลการตรวจได้ ผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นนั้นอาจจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยวิตามินบี 12 หรือโฟเลตไปก่อนแล้วติดตามผลการรักษาว่าดีขึ้นหรือไม่ ทั้งนี้ถือเป็นวิธีหนึ่งในการยืนยันการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ megaloblastic anemia จริง โดยพบว่าอาการต่าง ๆ จะดีขึ้นก่อน ต่อมา reticulocyte count จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นใน 2-3 วัน และค่าฮีโมโกลบินจะเพิ่มขึ้นในเวลาสัปดาห์ โดยที่ค่าฮีโมโกลบินจะกลับมาปกติในระยะเวลา 2-3 เดือน หากไม่มีสาเหตุอื่น ๆ ที่ยังทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ส่วนอาการทางระบบประสาทถ้าเป็นในระยะเริ่มต้นจะกลับมาปกติในระยะเวลา 1-2 เดือน แต่หากเป็นมานานแล้ว อาการทางระบบประสาทอาจจะไม่คืนกลับมาปกติ (irreversible) อีกทั้งการให้วิตามินบี 12 และโฟเลตนั้นเป็นการรักษาที่ราคาไม่แพงและไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย แต่ทั้งนี้ควรระมัดระวังการให้โฟเลตในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 เพราะจะทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลงได้ ดังนั้นต้องมั่นใจว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะขาดวิตามินบี 12 ก่อนจะให้การรักษาด้วยโฟเลต

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกกระหว่างการขาดวิตามินบี 12 และโฟเลตนั้น ไม่มีลักษณะอาการและอาการแสดงใด ๆ ที่ช่วยแยกสองภาวะดังกล่าวได้ออกจากกันได้อย่างชัดเจน แต่ลักษณะบางอย่างที่อาจจะช่วยแยกสองภาวะดังกล่าว ได้แก่ การรับประทานอาหาร โดยผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 จะพบในผู้ป่วยที่รับประทานมังสวิรัตและเจอย่างเคร่งครัดและไม่ได้รับวิตามินบี 12 เสริม ส่วนผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตนั้น อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราปริมาณมากและเรื้อรัง ซึ่งส่งผลให้รับประทานอาหารปกติลดลงในปริมาณมากแต่โดยปกติการขาดโฟเลตนั้นพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ทานอาหารตามปกติ

อาการทางระบบประสาท โดยอาการทางระบบประสาทนั้นพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 โดยเฉพาะหากตรวจพบ subacute combined degeneration of the cord ส่วนผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตนั้นพบอาการทางประสาทได้น้อยมาก

ระยะเวลา โดยผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 นั้น ใช้ระยะเวลาเป็นปี หรือหลายปี ในการเกิดโรค เนื่องจากร่างกายสะสมไว้ในปริมาณ 3-5 mg แต่ร่างกายมีความจำเป็นในปริมาณ 2-3 mcg ต่อวัน เมื่อเกิดความผิดปกติจึงอาจใช้ระยะเวลาถึง 5-10 ปี ในการเกิดโรค⁽²⁸⁾ ส่วนการขาดโฟเลทนั้นใช้ระยะเวลาในการเกิดที่ไวกว่า เนื่องจากร่างกายสะสมไว้ในปริมาณ 5-10 mg แต่ปริมาณจะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อเซลล์ต่าง ๆ เกิดการแบ่งตัว ร่างกายต้องการปริมาณ folate ประมาณ 400 mcg ต่อวัน ซึ่งมาจากอาหารที่รับประทาน โดยส่วนใหญ่เมื่อขาดโฟเลทจึงใช้ระยะเวลาในการเกิดระหว่างสัปดาห์ถึงเดือน⁽²³⁾

การวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะอื่นๆ ที่ทำให้เกิด macrocytic anemia

ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ภาวะ megaloblastic anemia ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ anemia ที่มี macrocytosis แต่ยังมีภาวะอื่นๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมาด้วย anemia ที่มี macrocytosis ได้แก่

- ภาวะ reticulocytosis ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hemolysis หรือเลือดออกเฉียบพลัน
- Drug-induced macrocytosis โดยได้รับยาที่ส่งผลต่อการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ เช่น anti-retroviral ยาเคมีบำบัดต่าง ๆ ยา allopurinol ยา azathioprine
- โรคตับหรือผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง (liver disease/alcoholic liver disease)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypothyroidism
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ hereditary stomatocytosis
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก เช่น myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, acute leukemia

แต่เมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาวะ macrocytic anemia นั้นควรคิดถึงว่าเป็นภาวะ megaloblastic anemia หรือไม่ แม้ว่าพบได้น้อยกว่าภาวะอื่นๆ เพราะเป็นภาวะที่จำเป็นต้องให้การรักษาและรักษาได้ และถ้าเกิดอาการผิดปกติทางระบบประสาทแล้วทิ้งไว้นาน แม้ว่าจะให้การรักษาแล้วอาการทางระบบประสาทอาจจะไม่คืนกลับมาเป็นปกติ

การรักษา

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น megaloblastic anemia นั้นจำเป็นต้องได้รับการรักษา เนื่องจากหากไม่ได้รับการรักษาผู้ป่วยอาจเกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรงและอาจเกิดอาการทางระบบประสาทที่ไม่คืนกลับมา หากรักษาช้า นอกจากนี้ในมารดาที่ตั้งครรภ์อาจจะส่งผลกระทบต่อทารกให้เกิดความผิดปกติได้

การรักษาด้วยวิตามินบี 12

วิตามินบี 12 มีทั้งแบบฉีดและรับประทาน การบริหารยาด้วยวิธีแบบไหนนั้นขึ้นกับสาเหตุของการขาดวิตามินบี 12 การรักษาด้วยวิตามินบี 12 แบบรับประทานทดแทนนั้นใช้ได้สำหรับผู้ป่วยที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 จากการรับประทานมังสวิรัตอย่างเคร่งครัด (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ II)

การให้วิตามินบี 12 แบบฉีดนั้น ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ที่รับประทานอาหารอย่างปกติ ทั้งสาเหตุที่เกิดจาก pernicious anemia ผ่าตัดกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยที่มีปัญหาการย่อยอาหารและการดูดซึมต่างๆ ของลำไส้ จำเป็นต้องให้วิตามินบี 12 แบบฉีด โดยขนาดที่ให้คือ 1,000 mcg ต่อวัน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ได้ผิวหนังหรือเข้าเส้นเลือด ทั้งนี้ขึ้นกับรูปแบบของยาแต่ละชนิด โดยฉีดยานี้ครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 7-14 วัน จากนั้นให้สัปดาห์ละครั้งนาน 4 สัปดาห์ แล้วให้ยาทุก 1-3 เดือน จนกว่าจะสามารถแก้ไขสาเหตุได้ หากแก้ไขสาเหตุไม่ได้นั้นมีความจำเป็นต้องให้ยาตลอดชีวิต ในผู้ป่วยเด็กขนาดของวิตามินบี 12 ที่ใช้ คือ 50-100 mcg ต่อวัน (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

ในผู้ป่วยที่ปัญหาการดูดซึมหรือปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้ขาด IF นั้น อาจจะทำให้การรักษาโดยให้วิตามินบี 12 ด้วยการรับประทานในขนาดสูง 1,000-2,000 mcg ต่อวัน จะทำให้ร่างกายสามารถดูดซึมวิตามินบี 12 เข้าสู่ลำไส้ได้แบบ passive diffusion ซึ่งไม่ต้องอาศัย IF แต่โดยส่วนใหญ่แนะนำแบบฉีดมากกว่า และถ้าให้แบบรับประทานในกลุ่มนี้จะต้องเฝ้าติดตามว่าระดับวิตามินบี 12 ว่าเพียงพอหลังการรักษา อีกทั้งวิตามินบีรวมแบบรับประทานที่มีขายทั่วไปนั้นจะมีปริมาณบี 12 เพียง 6 mcg ไม่ได้เป็นขนาดสูง ซึ่งเพียงพอต่อการทดแทนแบบทั่วไปเท่านั้น^(31, 32) (คุณภาพหลักฐาน C น้ำหนักคำแนะนำ III)

การรักษาด้วยโฟลิก

การรักษาภาวะขาดโฟเลททำโดยการให้โฟลิกแบบรับประทานทดแทนแม้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการดูดซึม เนื่องจากความต้องการโฟเลทของร่างกายนั้นต้องการเพียง 0.2 mg ต่อวัน แต่ปริมาณของ folic acid แบบรับประทานที่ทดแทนนั้นเป็นปริมาณที่สูง โดยปกติแล้วการให้โฟลิกเพียง 1 mg ก็เพียงพอ แต่ในประเทศไทยนั้นโฟลิกขนาด 5 mg ซึ่งสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ขาดโฟเลทได้ โดยให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง โดยในผู้ป่วยที่ขาดโฟเลทจากสาเหตุที่แก้ไขได้นั้น ใช้เวลารักษา 1-3 เดือนหรือจนกว่าเห็นการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาที่ดีขึ้น แต่ถ้าเกิดจากสาเหตุที่ไม่สามารถแก้ไขได้นั้น มีความจำเป็นต้องให้โฟลิกตลอดไป ส่วนโฟลิกแบบฉีดนั้นอาจใช้ในกรณีที่ต้องการแก้ไขภาวะขาดโฟเลท อย่างรุนแรงต้องการแก้ไขอย่างรวดเร็วและไม่ตอบสนองต่อรับประทานแต่ไม่มียาในประเทศไทย⁽²³⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

ส่วนกรดโฟลินิก (folinic acid, leucovorin) นั้นทั้งแบบรับประทานและฉีด สามารถใช้ในการรักษาการขาดโฟเลทได้ แต่ไม่ได้ใช้โดยทั่วไปเนื่องจากมีราคาที่สูงกว่าและไม่ได้เกิดประโยชน์มากกว่าโฟลิก แต่ส่วนใหญ่ใช้ในผู้ป่วยเมื่อมีข้อบ่งชี้ที่ได้รับยา methotrexate เพื่อการรักษาโรคต่าง ๆ⁽²³⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

มีข้อควรระวังในการรักษาด้วยโฟลิกในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 เพราะอาจจะทำให้ความผิดปกติทางโลหิตวิทยานั้นดีขึ้นได้ ซึ่งเป็นข้อควรระวังเพราะจะทำให้การวินิจฉัยผิดพลาด แต่กลับทำให้ความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 ไม่ได้รับการแก้ไข อีกทั้งยังสามารถทำให้อาการทางระบบประสาทจากการขาดวิตามินบี 12 แย่ลงได้อีกด้วย⁽³³⁾

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยวิตามินบี 12 และโฟลิก

วิตามินบี 12 และโฟลิกนั้นเป็น water-soluble vitamins โดยร่างกายจะดูดซึมเท่าที่จำเป็นและสามารถขับออกจากร่างกายเมื่อได้รับในปริมาณที่เพียงพอแล้ว จึงเกิดอาการเป็นพิษจากการได้รับในขนาดที่มากเกินไป (overdose) ได้น้อยมาก ส่วนอาการที่เกิดจากการแพ้หรือผลข้างเคียงอื่น ๆ นั้นพบได้น้อยมาก โดยมีรายงานว่าอาจเกิด hypersensitivity หรือ acneiform eruption แต่ควรระวังในกรณีที่ต้องให้วิตามินบี 12 แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยซึ่งขาดวิตามินบี 12 ซึ่งมีเกล็ดเลือดต่ำ⁽³³⁾

การติดตามผลการรักษาและการตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ II)

เมื่อให้การรักษาด้วยวิตามินบี 12 และโฟลิก ความรู้สึกอ่อนเพลียของผู้ป่วยจะดีขึ้นและรู้สึกมีเรี่ยวแรงมากขึ้น ถัดมา ก่อนที่ภาวะโลหิตจางจะดีขึ้น นอกจากนี้จะเกิดการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการตามระยะเวลาดังนี้ (28)

- ภายใน 1-2 วัน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะ hemolysis ต่าง ๆ เช่น LDH, indirect bilirubin จะดีขึ้น
- ภายใน 3-4 วัน ระดับ reticulocyte count จะเพิ่มขึ้น
- ภายใน 2 สัปดาห์ ลักษณะของ hypersegmented neutrophil จะหายไปและภายใน 2-4 สัปดาห์ ปริมาณ เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดที่ต่ำจะดีขึ้น
- ภายใน 1-2 สัปดาห์ ระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโทคริต (hematocrit) จะเพิ่มขึ้นและจะกลับมาปกติในระยะเวลา 1-2 เดือน
- ส่วนอาการทางระบบประสาทรุนแรงจะใช้เวลานาน โดยอาจจะใช้เวลาตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไปหากจะดีขึ้นและดีขึ้นเรื่อย ๆ ภายในระยะเวลา 1 ปี แต่ในผู้ป่วยบางรายที่ป่วยมานานนั้นอาการทางระบบประสาทอาจจะไม่ดีขึ้น (irreversible)³⁴

การติดตามการรักษานั้นสามารถใช้ผลการตรวจต่าง ๆ ดังข้างต้นตามระยะเวลาที่ต่าง ๆ กันในแต่ละการตรวจเพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัยและใช้การวินิจฉัยโดยอาศัยการตอบสนองต่อการรักษา แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแน่นอนแล้ว ให้ส่งตรวจ CBC และระดับวิตามินซีที่ 2-4 สัปดาห์ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการขาดวิตามินอย่างรุนแรงและต้องการติดตามการรักษาอย่างเร่งด่วน อาจติดตามระดับวิตามินที่ 1-2 วัน

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรดำเนินการดังต่อไปนี้

- ยืนยันว่าผู้ป่วยได้รับวิตามินบี 12 และโฟลิกในขนาดและการบริหารยาอย่างถูกต้อง
- ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดูดซึมวิตามินบี 12 ให้ลองเปลี่ยนจากการบริหารยาวิตามินบี 12 จากการรับประทานมาเป็นแบบฉีด

- ทบทวนการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยขาดวิตามินบี 12 จริงและหาสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจจะพบร่วมได้ของภาวะโลหิตจาง เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กหรือแท้งจริงแล้วผู้ป่วยอาจจะได้รับการวินิจฉัยผิดโดยเป็นภาวะโลหิตจางอื่น ๆ ที่อาการคล้ายคลึงกันได้ เช่น myelodysplastic syndrome

สรุป

ภาวะโลหิตจาง megaloblastic anemia แม้พบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญ เพราะไม่เพียงสามารถก่อให้เกิดภาวะโลหิตจางเท่านั้นแต่ยังทำให้เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำลงได้ด้วย อีกทั้งยังทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาท ทั้งนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคระหว่างขาดวิตามินบี 12 และโฟเลตซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญ โดยอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ควรให้การรักษาอย่างทันที่ซึ่ง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการหนักและอาการทางระบบประสาท โดยในผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 12 ให้การรักษาด้วยวิตามินบี 12 แบบฉีดเป็นหลัก และให้แบบรับประทานในผู้ป่วยที่สาเหตุเกิดจากการรับประทานอาหารมังสวิรัต ส่วนผู้ป่วยที่ขาดโฟเลตให้รักษาโดยให้โฟลิกแบบรับประทาน และควรติดตามการตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*. 2014;6:1861-73.
2. Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia--the dawn of molecular medicine. *N Engl J Med*. 2014;370:773-6.
3. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handbook of clinical neurology* 2014;120:927-43.
4. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 2014;44:480-8.
5. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3:370-84.
6. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129:2603-11.
7. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Ann Rev Nutr*. 2004;24:105-31.
8. Anthony CA. Megaloblastic anemias. In: *Hematology: basic principles and practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, editors. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 552.
9. Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:441-8.
10. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med*. 2017;54:28-36.

11. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:181-6.
12. Wickramasinghe SN. Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Bailliere's Clin Haematol.* 1995;8:441-59.
13. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Int Med.* 1996;156:1097-100.
14. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1441-8.
15. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Int Med.* 1994;120:211-5.
16. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:44.
17. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best practice & research Clin Anaesthesiol.* 2003;17:47-61.
18. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006;166:1975-9.
19. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000;23:1227-31.
20. Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas.* 1990;5:559-67.
21. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol.* 2006;134:125-36.
22. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am.* 2017;101:297-317.
23. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166:496-513.
24. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318:1720-8.
25. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
26. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:144-50.
27. Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am J Hematol.* 2013;88:522-6.
28. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008;112:2214-21.

29. Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol*. 2003;56:924-6.
30. Carmel R. Reassessment of the relative prevalences of antibodies to gastric parietal cell and to intrinsic factor in patients with pernicious anaemia: influence of patient age and race. *Clin Exp Immunol*. 1992;89:74-7.
31. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, editors. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 308.
32. Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA*. 1991;265:96-7.
33. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:19995-20000.
34. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZM. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Int Med*. 2006;21:1063-8.

พระยาพิชัยดาบหัก

บทที่ 6

Red blood cell enzyme deficiencies

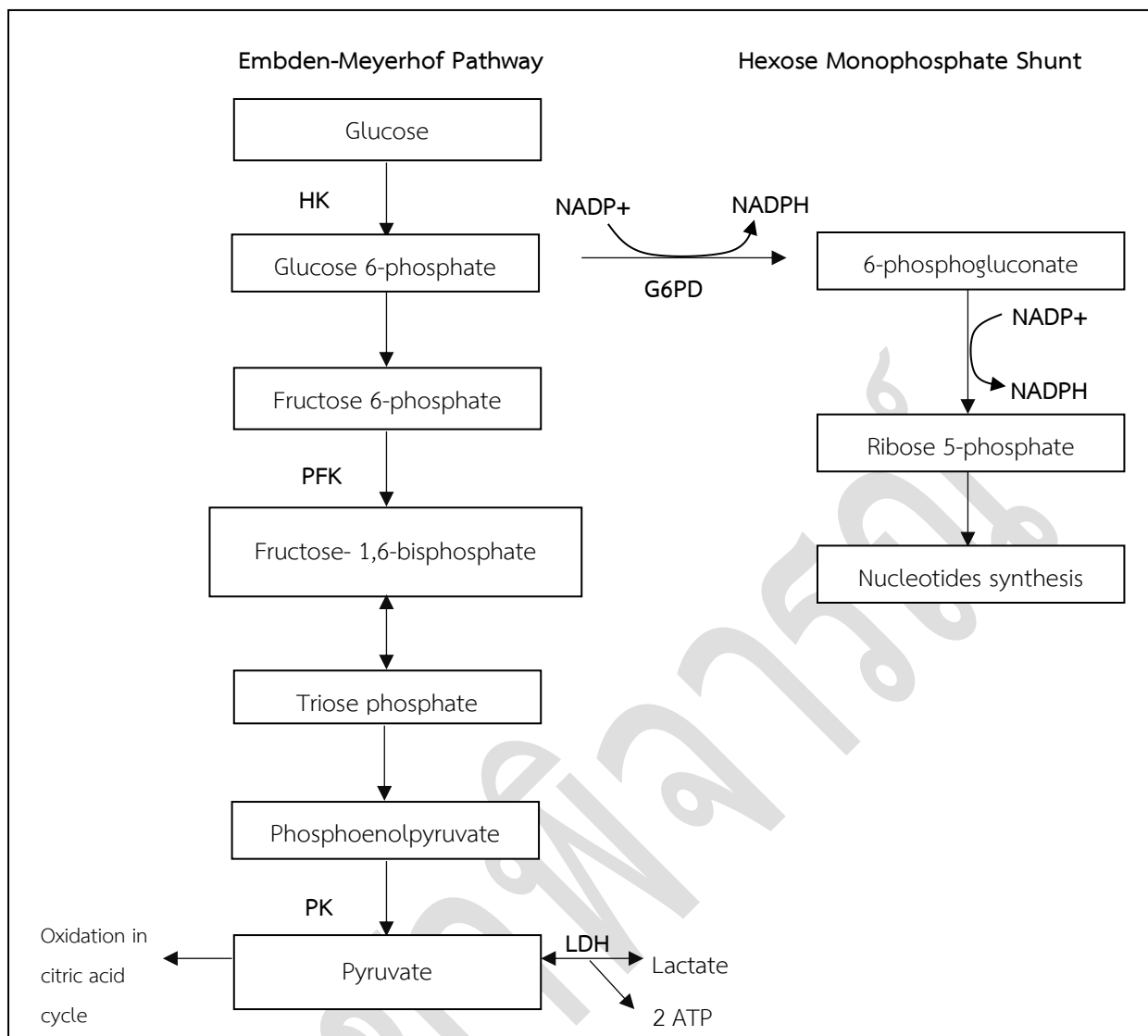
ในบทนี้จะกล่าวถึงภาวะพร่องเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดงที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติสองภาวะ ได้แก่ ภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี (glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD deficiency) และภาวะพร่องเอนไซม์ไพรูเวทไคเนสหรือพีเค (pyruvate kinase, PK deficiency) โดยเอนไซม์สองชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในกระบวนการทางเมตาบอลิซึม (metabolic pathway) หลักของเม็ดเลือดแดงสองกระบวนการ ได้แก่

1. **Embden-Meyerhof (EM) pathway** เป็นกระบวนการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคส (glucose) ให้เป็น pyruvate อย่างเป็นขั้นตอนด้วยกระบวนการ anaerobic glycolysis โดยเมื่อสิ้นสุดกระบวนการจะเกิดการผลิต adenosine triphosphate (ATP) เป็นแหล่งพลังงานเพื่อใช้ในการทำงานของเม็ดเลือดแดง
2. **Hexose Monophosphate (HMP) shunt** เป็นกระบวนการนำสารตั้งต้น (substrate) ที่ได้จากการเผาผลาญกลูโคสเข้าสู่กระบวนการสร้างโมเลกุล nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen (NADPH) ซึ่งมีบทบาทในการ neutralize oxidative stress ภายในเม็ดเลือดแดง

ที่มาและความสำคัญ

เม็ดเลือดแดงที่พัฒนาเต็มที่แล้ว (mature red cell) เป็นเซลล์ที่ปราศจากนิวเคลียส (nucleus) และเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) กระบวนการเผาผลาญในเม็ดเลือดแดงจึงมีน้ำตาล กลูโคสเป็นสารตั้งต้นหลักเนื่องจากไม่สามารถมีกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนและไขมัน หรือกระบวนการ oxidative phosphorylation ได้⁽¹⁾ ในภาวะปกติกลูโคสจะถูกเผาผลาญผ่าน EM pathway มากกว่า HMP shunt ถึง 10 เท่า เพื่อการผลิต ATP ให้เพียงพอต่อการใช้งานของเม็ดเลือดแดง อย่างไรก็ตามเมื่อเม็ดเลือดแดงได้รับการกระตุ้นด้วยสารอนุมูลอิสระ (oxidant) เม็ดเลือดแดงจะสามารถปรับให้การเผาผลาญกลูโคสผ่าน HMP shunt มากขึ้นหลายเท่าตัวได้เพื่อสร้าง NADPH มาใช้ในกระบวนการ neutralize reactive oxygen species ผ่านทางกลูตาไธโอน (glutathione) ป้องกันมิให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

EM Pathway ถูกขับเคลื่อนด้วยเอนไซม์ในกลุ่ม kinase โดยมีเอนไซม์ที่เป็น rate-limiting step หลัก 3 ชนิด ได้แก่ phosphofructokinase (PFK), hexokinase (HK) และ PK ในจำนวนนี้ ความผิดปกติชนิดการพร่องเอนไซม์พีเค (PK deficiency) พบบ่อยที่สุด ภาวะพร่องเอนไซม์พีเคส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ที่มีความรุนแรงแตกต่างกันไปตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงทำให้เกิดภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำ (hydrops fetalis) ส่วน HMP shunt มีเอนไซม์จีซิกพีดีเป็น rate-limiting step ดังนั้นภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีจะทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสาร oxidant เนื่องจากเม็ดเลือดแดงไม่สามารถสร้าง NADPH ได้มากและเร็วเพียงพอที่จะ neutralize reactive oxygen species ได้ ลำดับถัดไปจะกล่าวถึงรายละเอียดของภาวะพร่องเอนไซม์สองภาวะดังกล่าวข้างต้น



แผนภาพที่ 1 กระบวนการเผาผลาญกลูโคสในเซลล์เม็ดเลือดแดงผ่าน Embden-Meyerhof pathway, Hexose Monophosphate shunt และ rate-limiting step enzymes G6PD, glucose 6-phosphate dehydrogenase: HK, hexokinase; PFK, phosphofructokinase; PK, pyruvate kinase; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen

ภาวะพร่องเอนไซม์จีซีจีพีดี (G6PD deficiency)

ภาวะพร่องเอนไซม์จีซีจีพีดีเป็นภาวะพร่องเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดงที่พบบ่อยที่สุด โดยพบผู้มีภาวะนี้มากกว่า 500 ล้านรายทั่วโลก⁽²⁾ เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive ปัจจุบันมีรายงานชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* มากกว่า 200 ชนิด⁽²⁾ เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* พบมากในประชากรที่อาศัยในทวีปแอฟริกาและเอเชียรวมถึงประเทศไทย ภาวะพร่องเอนไซม์จีซีจีพีดีจึงพบได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิงโดยพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 8-32 ในเพศชายและร้อยละ 1.8-19 ในเพศหญิง ขึ้นอยู่กับพื้นที่การศึกษา⁽³⁻⁶⁾ นอกจากนั้นการศึกษาความชุกในทารกแรกเกิดทางภาคเหนือของประเทศไทย พบทารกเพศหญิงที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซีจีพีดีแบบ intermediate deficiency ร้อยละ 13⁽⁶⁾

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี แบ่งได้เป็น 5 กลุ่ม^(3-5, 7, 8) ได้แก่

1. **ไม่มีอาการ (Asymptomatic)** ผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มนี้ กล่าวคือไม่มีอาการตลอดช่วงชีวิตและ/หรือไม่ทราบว่าตนมีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี

2. **ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากอนุมูลอิสระ (Oxidative stress-induced hemolytic anemia)** เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน (acute hemolytic anemia) โดยมีอาการซีดลงอย่างรวดเร็ว อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ปัสสาวะสีโค้ก ตาเหลือง ภายหลังจากการได้รับยาหรือสารบางอย่าง หรือภายหลังจากการติดเชื้อ

- **ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากยา (Drug-induced hemolytic anemia)** ตารางที่ 1 แสดงยาหรือสารที่อาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน (acute hemolysis) ในผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี โดยผู้ป่วยมักมีปัสสาวะสีโค้กจากภาวะ hemoglobinuria ภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังเริ่มได้รับยาหรือสารนั้น และมีการซีดซึ่งจะแย่ลงใน 7-8 วันแรกได้ หลังจากนั้นภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจะหยุดได้เองและผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นหลัง 8-10 วัน

- **ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากการติดเชื้อ (Infection-induced hemolytic anemia)** อาจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันเมื่อผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี มีการติดเชื้อ Hepatitis viruses A หรือ B⁽⁹⁾, Cytomegalovirus (CMV), Dengue viruses⁽¹⁰⁾, pneumonia⁽¹¹⁾ และ typhoid fever เป็นต้น อย่างไรก็ตามความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น อายุของผู้ป่วย ยาที่ได้รับ เป็นต้น

3. **ภาวะ Favism** หมายถึง ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันภายหลังการกินถั่วปากอ้า (fava bean) แต่ไม่ใช่ผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีทุกรายจะมีภาวะนี้ และในผู้ป่วยรายเดียวกันความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกภายหลังการกินถั่วปากอ้าแต่ละครั้งก็อาจไม่เท่ากันได้ โดยการกินถั่วปากอ้าสดจะทำให้มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกมากที่สุด อย่างไรก็ตามการกินแบบแห้งหรือแบบแช่แข็งก็ทำให้เกิดภาวะนี้ได้เช่นกัน เด็กทารกแรกเกิดที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี หากได้รับนมแม่และแม่กินถั่วปากอ้า จะส่งผลให้ทารกเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันได้⁽¹²⁾ ผู้ป่วยจะเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกประมาณ 24 ชั่วโมงหลังกินถั่วปากอ้า การเกิดอาการซีดและ hemoglobinuria มักจะรุนแรงกว่าในภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่เกิดจากยา หรือการติดเชื้อ จนอาจนำไปสู่ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ได้

4. **ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (Neonatal jaundice)** อุบัติการณ์ของ neonatal jaundice ในผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี แตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร การศึกษาในประเทศไทยโดย Nuchprayoon และคณะ ในปี 2002⁽³⁾ พบว่าร้อยละ 22 ของทารกเพศชาย และร้อยละ 10 ของทารกเพศหญิงที่มีภาวะ neonatal jaundice มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี โดยอาการตัวเหลืองมักจะเกิดใน 1-4 วันแรกของชีวิต กลไกที่เป็นสาเหตุให้ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี มีโอกาสเกิด neonatal jaundice มากกว่าทารกปกติยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

5. **ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (Chronic non-spherocytic hemolytic anemia, CNSHA)** ภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง แสดงออกโดยมี ม้ามโต นิวในถุงน้ำดี มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันที่ต้องได้รับเลือดซ้ำ ๆ กันหลายครั้ง persistent reticulocytosis และ indirect hyperbilirubinemia ในประเทศไทยเคยมีรายงานของผู้ป่วยที่มีภาวะ CNSHA จาก G6PD Bangkok (825G>C) และ G6PD Bangkok Noi (1502T>G)⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยใน

รายงานการศึกษาดังกล่าวไม่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ เป็นภาวะ compensated chronic hemolysis ภาวะพร่องเอนไซม์จีชีกพีดี หากพบร่วมกับความผิดปกติอื่นของเม็ดเลือดแดง เช่น โรคธาลัสซีเมีย โรค hereditary spherocytosis หรือ congenital dyserythropoietic anemia จะทำให้อาการรุนแรงขึ้นได้ อาจต้องได้รับเลือดเป็นประจำ

ตารางที่ 1 ยาหรือสารที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันในผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีชีกพีดี^(2, 7)

	Definite association	Possible association	Doubtful association (less likely)
Antimalarials	Dapsone-containing combinations Primaquine Pamaquine Tafenoquine	Chloroquine Quinidine Quinine	Mepacrine
Sulfonamides	Sulfanilamide Sulfacetamide Sulfapyridine Sulfamethoxazole/cotrimoxazole	Glibenclamide Sulfadiazine Sulfadimidine Sulfasalazine	Aldesulfone Sulfafurazole
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin		
Antipyretic or analgesic	Acetanilide	Aspirin	Paracetamol Phenacetin
Other drugs	Ciprofloxacin Methylthioninium chloride (methylene blue) Moxifloxacin Nalidixic acid Niridazole Nitrofurantoin Norfloxacin Ofloxacin Phenazopyridine Rasburicase and pegloticase	Ascorbic acid Chloramphenicol Mesalazine	Aminosalicic acid Dimercaprol Doxorubicin Probenecid Vitamin K analogues
Other chemicals	Naphthalene 2,4,6-trinitrotoluene	<i>Acalypha indica</i> extract	

		Toluidine blue	
--	--	----------------	--

การวินิจฉัย

ผู้ที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองและ/หรือวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี⁽⁷⁾ ได้แก่

1. ผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันหลังจากการได้รับยาตามตารางที่ 1 การติดเชื้อต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น หรือการกินถั่วปากอ้า
2. มีประวัติคนในครอบครัวเคยมีภาวะตัวเหลืองแรกเกิด ม้ามโต หรือเป็นนิวในถุงน้ำดี
3. ทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือมีอาการตัวเหลืองนาน (significant neonatal jaundice) ทุกราย
4. ผู้ที่อยู่ในบริเวณที่มีโรคมาลาเรียระบาดและจำเป็นต้องได้รับยาด้านมาเลเรีย เช่น primaquine

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจคัดกรอง (screening tests)

1.1 สเมียร์เลือด (peripheral blood smear) ในขณะที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันจะพบลักษณะเม็ดเลือดแดงเป็นแบบ bite cell, basket cell, blister cell, eccentrocyte หรือ contracted hemoglobin (Hb) red blood cells ซึ่งบ่งบอกถึงการแตกของเม็ดเลือดแดงและการมี Hb leakage

1.2 Heinz bodies เมื่อย้อมสีเม็ดเลือดแดงด้วย supravital stain จะพบลักษณะเป็นจุดสีเข้มอยู่บริเวณขอบด้านใดด้านหนึ่งของเม็ดเลือดแดง เกิดจาก denatured Hb ภายหลังจากการได้รับ oxidative stress อย่างไรก็ตามการตรวจ Heinz bodies เป็นการตรวจที่ขึ้นอยู่กับทักษะความชำนาญของผู้ตรวจ

1.3 Fluorescent spot test (FST) เป็น semiquantitative assay ที่นิยมใช้มากที่สุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการตรวจคัดกรองในประชากร (mass screening) ในบริเวณที่เป็นพื้นที่ระบาดของโรคมาลาเรียร่วมกับมีความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีสูง เพื่อตรวจคัดกรองกลุ่มประชากรก่อนให้ยาด้านมาเลเรีย อย่างไรก็ตาม FST เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน ให้ผลเร็วและราคาถูก จึงถูกนำมาใช้ในโรงพยาบาลทั่วไปในการวินิจฉัยพบว่า FST มีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 95 ในการตรวจวินิจฉัยผู้ใหญ่เพศชายที่เป็น hemizygote เพศหญิงที่เป็น homozygote หรือ compound heterozygote และเพศหญิงที่เป็น heterozygote แต่มีระดับ enzyme activity น้อยกว่าร้อยละ 30 ทั้งนี้การนำ FST มาใช้ในการวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองจะพบว่าสามารถให้ผลลบลงได้ เนื่องจากการมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) สูงในช่วงแรก ดังนั้นหากยังสงสัยว่าทารกอาจมีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี ให้ทำการตรวจ FST ซ้ำหลังอายุ 1 เดือน⁽¹⁴⁾ ผู้ที่มาด้วยอาการเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน หากทำได้ ควรได้รับการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ผู้ที่ FST ให้ผลเป็น intermediate deficiency ควรได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยเช่นกัน

2. การตรวจยืนยันการวินิจฉัย (diagnostic tests) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) กำหนดการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี ไว้ 2 วิธี^(15, 16) ได้แก่

2.1 การวัดระดับเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD activity assay) เป็นการใช้ spectrophotometry ตรวจวัดระดับ NADPH ที่ถูกสร้างขึ้น จากการใส่ hemolysate ปริมาณหนึ่งลงไปในสารที่มีส่วนผสมของ glucose-6-phosphate และ NADP ค่าที่วัดออกมาจะรายงานผลเป็น G6PD IU/RBCs หรือ G6PD IU/g Hb ratios การตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นนี้อาจทำได้โดยวิธีมาตรฐานของ WHO⁽¹⁶⁾ หรือวิธีอื่น ๆ ที่ใช้หลักการเดียวกัน⁽¹⁷⁾ โดยแต่ละ

ห้องปฏิบัติการควรจัดทำค่ามาตรฐานของการพร่องเอนไซม์และระดับที่ปกติของตนเอง เนื่องจากการตรวจจะมีความแตกต่างระหว่างห้องปฏิบัติการ (interlaboratory variation) ได้ โดยทั่วไปในเม็ดเลือดแดงปกติจะมีค่า G6PD activity ประมาณ 7-10 IU/g Hb เมื่อตรวจที่อุณหภูมิ 30°C absorbance 340 nm นอกจากนี้ WHO ยังจัดแบ่งความรุนแรงของภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีตามระดับ enzyme activity ร่วมกับอาการแสดง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 WHO classification of G6PD deficiency

Class	Severity
I	Severely deficient, associated with chronic non-spherocytic hemolytic anemia
II	Severely deficient (1-10% residual activity), associated with acute hemolytic anemia
III	Moderately deficient (10-60% residual activity)
IV	Normal activity (60-150%)
V	Increased activity (>150%)

2.2 การตรวจในระดับพันธุกรรม โดยตรวจหาชนิดการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* (molecular analysis) อาจทำได้ด้วยวิธี direct Sanger sequencing, polymerase chain reaction (PCR)-restriction enzyme-based method⁽³⁾ หรือ multiplex amplification refractory mutation system-PCR (ARMS-PCR) เพื่อตรวจหาชนิดการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในประเทศไทย^(4, 6) ได้แก่ ชนิด *G6PD* Viangchan (871G>A), *G6PD* Canton (1376G>T) และ *G6PD* Mahidol (487G>A) โดย ชนิดการกลายพันธุ์ส่วนมากที่พบในประเทศไทยสัมพันธ์กับภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีในระดับ WHO class II หรือ III^(3, 4, 6)

ข้อควรพิจารณาในการตรวจวินิจฉัยและการแปลผลภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี

1. การวัดระดับเอนไซม์จีซิกพีดี ควรตรวจจาก hemolysate ของเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีเม็ดเลือดขาวปนเปื้อน ควรเก็บตัวอย่างเลือดโดยใช้ EDTA tube หากไม่ได้ทำการตรวจวัดทันที สามารถเก็บตัวอย่างไว้ในอุณหภูมิ 4°C ได้นานประมาณ 72 ชั่วโมงโดยที่ G6PD activity จะยังไม่เปลี่ยนแปลง⁽¹⁸⁾
2. การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีในขณะที่เกิดภาวะ acute hemolysis ซึ่งมีปริมาณ reticulocyte สูง อาจให้ผลลบลง เนื่องจาก reticulocyte มี G6PD activity สูงกว่า mature red blood cell ประมาณ 5 เท่า⁽¹⁸⁾ ดังนั้นหากสงสัยภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีแต่ผลตรวจเบื้องต้นเป็นลบ ควรตรวจซ้ำหลังจากนั้นประมาณ 10-15 วัน หรือในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเลือด ควรตรวจซ้ำหลังได้รับเลือดไปแล้ว 3 เดือน
3. ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่เชื่อถือได้สำหรับการวินิจฉัย phenotypic G6PD deficiency ในเพศหญิงที่เป็น heterozygote เนื่องจากเพศหญิงมี X-chromosome mosaicism และมีปรากฏการณ์ X-inactivation เพศหญิงที่เป็น heterozygote จึงสามารถแสดงออกได้ตั้งแต่เป็น G6PD deficiency, intermediate deficiency (ซึ่งมักจะไม่มีอาการ) หรือ normal ดังนั้นในกรณีที่สงสัยภาวะเม็ดเลือดแดงแตก

เฉียบพลันจากการพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีในเพศหญิงที่เป็น heterozygote จะต้องหยุดยาหรือสารเคมีที่ต้องสงสัยว่าเป็น oxidative stress ทันที

การดูแลและรักษา

1. การป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน เป็นการดูแลผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีที่ดีที่สุด โดยควรให้บัตรประจำตัวและแนะนำให้หลีกเลี่ยงถั่วปากอ้า ยาและสารเคมีตามตารางที่ 1 นอกจากนั้นควรให้ความรู้กับผู้ป่วยถึงอาการและอาการแสดงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน เช่น ซีด เหนื่อยเพลีย ตัวเหลืองตาเหลือง ปัสสาวะสีคึก และแนะนำให้รีบมาโรงพยาบาลหากมีอาการเหล่านี้ อย่างไรก็ตามการป้องกันจะทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีอาการของเม็ดเลือดแดงแตก หรือเคยได้รับการตรวจคัดกรองมาก่อนแล้ว

2. การดูแลรักษาเมื่อเกิดภาวะ acute intravascular hemolysis มี 2 วัตถุประสงค์หลักได้แก่

2.1 เพื่อรักษา hemodynamic stability โดยพิจารณาให้เลือดเมื่อผู้ป่วยมีอาการของภาวะซีด (symptomatic anemia) เช่น เหนื่อยเพลีย เวียนศีรษะ ซิพจรเร็ว หรือมี heart murmur เป็นต้น

2.2 เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากภาวะ hemoglobinuria โดยการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้เพียงพอ ร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะเพื่อให้ปัสสาวะออกดี

3. การรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดใช้เกณฑ์การรักษาเหมือนกับภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดจากสาเหตุอื่นเพื่อป้องกันการเกิด kernicterus

4. ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงแบบ CNSHA ควรตรวจหาภาวะความผิดปกติอื่นของเม็ดเลือดแดงเช่น โรคธาลัสซีเมียและโรคของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงร่วมด้วย ภาวะ CNSHA ที่เกิดจากภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดีเพียงอย่างเดียวมักเป็น compensated hemolysis ผู้ป่วยมักไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดประจำ การกินวิตามิน อี (vitamin E) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) อาจช่วยให้ความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกลดลงได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษายืนยันอย่างเป็นระบบ รวมถึงไม่มีการศึกษาว่าการดื่มน้ำจะช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการดีขึ้น

ภาวะพร่องเอนไซม์พีเค (PK Deficiency)

ภาวะพร่องเอนไซม์พีเคเป็นภาวะพร่องเอนไซม์ใน EM pathway ที่พบบ่อยที่สุด ทำให้การสร้าง ATP ในเม็ดเลือดแดงลดลง อายุขัยของทั้ง mature red cell และ reticulocyte สั้นลงจากการขาดความสามารถในการรักษาสมดุลของ electrochemical gradient และความคงตัวของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายและจับกินโดยม้าม⁽¹⁹⁾ ในบทนี้จะกล่าวถึงเพียงภาวะพร่องเอนไซม์พีเคแบบ primary PK deficiency เท่านั้น กล่าวคือเป็นภาวะพร่องเอนไซม์ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *PKLR* บนโครโมโซมคู่ที่ 1q11⁽²⁰⁾ ทั้งแบบ compound heterozygous และ homozygous mutation ปัจจุบันมีรายงานชนิดการกลายพันธุ์ของยีน *PKLR* แล้วมากกว่า 300 ชนิด ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์พีเคในประชากรผิวขาวประมาณ 1 ต่อ 20,000 คน ความชุกของโรคในประชากรไทยยังไม่เคยมีการศึกษาที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2558 การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *PKLR* ชนิด R41Q ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความต้านทานต่อมาลาเรียพบ minor allele frequency ประมาณร้อยละ 5⁽²¹⁾

อาการและอาการแสดง^(19, 22)

อาการที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ภาวะซีด โดยพบร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วยทั้งหมดโดยความรุนแรงของ ภาวะซีด พบได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงซีดมากและจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ (transfusion-dependent) ในปี พ.ศ. 2561 ข้อมูลจาก The Pyruvate Kinase Deficiency (PKD) Natural History Study รายงานว่า ร้อยละ 28 ของผู้ป่วยมี perinatal complication โดยร้อยละ 47 ของผู้ป่วยจำนวนนี้ต้องได้รับเลือดตั้งแต่ช่วงทารกในครรภ์ และร้อยละ 16 มีอาการแสดงแบบ hydrops fetalis ทารกแรกเกิดที่เป็นโรคร้อยละ 90 มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องรักษาด้วยการส่องไฟ และครึ่งหนึ่งของทารกกลุ่มนี้ได้รับการรักษาโดยการถ่ายเลือด (exchange transfusion) นอกจากนี้เคยมีรายงาน ผู้ป่วยที่มีอาการตับม้ามโตและมี cholestasis นำไปสู่ภาวะตับวาย (hepatic failure) ตั้งแต่ช่วงทารกแรกเกิด^(23, 24)

เมื่อผู้ป่วยอายุมากขึ้น ร้อยละ 80-85 มีม้ามโต ร้อยละ 40-70 มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ร้อยละ 30-45 มีนิ่วในถุงน้ำดี อาการอื่นๆ ที่พบได้บ่อยรองลงมาได้แก่ aplastic crisis, bone deformities, extramedullary erythropoiesis, delayed puberty, hyperpigmentation leg ulcers และ pulmonary hypertension เป็นต้น ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการซีดมากอาจมีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกแบบ frontal bossing และการเติบโตช้า (growth retardation) ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ในการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเค จะมีการเพิ่มขึ้นของ 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) ภายในเม็ดเลือดแดง และเกิดการ rightward shift ของ oxygen dissociation curve ทำให้ผู้ป่วยมีความทนทานต่อภาวะซีดได้โดยไม่มีอาการ แม้ระดับฮีโมโกลบินจะต่ำกว่าปกติ แต่เมื่อมีการติดเชื้อ stress หรือการตั้งครรภ์จะมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่รุนแรงขึ้น

การวินิจฉัย⁽²²⁾

ผู้ที่ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์พีเค ได้แก่ ผู้ป่วยทุกอายุที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง และยังคงตรวจไม่พบสาเหตุอื่น ได้แก่ โรคธาลัสซีเมีย หรือโรคของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง เป็นต้น ผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเคมักตรวจไม่พบการเพิ่มขึ้นของ lactate dehydrogenase (LDH) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดหนึ่งของ intravascular hemolysis ต่างจากการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากสาเหตุอื่น ๆ

1. สเมียร์เลือดมักตรวจพบ anisocytosis, poikilocytosis และ polychromasia เล็กน้อย อาจพบ echinocyte ได้ตั้งแต่ร้อยละ 5-20 ของเม็ดเลือดแดงทั้งหมดและจะพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการดัดม้าม ลักษณะอื่นของเม็ดเลือดแดงมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2. ระดับเอนไซม์พีเค (PK activity assay) เป็นการตรวจเพื่อการวินิจฉัย ทำโดยการวัด enzyme activity ใน red blood cell hemolysate ที่ใส่สารตั้งต้นและวัดผลิตภัณฑ์สุดท้าย (end product) โดยใช้ spectrophotometric assay คล้ายกับหลักการวัด G6PD activity ในประเทศไทยการตรวจนี้ทำได้ในโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ได้แก่ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล⁽¹⁷⁾ ใช้เวลาในการตรวจ 2-3 ชั่วโมง การตรวจอาจให้ผลลบลงได้หากมีการปนเปื้อนของเกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาว ใน hemolysate ที่ทำการตรวจ นอกจากนั้นระดับ PK activity ไม่มีความสัมพันธ์ชัดเจนกับความรุนแรงของอาการทางคลินิก ดังนั้นแนะนำให้ผู้ป่วยที่ตรวจพบ low PK activity ได้รับการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน

PKLR เพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วยทุกราย นอกจากนั้นผู้ที่ตรวจพบ low normal activity ควรได้รับการตรวจการกลายพันธุ์ยืนยันด้วยเช่นกัน

3. การตรวจในระดับพันธุกรรม ปัจจุบันมีการกลายพันธุ์ของยีน PKLR ที่มีรายงานแล้วมากกว่า 300 ชนิด สามารถทำการตรวจได้โดยวิธี direct Sanger sequencing หรือ next-generation sequencing (NGS) หรือ เทคนิคอื่นๆที่พัฒนาขึ้นเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ข้อดีของการตรวจในระดับพันธุกรรมคือไม่ต้องกังวลเรื่องการปนเปื้อนของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว และใช้ตัวอย่างเลือดปริมาณไม่มาก การวินิจฉัย ภาวะพร่องเอนไซม์พีเค แนะนำให้ตรวจทั้งระดับเอนไซม์พีเคและตรวจในระดับพันธุกรรมคู่กัน โดยทำการตรวจด้วยวิธีใดก่อนก็ได้ตามความสามารถในการตรวจทางห้องปฏิบัติการของแต่ละสถาบัน ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ non-missense mutation (NM) เช่น non-sense, frameshift, deletion, insertion เป็นต้น หากพบความผิดปกติทั้งสอง alleles (NM/NM) จะมีการทางคลินิกที่รุนแรงที่สุด สำหรับผู้ป่วยที่มี missense mutation (MM) และ non-missense mutation อย่างละ 1 allele (MM/NM) หรือ missense mutation ทั้งสอง alleles (MM/MM) จะมีการรุนแรงรองลงมาตามลำดับ⁽¹⁹⁾ ในกรณีตรวจ PK activity พบความผิดปกติ แต่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน PKLR จะต้องคิดถึงการวินิจฉัยอื่นที่ทำให้เกิด secondary PK deficiency ได้แก่ โรคจากการกลายพันธุ์ของยีน KLF1⁽²⁵⁾

ภาวะแทรกซ้อน^(19, 22)

1. นิวในถุงน้ำดี เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือร้อยละ 30-45 ของผู้ป่วย พบได้ทุกอายุโดยร้อยละ 62 เกิดในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี การเกิดนิวในถุงน้ำดีมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับบิลิรูบินและความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตก

2. ภาวะธาตุเหล็กเกิน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของผู้ป่วย มิใช่เพียงผู้ที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอเท่านั้น ผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเคที่ไม่เคยได้รับเลือดเลยก็พบว่ามีภาวะธาตุเหล็กเกินเช่นกันซึ่งสัมพันธ์กับการมีการดูดซึมธาตุเหล็กผ่านลำไส้เพิ่มขึ้นจากการที่มีภาวะซีดเรื้อรังและการสร้างเม็ดเลือดที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ผู้ป่วยที่มีภาวะ hereditary hemochromatosis ร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดภาวะธาตุเหล็กเกินมากขึ้นและรุนแรงขึ้น การศึกษาจาก The PKD Natural History Study พบว่า ร้อยละ 38 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ มีระดับเฟอร์ริติน >1,000 ng/mL และหากตรวจด้วย MRI T2* จะพบผู้ที่มีธาตุเหล็กเกินในตับ (liver iron concentration, LIC > 3 mg Fe/g dry weight liver) ถึงร้อยละ 82 และธาตุเหล็กเกินในหัวใจ (cardiac T2* ≤ 20 ms) ร้อยละ 7

3. ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) คือการเกิดภาวะซีดอย่างมากภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว ผู้ป่วยมักมี reticulocytopenia และบ่อยครั้งพบ pancytopenia ร่วมด้วย สัมพันธ์กับการติดเชื้อ parvovirus B19 ผู้ป่วยมักต้องได้รับเลือด โดยทั่วไปอาการจะดีขึ้นภายในเวลา 10 วันอย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการซีดไปถึงประมาณ 1 เดือนได้

4. Hemolytic crisis มักเกิดตามหลังจากการมี stress หรือการติดเชื้อเฉียบพลัน พบในผู้ป่วยเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ และภาวะนี้อาจถูกกระตุ้นได้หากผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจะมีอาการซีด เหนื่อย อ่อนเพลีย ตัวเหลืองตาเหลือง

ตรวจพบม้ามโตขึ้น มี indirect hyperbilirubinemia และ hemoglobinuria ขณะมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันและอาจมีความจำเป็นต้องได้รับเลือด

5. ม้ามโต (splenomegaly) พบในร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วย ในรายที่ม้ามโตมาก มีความเสี่ยงต่อภาวะ hypersplenism และ splenic injury อย่างไรก็ตามการตรวจไม่พบม้ามโตไม่สามารถ exclude ภาวะพร่องเอนไซม์พีเค ได้

6. ภาวะกระดูกบาง (osteopenia) ผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเค มีความเสี่ยงต่อการมีความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) ต่ำ กระดูกหักและมีอาการปวดกระดูก กลไกการเกิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะคล้ายกับการเกิด osteopenia ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย

การรักษา^(19, 22) (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. กรดโฟลิก (Folic acid) การให้กรดโฟลิกแก่ผู้ป่วยอาจช่วยในกระบวนการ erythropoiesis ในผู้ป่วยที่มี moderate hemolysis และ/หรือมี reticulocytosis >15% หรือในผู้ป่วยที่ซีดน้อยแต่ภาวะโภชนาการไม่ดี

2. การให้เลือด ยังไม่มีการศึกษาเป็นตัวเลขชัดเจนว่าควรให้เลือดแก่ผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเคเมื่อค่าฮีโมโกลบินต่ำกว่าเท่าใด และผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการแม้จะมีระดับฮีโมโกลบินต่ำเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ 2,3-DPG ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการให้เลือดควรทำเมื่อภาวะซีดมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ทำให้จำกัดกิจกรรมของผู้ป่วย มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้า หรือมีการเติบโตช้าในผู้ป่วยเด็ก

3. การตัดม้าม มีประเด็นเพื่อพิจารณาดังนี้

3.1 ข้อบ่งชี้ อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดบ่อย และในผู้ป่วยที่มี massive splenomegaly โดยอ้างอิงตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

3.2 การตอบสนองต่อการตัดม้าม ใน The PKD Natural History Study พบว่าร้อยละ 78 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามสามารถหยุดรับเลือดได้ โดยการตัดม้ามสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินพื้นฐานเฉลี่ยประมาณ 1.6 g/dL อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 14 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามยังคงต้องรับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอต่อไป โดยปัจจัยที่พบว่าสามารถพยากรณ์การตอบสนองที่ไม่ดีต่อการตัดม้าม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินพื้นฐานก่อนการตัดม้าม (pre-splenectomy Hb) ต่ำมากโดยพบว่าร้อยละ 56 ของผู้ป่วยที่มี pre-splenectomy Hb <7 g/dL จะไม่ตอบสนองต่อการตัดม้าม (post-splenectomy Hb <8 g/dL) และร้อยละ 22 มีการตอบสนองบางส่วน (post-splenectomy Hb 8 to <11 g/dL)

3.3 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลังการตัดม้าม (post-splenectomy thrombosis) จาก The PKD Natural History Study พบว่าร้อยละ 11 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามจะมี thrombosis ได้แก่ deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke และ portal vein thrombosis ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตัดม้ามในการศึกษาไม่มีผู้ที่มีภาวะ thrombosis เลย ดังนั้นหากจะพิจารณาตัดม้ามควรต้องให้คำปรึกษาผู้ป่วยและครอบครัวถึงความเสี่ยงนี้ด้วย และพิจารณาให้ low dose aspirin หลังการตัดม้ามเมื่อระดับเกล็ดเลือดสูง

4. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) ยังไม่แนะนำในภาวะพร่องเอนไซม์พีเค เนื่องจากที่ผ่านมาผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ โดย van Straaten และคณะ⁽²⁶⁾ รวบรวมรายงานผู้ป่วยภาวะพร่องเอนไซม์พีเคที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ด้วย stem cell source ที่ต่างกัน และใช้ conditioning regimen ที่หลากหลาย พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 31 และส่วนใหญ่เสียชีวิตจาก

ภาวะ chronic graft-versus-host disease (chronic GvHD) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเมื่ออายุ ≥ 10 ปี จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากที่สุด

5. Oral pyruvate kinase activator (คุณภาพหลักฐานประเภท A, น้ำหนักคำแนะนำ II) เป็นการรักษาแบบใหม่ ด้วย small molecule AG-348 (Mitapivat) ซึ่งเป็น oral activator of red cell pyruvate kinase จากผลการศึกษา Phase III ทั้งหมด 2 การศึกษา ทำให้ mitapivat ได้รับ FDA approval สำหรับใช้รักษาผู้ป่วย PK deficiency ที่อายุมากกว่า 18 ปี^(27, 28) ส่วนในผู้ป่วยเด็กยังอยู่ในขั้นการศึกษา Phase III clinical trials (NCT05144256, NCT05175105)

6. การรักษาด้วยยีนบำบัด (gene therapy) เนื่องจากภาวะพร่องเอนไซม์พีเคเป็นโรคที่เกิดจาก single gene disorder จึงมีความเป็นไปได้ที่จะรักษาด้วย gene therapy อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย gene therapy ในโรคนี้อยู่ในขั้นตอนของ pre-clinical phase

การติดตามระยะยาวอื่น ๆ^(19, 22)

1. นิ่วในถุงน้ำดี ควรตรวจหานิ่วในถุงน้ำดีปีละครั้งและก่อนการตัดม้ามด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ ในผู้ป่วยที่จะพิจารณาตัดม้าม หากพบว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี ควรทำการตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy) ควบคู่ไปด้วย หากไม่พบว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี อาจให้คำปรึกษากับผู้ป่วยและครอบครัวถึงข้อดีข้อเสียการทำ prophylactic cholecystectomy เนื่องจาก The PKD Natural History Study พบว่าผู้ป่วยครึ่งหนึ่งที่ทำการตัดม้ามโดยไม่ได้ตัดถุงน้ำดี เกิดนิ่วในถุงน้ำดีตามมา และต้องรับการผ่าตัดในภายหลัง

2. ภาวะธาตุเหล็กเกิน ควรตรวจระดับเฟอร์ริตินปีละครั้งในผู้ป่วยที่ไม่ต้องได้รับเลือด อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือด และอย่างน้อยทุก 3 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก ส่วนการทำ MRI T2* ให้อ้างอิงตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

3. ภาวะกระดูกบาง ควรตรวจ 25-hydroxy vitamin D level เป็นระยะ

4. ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (endocrinopathies) ตรวจหา thyroid dysfunction, sex hormone abnormalities และ diabetes ปีละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงแบบภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรังแต่ตรวจไม่พบภาวะพร่องเอนไซม์พีเค ควรได้รับการตรวจเพื่อหาภาวะพร่องเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดงอื่น ๆ ที่พบความชุกน้อยกว่า ได้แก่ ภาวะพร่องเอนไซม์ hexokinase, phosphofructokinase, glucose phosphate isomerase เป็นต้น รวมถึงการตรวจหาโรคของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงร่วมด้วย ในปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยี next generation sequencing (NGS) มาใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคกลุ่มเอนไซม์และเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงได้ครอบคลุมหลายโรคในการตรวจเพียงครั้งเดียว เป็นการประหยัดเวลาในการตรวจวินิจฉัยไปที่ละโรค^(29, 30) อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายในการตรวจยังมีราคาสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Arya R, Layton DM, Bellingham AJ. Hereditary red cell enzymopathies. Blood Rev. 1995;9:165-75.
2. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood. 2020;136:1225-40.

3. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat.* 2002;19:185.
4. Banyatsuppasin W, Jindadamrongwech S, Limrungsikul A, Butthep P. Prevalence of thalassemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborns and adults at the Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand. *Hemoglobin.* 2017;41:260-6.
5. Wasi P, Na-Nakorn S, Suingdumrong A. Studies of the distribution of haemoglobin E, thalassaemias and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in north-eastern Thailand. *Nature.* 1967;214:501-2.
6. Charoenkwan P, Tantiprabha W, Sirichotiyakul S, Phusua A, Sanguansermisri T. Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2014;45:187-93.
7. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371:64-74.
8. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood.* 1994;84:3613-36.
9. Siddiqui T, Khan AH. Hepatitis A and cytomegalovirus infection precipitating acute hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Mil Med.* 1998;163:434-5.
10. Tanphaichitr VS, Chonlasin R, Suwantol L, Pung-Amritt P, Tachavanich K, Yogsan S, et al. Effect of red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on patients with dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 2:S522-9.
11. Tugwell P. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in Nigerians with jaundice associated with lobar pneumonia. *Lancet.* 1973;1:968-9.
12. Schiliro G, Russo A, Curreri R, Marino S, Sciotto A, Russo G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sicily. Incidence, biochemical characteristics and clinical implications. *Clin Genet.* 1979;15:183-8.
13. Tanphaichitr VS, Hirono A, Pung-amritt P, Treesucon A, Wanachiwanawin W. Chronic nonspherocytic hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: report of two families with novel mutations causing G6PD Bangkok and G6PD Bangkok Noi. *Ann Hematol.* 2011;90:769-75.
14. Thielemans L, Gornsawun G, Hanboonkunupakarn B, Paw MK, Porn P, Moo PK, et al. Diagnostic performances of the fluorescent spot test for G6PD deficiency in newborns along the Thailand-Myanmar border: A cohort study. *Wellcome Open Res.* 2018;3:1.
15. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ.* 1989;67:601-11.

16. Betke K, Brewer GJ, Kirkman HN, Luzzatto L, Motulsky AG, Ramont B, et al. Standardization of procedure for the study of glucose-6-phosphate-dehydrogenase: report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1979;366:1-53.
17. Tachavanich K, Viprakasit V, Pung-Amritt P, Veerakul G, Chansing K, Tanphaichitr VS. Development of a comprehensive red blood cell enzymopathy laboratory in Thailand: the study of normal activity in eight erythroenzymes in Thais. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009;40:317-26.
18. Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? IUBMB Life. 2009;61:27-34.
19. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. Blood. 2018;131:2183-92.
20. Tanaka KR, Valentine WN, Miwa S. Pyruvate kinase (PK) deficiency hereditary nonspherocytic hemolytic anemia. Blood. 1962;19:267-95.
21. van Bruggen R, Gualtieri C, Iliescu A, Louicharoen Cheepsunthorn C, Mungkalasut P, Trape JF, et al. Modulation of Malaria Phenotypes by Pyruvate Kinase (PKLR) Variants in a Thai Population. PLoS One. 2015;10:e0144555.
22. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol. 2019;184:721-34.
23. Olivier F, Wieckowska A, Piedboeuf B, Alvarez F. Cholestasis and hepatic failure in a neonate: A case report of severe pyruvate kinase deficiency. Pediatrics. 2015;136:e1366-8.
24. Raphael MF, Van Wijk R, Schweizer JJ, Schouten-van Meeteren NA, Kindermann A, van, et al. Pyruvate kinase deficiency associated with severe liver dysfunction in the newborn. Am J Hematol. 2007;82:1025-8.
25. Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolveang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, et al. Mutations in Kruppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression. Blood. 2014;123:1586-95.
26. van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, et al. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. Haematologica. 2018;103:e82-e6.
27. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H, Viprakasit V, Kuo KHM, Galactéros F, et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9:e724-e32.

28. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, Rothman JA, Andres O, Grace RF, et al. Mitapivat versus Placebo for Pyruvate Kinase Deficiency. *N Engl J Med*. 2022;386:1432-42.
29. Roy NB, Wilson EA, Henderson S, Wray K, Babbs C, Okoli S, et al. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. *Br J Haematol*. 2016;175:318-30.
30. Agarwal AM, Nussenzweig RH, Reading NS, Patel JL, Sangle N, Salama ME, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the diagnosis of hereditary haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2016;174:806-14.

บทที่ 7

Red blood cell membrane disorders

ในระหว่างที่เม็ดเลือดแดงไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดตลอดอายุขัย 120 วัน เม็ดเลือดแดงต้องไหลผ่านหลอดเลือดฝอยขนาดเล็กที่ม้าม (splenic sinusoids) มากกว่า 1,000 ครั้ง ซึ่งต้องอาศัยความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดแดง (deformability) และความยืดหยุ่นเป็นพิเศษ (elasticity) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ในขณะเดียวกันเซลล์เม็ดเลือดแดงที่มีรูปร่างผิดปกติ หรือหมดอายุขัยจะถูกเก็บกินโดยม้าม

โรคที่เกิดจากเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติ (red cell membrane disorders) พบได้ประมาณ 1 ใน 6 ของประชากรทั่วโลก เนื่องจากประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อมาเลเรียรุนแรง⁽¹⁾

ความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ทำให้เกิดภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolytic anemia) อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก⁽²⁾ คือ

1. กลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติเชิงโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (structural defects) ได้แก่ hereditary spherocytosis (HS), hereditary elliptocytosis (HE), hereditary pyropoikilocytosis (HPP) และ hereditary ovalocytosis (Southeast Asian ovalocytosis, SAO)
2. กลุ่มที่เกิดจากความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ ของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (permeability defects) ได้แก่ dehydrated hereditary stomatocytosis (DHS), overhydrated hereditary stomatocytosis, familial pseudohyperkalemia (FP) และ cryohydrocytosis

บทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติเชิงโครงสร้าง (structural defects) ของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งพบได้บ่อยกว่าในประเทศไทย

โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (Red blood cell membrane structure)⁽³⁻⁵⁾

ส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ได้แก่ ไขมันและโปรตีน ไขมันที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ประกอบด้วยชั้นคู่ของฟอสโฟลิพิด (phospholipid bilayer) ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นคอเลสเตอรอล (cholesterol) และ ฟอสโฟลิพิด (phospholipid) ในสัดส่วนเท่ากัน โดยมีฟอสโฟลิพิดที่สำคัญ 4 ชนิด เรียงตัวกันแบบไม่สมมาตร (asymmetry) อยู่บนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง โดย phosphatidylcholine และ sphingomyelin ส่วนใหญ่เรียงตัวอยู่บนผิวด้านนอก ในขณะที่ phosphatidylethanolamine ส่วนใหญ่ และ phosphatidylserine ร่วมกับ phosphoinositide ทั้งหมดเรียงตัวอยู่บนผิวด้านใน ในภาวะปกติเม็ดเลือดแดงจำเป็นต้องรักษาสสมดุลของฟอสโฟลิพิดไว้ เช่นนี้ เนื่องจากเม็ดเลือดแดงที่มี phosphatidylserine อยู่ด้านนอกผิวเซลล์จะถูกจับกินโดยแมคโครฟาจ (macrophage)

โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบหลักของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ โปรตีนโครงสร้าง (cytoskeleton membrane protein) ซึ่งอยู่ใต้ชั้นคู่ของฟอสโฟลิพิด ทำหน้าที่เพิ่มความแข็งแรง และความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดง และกลุ่มโปรตีนที่แทรกตัวอยู่ในชั้นของฟอสโฟลิพิด (transmembrane protein) ซึ่งมีหน้าที่หลักในการขนส่งสารต่างๆ ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และมีส่วน intracytoplasmic domain ทำหน้าที่ยึดโปรตีนโครงสร้างไว้กับชั้นของฟอสโฟลิพิด และบางชนิดทำหน้าที่เป็นทางผ่านของประจุ (membrane channel) หรือแอนติเจน

โปรตีนโครงสร้างเป็นกลุ่มของโปรตีนโครงข่ายที่ประกอบอยู่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งประกอบด้วย alpha-spectrin, beta-spectrin, protein 4.1 (4.1R) และ actin เป็นโครงข่ายหลักประสานกันเป็นรูปหกเหลี่ยม และมีการ

เชื่อมต่อโปรตีนโครงข่ายไว้กับชั้นฟอสโฟลิพิดคู่ทำให้เม็ดเลือดแดง มีความยืดหยุ่นและยังคงรูปร่างเป็น biconcave⁽³⁾ กลุ่มโปรตีนโครงสร้างนี้จะมีการเชื่อมต่อที่สำคัญ 2 ส่วน คือ

1. การเชื่อมต่อในแนวตั้งฉากกับระนาบของเยื่อหุ้มเซลล์ (vertical interaction) เป็นการเชื่อมต่อระหว่างชั้นโปรตีนโครงข่ายและชั้นฟอสโฟลิพิดคู่ โดยผ่านกลุ่มโปรตีน 2 กลุ่ม คือ กลุ่มโปรตีน ankyrin-protein 4.2 complex ซึ่งประกอบด้วย ankyrin ทำหน้าที่ยึดระหว่าง spectrin และโปรตีน band 3 โดยมี protein 4.2 เป็นตัวช่วยและมีโปรตีนอื่นๆ เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ Rh, RhAG, CD47, glycophorin A และกลุ่มโปรตีน protein 4.1 junctional complex (4.1R complex) ที่มีการเชื่อมต่อของ spectrin และโปรตีน 4.1
2. การเชื่อมต่อในแนวนอน (horizontal interaction) โดยโปรตีนโครงข่ายหลักทั้ง 4 ชนิดได้แก่ alpha-spectrin, beta-spectrin, protein 4.1 (4.1R) และ actin ประสานกันเป็นโครงข่ายรูปหกเหลี่ยมผ่านจุดเชื่อมต่อที่สำคัญสองแห่ง คือ spectrin heterodimer association ที่ alpha- และ beta-spectrin dimer มาเชื่อมกันกลายเป็น spectrin tetramer และ protein 4.1 junctional complex ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ spectrin tetramer มาต่อกันในแนวยาวบริเวณ protein 4.1R complex ซึ่งมีโปรตีนชนิดอื่นๆ รวมอยู่ด้วย ได้แก่ actin, adductin, dematin, tropomyosin และ tropomodulin

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคที่เกิดจากเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติสามารถทำได้โดยการตรวจสอบเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อหาลักษณะของเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ รวมถึงการทดสอบเยื่อหุ้มเซลล์ของพ่อและแม่ โดยเฉพาะในโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) เช่น HS หรือ SAO ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ร่วมกับอาการทางคลินิกและผลการตรวจเบื้องต้น เช่น CBC และ red cell indices

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่นิยมนำมาใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ได้แก่

1. Osmotic fragility test (OF test)⁽⁶⁾ นิยมใช้ในการตรวจคัดกรองโรค HS โดยวัดการแตกของเซลล์เม็ดเลือดแดง เมื่อนำไปใส่ในสารละลาย hypotonic saline ที่มีความเข้มข้นต่างๆ กัน 14 หลอด เนื่องจาก spherocytes จะมีความทนต่อการแตกที่น้อยกว่าเม็ดเลือดแดงปกติทำให้แตกได้ง่ายกว่า ข้อจำกัดของการตรวจวิธีนี้คือ สามารถให้ผลบวกในโรคอื่นๆ ที่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง เช่น immune hemolytic anemia โรคที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง เช่น จีซีพีดี (G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase) หรือ pyruvate kinase รวมถึงฮีโมโกลบินผิดปกติบางชนิด จึงควรแปลผล OF test ร่วมกับประวัติครอบครัว อาการทางคลินิก และผลสเปียร์เลือด

2. การตรวจ Eosin-5-maleimide binding test⁽⁶⁻⁸⁾ โดยนำเม็ดเลือดแดงมาเชื่อมด้วยสี eosin-5-maleimide (EMA) ซึ่งจะไปจับกับ transmembrane protein โดยเฉพาะโปรตีน band 3 ได้ค่อนข้างจำเพาะ แล้วนำไปตรวจด้วย fluorescence flow cytometry การตรวจนี้ได้ผลดีในการตรวจหาความผิดปกติของ band 3, ankyrin และ protein 4.2 โดยมีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 97 ในการวินิจฉัยโรค HS, HPP, SAO ซึ่งพบการติดสีที่ลดลงแต่อาจวินิจฉัยโรค HE ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของ spectrin และ protein 4.1 ซึ่งอยู่ไกลออกไปได้ไม่ค่อยดี

3. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis of red cell membrane proteins (SDS-PAGE) เป็นวิธีการมาตรฐานในการตรวจวัดปริมาณโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยจะพบโปรตีนที่ลดลงตามความผิดปกติในระดับโมเลกุลของยีนที่เกี่ยวข้องดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้สามารถตรวจพบโปรตีนที่ผิดปกติบนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น spectrin variants ในผู้ป่วย HE/HPP

4. การตรวจหาความผิดปกติในระดับพันธุกรรม ได้แก่ การตรวจ direct sequencing บริเวณตำแหน่งของยีนที่มีความผิดปกติ หรือ การตรวจ next generation sequencing ใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยในกรณีที่การส่งตรวจ ดังกล่าวข้างต้น หรืออาการทางคลินิกและสเมียร์เลือดไม่ชัดเจน โดยเฉพาะโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ผู้ป่วยที่สงสัย de novo mutation หรือ compound heterozygosity ปัจจุบันมีรายงานความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดโรคเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติประมาณ 15 ชนิด⁽¹⁰⁾ (ตารางที่ 1)

ในประเทศไทย มีรายงานชนิดของยีนและการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดโรคเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติจากการศึกษาทะเบียนผู้ป่วยสหสถาบัน โดยรายงานผู้ป่วย 100 ราย แบ่งเป็น HE 33 ราย HPP 28 ราย HS 19 ราย SAO 10 ราย homozygous SAO 2 ราย และไม่ทราบชนิด 8 ราย ตามลำดับ ผู้ป่วย 76 ราย ได้รับการตรวจยืนยันชนิดการกลายพันธุ์ ซึ่งผู้ป่วย HE 28 ใน 29 ราย เกิดจากการกลายพันธุ์บนยีน *SPTB* โดยการกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็นชนิด *SPTB* Providence (*SPTB* c.6055 T>C), *SPTB* Buffalo (*SPTB* c.6074 T>G), *SPTB* Chiang Mai (*SPTB* c.6224 A>G) และ *SPTB* c.6171_82delins TGCCCAGCT ส่วนผู้ป่วย HS 4 ราย เกิดจากการกลายพันธุ์บนยีน *ANK1* และ 3 ราย บนยีน *SPTB* ตามลำดับ⁽¹¹⁾

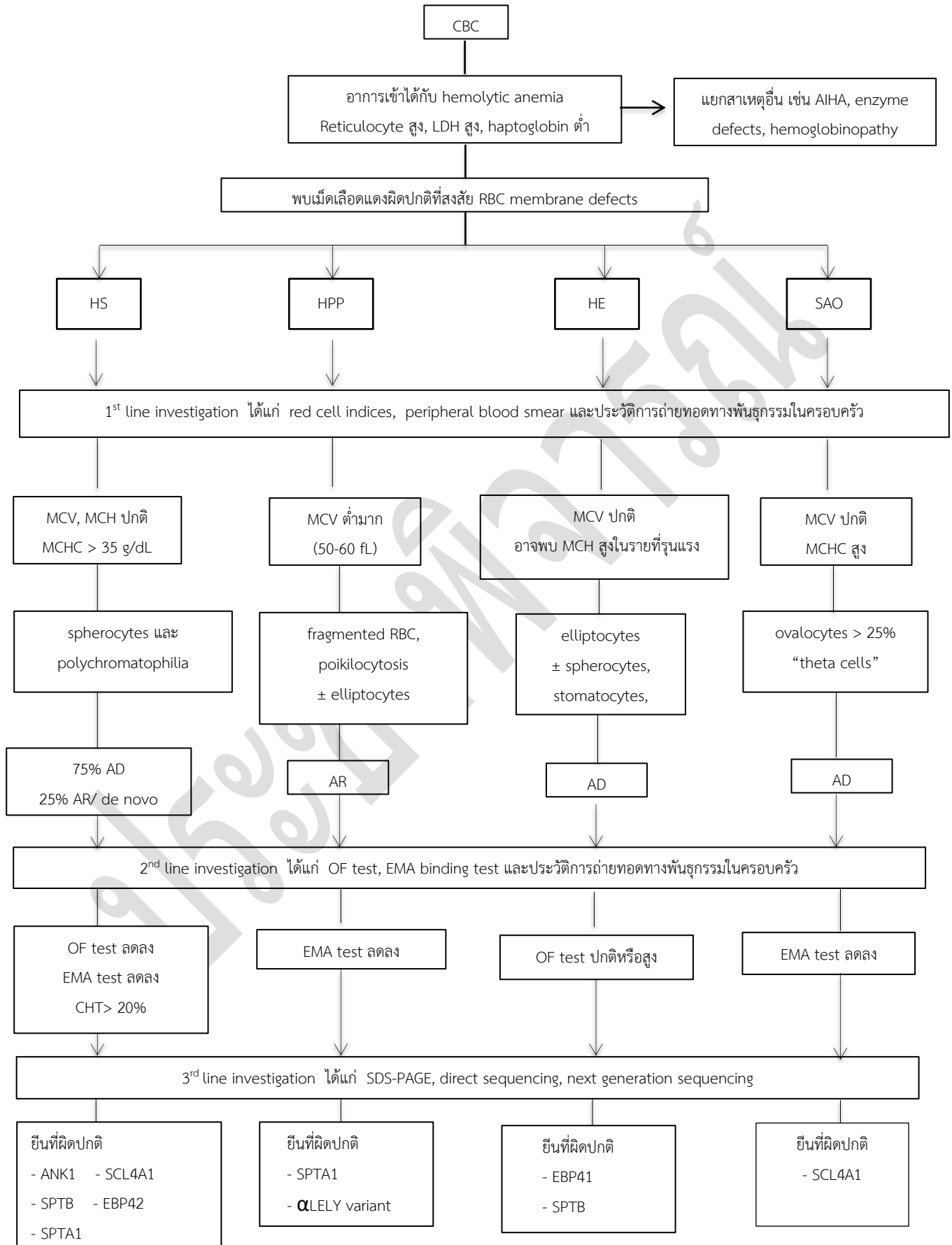
แนวทางการพิจารณาเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่สงสัยโรคเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติสรุปไว้ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 1 โรคเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติจำแนกตามยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้อง

ชื่อโรค (ชื่อย่อ)	ตำแหน่งยีน	โปรตีน	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม
Hereditary spherocytosis type 1 (HS1)	<i>ANK1</i> 8p11.21	Ankyrin-1	AD
Hereditary spherocytosis type 2 (HS2)	<i>SPTB</i> 14q23.3	Beta-spectrin chain, erythrocytic	AD
Hereditary spherocytosis type 3 (HS3)	<i>SPTA1</i> 1q23.1	Alpha-spectrin chain, erythrocytic 1	AR
Hereditary spherocytosis type 4 (HS4)	<i>SLC4A1</i> 17q21.31	Band 3 anion transport protein	AD
Hereditary spherocytosis type 5 (HS5)	<i>EPB42</i> 15q15.2	Erythrocyte membrane protein band 4.2	AR
Hereditary elliptocytosis 1 (HE1)	<i>EPB41</i> 1p35.3	Protein band 4.1	AD
Hereditary elliptocytosis 2 (HE2)	<i>SPTA1</i> 1q23.1	Alpha-spectrin chain, erythrocytic 1	AD
Hereditary elliptocytosis 3 (HE3)	<i>SPTB</i> 14q23.3	Beta-spectrin chain, erythrocytic	AD

Hereditary Pyropoikilocytosis (HPP)	<i>SPTA1</i> 1q23.1	Alpha-spectrin chain, erythrocytic 1	AR
Southeast Asian Ovalocytosis (SAO)	<i>SLC4A1</i> 17q21.31	Band 3 anion transport protein	AD
Overhydrated hereditary stomatocytosis (OHS)	<i>RHAG</i> 6p12.3	Ammonium transporter Rh type A	AD
Dehydrated hereditary stomatocytosis (DHS1)	<i>PIEZO1</i> 16q24.3	Piezo-type mechanosensitive ion channel	AD
Dehydrated hereditary stomatocytosis 2 (DHS2)	<i>KCNN4</i> 19q13.31	Intermediate conductance calcium-activated potassium channel protein	AD
Familial pseudohyperkalemia (FP)	<i>ABCB6</i> 2q35-q36	ATP-binding cassette sub-family B member 6	AD
Cryohydrocytosis (CHC)	<i>SLC4A1</i> 17q21.31	Band 3 anion transport protein	AD

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่สงสัยโรคเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 10)



Hereditary spherocytosis (HS)

พบได้ในประชากรทั่วโลก โดยพบบ่อยที่สุดในประชากรอเมริกันเหนือพบประมาณ 1 รายต่อประชากร 2,000 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 75 เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบบ autosomal dominant และร้อยละ 25 เกิดจากการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive หรือการกลายพันธุ์ใหม่ (de novo mutation)

โรค HS เกิดจากความผิดปกติของการเชื่อมต่อของโปรตีนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงในแนวตั้ง เช่น ankyrin, spectrin, band3 และ protein 4.2 โดยพบความผิดปกติที่เกิดจากยีน *ANK1* บ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 50 รองลงมาคือความผิดปกติของยีน *SPTB* พบร้อยละ 20 และความผิดปกติของยีน *SLC4A1* พบร้อยละ 15-20 การเชื่อมต่อของโปรตีนที่ผิดปกติไปจะทำให้ชั้นฟอสโฟลิปิดหลุดออกจากเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็น lipid vesicles และทำให้พื้นที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ลดลง เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างกลมและขนาดเล็กลงทำให้ยึดหยุ่นได้น้อยลงทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย และถูกเก็บกินเมื่อผ่านหลอดเลือดฝอยขนาดเล็กที่ม้าม⁽¹²⁾

อาการแสดงของโรค HS มีได้หลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการทางคลินิก สเมียร์เลือดพบ spherocytes เพียงเล็กน้อยไปจนถึงอาการรุนแรงมาก มีภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย ตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามโต มีนิ่วในถุงน้ำดี พบ spherocytes ปริมาณมาก ซึ่งต้องรักษาด้วยการให้เลือดเป็นประจำหรือการตัดม้าม หรือในทารกที่มีอาการรุนแรงมาก อาจพบภาวะซีดรุนแรงตั้งแต่อยู่ในครรภ์ จนทำให้เกิดภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำ (hydrops fetalis) ได้ ความหลากหลายของอาการทางคลินิกของโรค HS จำแนกได้ดังตารางที่ 2

การวินิจฉัยโรค (ตามคำแนะนำของ British committee for standards in hematology)

- การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายใหม่ หากผู้ป่วยมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค มีอาการแสดงทางคลินิกของ hemolytic anemia ชัดเจน ม้ามโต พบ spherocytes และ hyperdense cells ในสเมียร์เลือด มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้ เช่น พบ MCHC ที่สูงกว่า 35 g/dL และพบ reticulocyte สูง สามารถให้การวินิจฉัยโรค HS ได้โดยไม่ต้องส่งตรวจเพิ่มเติม⁽¹³⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I)
- ในกรณีที่การวินิจฉัยไม่แน่ชัด เช่น ตรวจพบ spherocytes แต่ไม่มีประวัติครอบครัวหรืออาการทางคลินิกไม่ชัดเจน แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองด้วย EMA binding test ถ้าไม่สามารถตรวจได้ สามารถเริ่มต้นคัดกรองด้วยการตรวจ OFT (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I) และอาจพิจารณาตรวจคัดกรองในครอบครัวด้วย
- หากการคัดกรองยังได้ผลไม่แน่ชัดแนะนำให้ตรวจยืนยันด้วยการวิเคราะห์ปริมาณโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงด้วยการตรวจ SDS-PAGE โดยเฉพาะในรายที่อาการทางคลินิกรุนแรงกว่าผลสเมียร์เลือด

การรักษาโรค HS

- โดยทั่วไปเป็นการรักษาแบบประคับประคอง โดยให้รับประทานกรดโฟลิก (folic acid) ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดปานกลางถึงรุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง (mild HS) ไม่จำเป็นต้องรับประทานกรดโฟลิก ควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น นิ่วในถุงน้ำดี เม็ดแดงแตกเฉียบพลัน (acute hemolytic crisis) ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) ม้ามโต ภาวะ hypersplenism ในรายที่มีอาการรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ มีการเจริญเติบโตผิดปกติ หรือม้ามโตมากจนมีภาวะ hypersplenism อาจพิจารณารักษาด้วยการตัดม้ามเนื่องจากโรคนี้ตอบสนองดีต่อการตัดม้ามและทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุที่นานขึ้น (คุณภาพหลักฐานประเภท B คำแนะนำ I) ทั้งนี้ควรรอให้ผู้ป่วยอายุมากกว่า 5 ปี (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I) เพื่อลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ และควรให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* และ *Hemophilus Influenza* type B ก่อนการตัดม้าม รวมถึงให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อภายหลังการตัดม้ามด้วย⁽¹³⁾

- แนะนำให้ทำการตัดม้ามผ่านการส่องกล้องหากอยู่ในสถานที่ที่สามารถทำได้ (คุณภาพหลักฐานประเภท B คำแนะนำ I) และหากผู้ป่วยมีนิวในถุงน้ำดีที่มีอาการแนะนำให้ผ่าตัดเอาถุงน้ำดีออกไปพร้อมกัน แต่หากไม่มีอาการให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I)
- ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเอาถุงน้ำดีออกเนื่องจากเป็นนิ่ว ไม่ควรผ่าตัดเอาม้ามออกไปพร้อมกันหากไม่จำเป็นเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อภายหลังการตัดม้าม (คุณภาพหลักฐานประเภท D คำแนะนำ I)

ตารางที่ 2 การจำแนกความรุนแรงของโรค hereditary spherocytosis⁽¹⁴⁾

ลักษณะทางคลินิก	Mild	Moderate	Moderately severe	Severe
Hb (g/dL)	ปกติ	>8	6-8	<6
Reticulocytes (%)	<6	6-10	>10	>10
Bilirubin (mg/dL)	1.7-3.4	>3.4	3.4-5.1	>5.1
PBS	พบ spherocytes น้อย	พบ spherocytes มาก	พบ spherocytes มาก	พบ microspherocytes และ pokilocytosis
OF (fresh blood)	normal/slightly increased	increased	increased	increased
OF (incubated)	increased	increased	increased	increased
การตัดม้าม	ไม่จำเป็น	ไม่จำเป็น	จำเป็น รอได้ถึงช่วงก่อนวัยรุ่น	จำเป็น ควรรอถึงอายุ > 5 ปี
การได้รับเลือด	0-1	0-2	>2	Regularly
โปรตีนที่ขาดไปเมื่อตรวจ SDS-PAGE	ปกติ	spectrin, ankyrin+spectrin, band 3, protein 4.2	spectrin, ankyrin+spectrin, band 3	spectrin, ankyrin+spectrin, band 3
ถ่ายทอดทางพันธุกรรม	AD	AD, de novo mutation	AD, de novo mutation	AR

Hereditary elliptocytosis (HE) and Hereditary pyropoikilocytosis (HPP)

พบได้ทั่วโลกประมาณ 3-5 รายต่อประชากร 10,000 ราย และพบได้บ่อยในประเทศที่มีการระบาดของโรคมาเลเรีย เช่นเดียวกับความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงชนิดอื่นๆ เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ยกเว้น HPP ซึ่งเป็นโรคที่มีอาการรุนแรงเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

โรค HE และ HPP เกิดจากความผิดปกติของการเชื่อมต่อของโปรตีน โครงข่ายในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงใน แนวนอน ทำให้สูญเสียความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น spectrin dimer-dimer interaction หรือ spectrin-actin-protein 4.1R junctional complex โดยยีนที่มีความผิดปกติ ได้แก่ *SPTA1*, *SPTB* หรือ *EPB41*⁽¹⁰⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1

อาการและอาการแสดง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ (asymptomatic) ไม่มีภาวะซีด ม้ามไม่โต ไม่มีเม็ดเลือดแดงแตกง่าย และปริมาณ reticulocytes ปกติซึ่งวินิจฉัยได้ โดยการตรวจสเมียร์เลือดพบ elliptocytes เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็น common HE ซึ่งเกิดจากความผิดปกติ protein 4.1 จะทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างยาวรี (elongated elliptocytes)⁽¹⁴⁾ ในรายมีอาการรุนแรงปานกลางจะมีภาวะซีดแต่ไม่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ และปริมาณ reticulocytes สูงขึ้นโดยเฉพาะเมื่อมีเม็ดเลือดแดงแตก ตรวจสเมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติชนิดอื่นๆ เช่น red cell fragmentation, poikilocytosis หรือ budding red blood cell

ทารกแรกเกิดที่เป็นโรค HE อาจมีภาวะตัวเหลืองแรกเกิด ซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (common HE with transient neonatal poikilocytosis) ซึ่งอาจซีดปานกลางถึงรุนแรงจนระดับฮีโมโกลบินลดลงถึง 6-10 g/dL ตรวจสเมียร์เลือดพบ poikilocytosis หรือ red cell fragmentation โดยอาการจะเป็นอยู่ชั่วคราวและค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อเด็กอายุ 4 เดือน ถึง 1 ปี ซึ่งอธิบายได้จากทารกแรกเกิดจะมีระดับของ hemoglobin F สูงทำให้ มีระดับของ 2,3 DPG ในเซลล์เพิ่มทำให้การเชื่อมต่อบริเวณ spectrin-actin-protein 4.1R junctional complex ไม่เสถียรและเกิดความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงมากขึ้น เมื่ออาการดีขึ้นผู้ป่วยจะมีอาการซีดเพียงเล็กน้อย

HPP เป็นโรคในกลุ่มของ HE ที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด homozygous HE หรือ compound heterozygous HE ซึ่งมียีนผิดปกติทั้งสองอัลลีล ผู้ป่วยจะมีอาการซีดรุนแรง และต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ตรวจสเมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติจำนวนมาก เช่น poikilocytosis, red cell fragmentation, budding red blood cell, microspherocytes และมีค่า MCV ที่ต่ำมาก (50-60 fL) โดยอาจไม่พบ elliptocytes หรือพบเพียงเล็กน้อย⁽¹⁵⁾

การวินิจฉัย ใน common HE วินิจฉัยได้โดยการตรวจสเมียร์เลือดพบ elliptocytes มากกว่าร้อยละ 30 โดยที่ปริมาณของ elliptocytes ที่ตรวจพบไม่ขึ้นกับความรุนแรงของภาวะซีด สำหรับใน HPP ตรวจสเมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เช่น poikilocytosis และ microspherocytes จำนวนมาก

การรักษา ผู้ป่วยโรค HE ส่วนใหญ่ซึ่งไม่มีอาการทางคลินิกไม่จำเป็นต้องรักษา แต่ในรายที่มีอาการรุนแรง หรือผู้ป่วยที่เป็นโรค HPP ใช้การรักษาด้วยการให้เลือด การตัดม้ามโดยมีการประเมินความรุนแรงของอาการและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนเช่นเดียวกับโรค HS

Southeast Asian Ovalocytosis (SAO)

พบได้บ่อยในประเทศแถบหมู่เกาะเมลาเนียเซียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีการระบาดของโรคมาเลเรีย เช่น มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ อินโดนีเซียและตอนใต้ของประเทศไทย โดยมีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 5-25⁽¹⁶⁾ ภาวะ SAO เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน *SLC4A1* หรือ *AE1* ที่ทำให้เกิดการขาดหายของเบสไป 27 ตำแหน่งซึ่งทำให้โปรตีน band 3 ที่

สร้างได้ขาดกรดอะมิโนไป 9 ตัว ทำให้โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเปลี่ยนรูปไป และมีความแข็งตัวมากกว่าปกติ (increased rigidity)⁽¹⁷⁾ ซึ่งมีประโยชน์ในการป้องกันไม่ให้เชื้อมาเลเรียจะเข้าไปในเม็ดเลือดแดง⁽¹⁸⁾

การวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่เป็นโรค SAO ชนิด heterozygote สามารถทำได้ง่าย ๆ โดยอาศัยการดูสเมียร์เลือดซึ่งจะพบเม็ดเลือดที่มีรูปไข่ (ovalocytes) มากกว่าร้อยละ 50 และอาจพบเม็ดเลือดแดงที่มี central ridge ลักษณะคล้ายรูปปาก (stomatocytes) หรือ พบ double central ridge ที่ทำให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะคล้ายตัวอักษรกรีก “ θ ” ที่เรียกว่า “theta cell”

โรค SAO มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน *SLC4A1* เพียงข้างเดียว (heterozygote) จึงทำให้เกิดโรค SAO⁽¹⁹⁾ โดยทารกแรกเกิดที่เป็นโรคนี้นี้จะมีภาวะโลหิตจางและตัวเหลืองได้ โดยพบ severe hyperbilirubinemia ได้ประมาณร้อยละ 7⁽²⁰⁾ ภาวะชืดจะค่อย ๆ ดีขึ้นเมื่อเด็กอายุมากขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการชืดภายหลังอายุ 3 ปี⁽²¹⁾ ในขณะที่ผู้ใหญ่ที่เป็นโรค SAO ชนิด heterozygote ส่วนใหญ่ไม่มีภาวะโลหิตจาง หรืออาจมีการแตกของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นกว่าปกติ โดยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่มีรายงานผู้ป่วยโรค SAO ร่วมกับพหุอวัยวะล้มเหลวชนิดเบต้าทำให้เกิดอาการชืดจากเม็ดเลือดแดงแตกและเป็นนิ่วในถุงน้ำดีได้ จึงแนะนำให้เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ส่วนทารกที่เป็นโรค SAO ชนิด homozygote ซึ่งมีความผิดปกติของยีนดังกล่าวทั้งสองข้าง ส่วนใหญ่เสียชีวิตในครรภ์ทั้งหมด⁽²²⁾ ปัจจุบันมีรายงานทารกแรกเกิดที่รอดชีวิตจากการได้รับเลือดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (intrauterine transfusion) พบว่าทารกกลุ่มนี้จะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติรุนแรงตั้งแต่แรกเกิด (severe dyserythropoietic anemia) ที่ต้องรักษาด้วยการให้เลือดไปตลอดชีวิตร่วมกับมีโรค distal renal tubular acidosis (dRTA) ร่วมด้วย⁽²³⁾

ผู้ป่วยโรค SAO ควรได้รับการติดตามการเจริญเติบโต เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติจากภาวะ compound heterozygote โดยพบการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิด SAO ร่วมกับความผิดปกติชนิดอื่นของยีน *SLC4A1* โดยยีน *SLC4A1* ควบคุมการแสดงออกของโปรตีน band 3 หรือ anion exchanger 1 ที่ไตด้วย ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการแลกเปลี่ยน anions, Cl และ HCO_3 ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ distal renal tubular acidosis ร่วมด้วยซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยการแก้ไขภาวะกรดในเลือด และอาจต้องได้รับเลือดเพื่อแก้ไขการเจริญเติบโตที่ผิดปกติหากมีอาการชืดรุนแรง ซึ่งมีรายงานผู้ป่วยทั้งในประเทศไทยและมาเลเซีย⁽²⁴⁻²⁶⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112:3939-47.
2. Lux SE. Red cell membrane. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsberg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2015:455-514.
3. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2007;21:1-20.
4. Lux IV SE. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016;127:187-99.
5. Badens C, Guizouran H. Advance in understanding the pathogenesis of the red cell volume disorders. *Br J Hematol*. 2016;174:674-85.

6. King MJ, Garcon L, Hoyer JD, Iolascon A, Picard V, Stewart G, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:304-25.
7. King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the diagnosis membrane cytoskeleton-associated haemolytic anemia. *Br J Haematol*. 2000;111:924-33.
8. Tachavanich K, Tanphaichitr V, Utto W, Viprakasit V. Rapid flow cytometric test using eosin-5-maleimide for diagnosis of red blood cell membrane disorders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40:570-5.
9. Streichman S, Gescheidt Y. Cryohemolysis for the detection of hereditary spherocytosis: correlation studies with osmotic fragility and autohemolysis. *Am J Hematol*. 1998;58:206-12.
10. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016;101:1284-94.
11. Songdej D, Surapolchai P, Komwilaisak P, Sripornsawan P, Lauhasurayotin S, Teawtrakul N, et al. Molecular characteristics of hereditary red blood cell membrane disorders in Thailand: a multi-center registry. *Ann Hematol*. 2024;103:385-93.
12. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-26.
13. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol*. 2012;156:37-49.
14. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev*. 2013;27:167-78.
15. Niss O, Chonat S, Dgaonkar N, Almansoori MO, Kerr K, Rogers ZR. Genotype-phenotype correlations in hereditary elliptocytosis and hereditary pyropikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;61:4-9.
16. Paquette AM, Harahap A, Laosombat V, et al. The evolutionary origins of Southeast Asian Ovalocytosis. *Infect Genet Evol*. 2015; 34:153-59.
17. Jarolim P, Palek J, Amato D, et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian Ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:1022-26.
18. Genton B, al-Yaman F, Mgone CS, et al. Ovalocytosis and cerebral malaria. *Nature*. 1995; 378(6557): 1056-60.
19. Liu SC, Zhai S, Palek J, et al. Molecular defect of the band 3 protein in southeast Asian ovalocytosis. *N Engl J Med*. 1990; 323:1530-8.
20. Laosombat V, Dissaneevate S, Wongchanchailert M, Satayasevana B. Neonatal anemia associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Int J Hematol*. 2005;82:201-5.
21. Laosombat V, Viprakasit V, Dissaneevate S, Leetanaporn R, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, et al. Natural history of Southeast Asian ovalocytosis during the first 3 years of life. *Blood Cell Mol Dis*. 2010;45:29-32.

22. Liu SC, Jarolim P, Rubin HL, et al. The homozygous state for the band 3 protein mutation in Southeast Asian Ovalocytosis may be lethal. *Blood*. 1994;84:3590-1.
23. Picard V, Proust A, Eveillard M, et al. Homozygous Southeast Asian Ovalocytosis is a severe dyserythropoietic anemia associated with distal renal tubular acidosis. *Blood* 2014;123:1963-5.
24. Tanpahichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, Shayakul C, Brugnara C, Takao M, et al. Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss of function is rescued by glycophorin A. *J Clin Invest*. 1998;102:2173-9.
25. Vasuvattakul S, Yenchitsomanus PT, Vachvanichsanong P, Thuwajit P, Kaitwatcharachai C, Loasombat V, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int*. 1999;56:1674-82.
26. Yusoff NM, Van Rostenberghe H, Shirakawa T, Nishiyama K, Amin N, Darus Z, et al. High prevalence of Southeast Asian ovalocytosis in Malays with distal renal tubular acidosis. *J Hum Genet*. 2003;48:650-3.

พระยาพิชัยดาบหัก

บทที่ 8

Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA)

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) เป็นภาวะที่เกิดจากการที่ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดี (antibody, Ab) ต่อแอนติเจน (antigen, Ag) บนผิวเม็ดเลือดแดงของตัวเอง ก่อให้เกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงอายุสั้นลง ถ้าเกิดมีการทำลายของเม็ดเลือดแดงมากกว่าการสร้างเม็ดเลือดแดงของไขกระดูก จะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีด ซึ่งเมื่อทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า direct Coombs' test (DAT) ให้ผลบวกโดยพบเป็นอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin, Ig) ชนิด IgG หรือ IgM และ/หรือกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement) ชนิด C3b บนผิวของเม็ดเลือดแดง อีกทั้งจะต้องไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดง^(1, 2)

อุบัติการณ์

โรคนี้เป็นโรคที่พบน้อย โดยพบเฉลี่ยปีละประมาณ 1-3 ต่อประชากรแสนคน⁽³⁾ สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ และพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น สำหรับผู้ป่วยเด็กมักเกิดตามหลังการติดเชื้อภายในเวลา 2-3 สัปดาห์ สำหรับผู้ใหญ่อาจเกิดจากการติดเชื้อ มะเร็งเม็ดเลือดขาว โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune diseases) และยาต่างๆ

การแบ่งชนิดของ AIHA

การแบ่งชนิดของ AIHA สามารถแบ่งได้หลายแบบ ดังนี้

1. แบ่งตามสาเหตุของการเกิด AIHA โดยแบ่งออกเป็น primary หรือ idiopathic AIHA คือ ภาวะ AIHA ที่ไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย และ secondary AIHA คือ ภาวะ AIHA ที่เกิดร่วมกับกลุ่มโรคอื่นๆ เช่น autoimmune diseases (ร้อยละ 20), lymphoproliferative disorders (ร้อยละ 20), infections, malignancies และยาบางชนิด⁽⁴⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุการเกิด AIHA⁽⁵⁾

ชนิดของ AIHA	โรค/ภาวะที่ทำให้เกิด
Warm AIHA	Primary
	Secondary - Malignancies: chronic lymphoblastic leukemia, lymphoma, solid tumors - Infections: HIV, hepatitis C, CMV, VZV, pneumococcus, Leishmaniasis, tuberculosis - Immunologic disorders: connective tissue disorders (systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, scleroderma), ulcerative colitis, sarcoidosis, post

	transplantation, immune deficiency syndromes (eg. common variable immunodeficiency, CVID)
Cold AIHA	Primary (Cold agglutination disease) Secondary (Cold agglutinin syndrome) - Malignancies: chronic lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, solid tumors - Infections: mycoplasma, infectious mononucleosis - Autoimmune diseases - Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Paroxysmal cold hemoglobinuria	Primary Secondary - Infections: adenovirus, influenza A, syphilis, CMV, EBV, VZV, measles, mumps, mycoplasma

2. แบ่งตามคุณสมบัติของ autoantibody คือ แบ่งตามอุณหภูมิที่แอนติบอดีจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดี โดยแบ่งออกเป็น 3 ชนิด⁽⁶⁾

2.1 Warm-reactive hemolytic anemia

เป็น AIHA ชนิดที่ autoantibodies จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิ 37°C โดยแอนติบอดีส่วนใหญ่ที่ตรวจพบบนผิวเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเป็นชนิด IgG ซึ่งเมื่อเกิด antigen-antibody complex บนผิวเม็ดเลือดแดง ก็จะถูกกำจัดโดยเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ (macrophage) ในระบบ reticuloendothelial (RE) โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ม้าม โดยบริเวณ Fc receptor ของ macrophage จะจับกับ Fc portion ของ IgG จึงเกิด phagocytosis ทำให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างเป็น spherocyte ซึ่งกลไกนี้จัดเป็นกระบวนการ extravascular hemolysis นอกจากนี้อาจพบ แอนติบอดีชนิด IgM หรือ IgA ซึ่งจะมีการกระตุ้นผ่าน complement system ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) ในผู้ป่วยเด็กพบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่พบได้ประมาณร้อยละ 70-80^(7, 8) ในผู้ใหญ่มักเป็น secondary AIHA โดยมักสัมพันธ์กับ lymphoproliferative disorders, chronic lymphoblastic leukemia (CLL) และ lymphoma

2.2 Cold-reactive hemolytic anemia หรือ cold AIHA

เป็น AIHA ชนิดที่ autoantibody จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิต่ำกว่า 37°C ซึ่งส่วนใหญ่จะจับกันได้ดีที่สุดที่อุณหภูมิ 4°C ส่วนใหญ่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่และมักเป็น secondary AIHA โดยมักสัมพันธ์กับ autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders และ lymphoma แต่

ในผู้ป่วยเด็กมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Mycoplasma และไวรัสบางชนิด เช่น CMV, EBV สำหรับ แอนติบอดีชนิดนี้เป็นชนิด IgM ซึ่งพบอยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงและอยู่ในซีรัม เรียกว่า cold agglutinin ซึ่งมีคุณสมบัติทำให้เม็ดเลือดแดงจับเป็นกลุ่ม (agglutinate) ที่อุณหภูมิต่ำ นอกจากนั้น ยังเป็น IgM ที่มีความจำเพาะต่อ I/i antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงซึ่งจะไปกระตุ้น complement system ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกแบบ intravascular hemolysis ส่วนใหญ่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้อ่อนเพลียมากจนต้องได้รับเลือด

2.3 Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) หรือ Donath-Landsteiner hemolytic anemia

พบได้น้อยมากและมักพบในเด็กเท่านั้น อาจเกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุหรือเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัสต่าง ๆ และโรคติดเชื้อซิฟิลิส (syphilis) ซึ่งปัจจุบันพบได้น้อยลง ภาวะนี้เป็น AIHA ที่มี autoantibody ชื่อ Donath-Landsteiner antibody เป็นอิมโนโกลบูลินชนิด IgG ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของหมู่เลือด P บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยจะจับกับแอนติเจนที่อุณหภูมิต่ำ นอกจากนั้นแอนติบอดีดังกล่าวยังมีคุณสมบัติในการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ได้ดีและสมบูรณ์เมื่อเม็ดเลือดแดงไหลในร่างกายส่วนปลาย (peripheral vascular system) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีอุณหภูมิสูงกว่า จึงทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis)

2.4 Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA)

พบได้น้อยมาก โดยมักพบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก มีรายงานยามากกว่า 150 ชนิดที่ก่อให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก และในบางรายมีภาวะช็ตรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งมีกลไกการเกิด 2 แบบ คือ⁽⁹⁾

2.4.1 Drug-induced antibodies เกิดจากยากระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อยา มีทั้งชนิด IgG หรือ IgM แล้วมาจับกันเป็น immune complex บนผิวเม็ดเลือดแดง หรือยาไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีน Rh บนผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก เมื่อทำการตรวจ direct Coombs' test จะให้ผลบวกต่อ IgG หรือ C3d

2.4.2 Non-immunologic protein adsorption (NIPA) เกิดจากยาบางชนิด กระตุ้นทำให้โปรตีนในพลาสมาบางชนิด เช่น fibrinogen, albumin, transferrin จับกับผิวของเม็ดเลือดแดงแบบไม่จำเพาะได้ การตรวจ DAT จะให้ผลบวกได้ทั้ง IgG และ C3d

พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรคนั้น เกิดผ่านกระบวนการหลายระบบในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็น auto-antibody การกระตุ้นผ่านระบบ complement เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage และยังรวมถึง T และ B cell ด้วย⁽¹⁰⁾ ส่วนใหญ่แอนติบอดีใน AIHA เป็น IgG ชนิด warm reacting โดยพบ IgG1 เป็นส่วนใหญ่ มี IgG3 เป็นส่วนน้อย แอนติบอดีเหล่านี้มักมีความจำเพาะกับต่อโปรตีนบนผิวเม็ดเลือดแดง เช่น หมู่เลือด Rh โปรตีน band 3 โปรตีน glycophorin A⁽¹¹⁾ การทำลายเม็ดเลือดเป็นผลมาจากแอนติบอดีบนผิวเม็ดเลือดแดงถูกจับกินโดยฟาโกไซต์ (phagocyte) เช่น macrophage หรือเซลล์ในระบบ reticuloendothelial ผ่านทาง Fc gamma receptor ของเซลล์เหล่านี้ นอกจากนี้แอนติบอดีบางส่วนจะกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่านทาง C3b บนผิวเม็ดเลือดแดง เกิดการจับกับ receptors ที่จำเพาะบน phagocyte

ทั้ง 2 กลไกนี้ทำให้เกิดการจับกินเม็ดเลือดแดงโดย phagocyte (phagocytosis) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ม้าม เกิดเป็น ขบวนการ extravascular hemolysis บางครั้งการกินเม็ดเลือดแดงโดย phagocyte อาจจะไม่สมบูรณ์ (partial phagocytosis) ทำให้เกิด spherocytes ซึ่ง spherocytes จะไปติดอยู่ที่ Billroth's cord ที่ม้าม และอาจถูกกำจัดโดย phagocyte ในภายหลัง ดังนั้น เมื่อตรวจเสมียร์เลือดของผู้ป่วย AIHA จะพบ spherocytes เพิ่มมากขึ้น การทำลายเม็ดเลือดแดงโดยการจับกินเกิดขึ้นนอกหลอดเลือด (extravascular hemolysis) และเป็นกลไกสำคัญของการเกิดโลหิตจาง⁽¹²⁾ ในผู้ป่วย AIHA โดยที่ IgG จับคอมพลีเมนต์ได้ไม่ดีและเซลล์โดยทั่วไปมีระบบป้องกันการกระตุ้นคอมพลีเมนต์บนผิวเซลล์ โอกาสน้อยที่จะเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์อย่างสมบูรณ์จนทำให้เกิด intravascular hemolysis

ภาวะ CAD เกิดจากปฏิกิริยากระตุ้นคอมพลีเมนต์เป็นสำคัญ การจับของ autoantibody ซึ่งเป็นชนิด IgM กับ เม็ดเลือดแดง มักเกิดเมื่อเลือดไหลไปยังบริเวณส่วนปลาย (periphery) ของร่างกาย โดยคุณสมบัติของ IgM จะดึงให้คอมพลีเมนต์ C1 มาจับบนผิวเม็ดเลือดแดง และมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ต่อไป โดยเฉพาะเมื่อเลือดไหลไปสู่ส่วนกลางของร่างกาย ซึ่งเป็นบริเวณที่อุณหภูมิสูงขึ้น โดยทั่วไปการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์จะอยู่ในระดับปานกลางและสิ้นสุดโดยมีชิ้นส่วนของ C3 ได้แก่ C3b และ C3d เม็ดเลือดแดงที่มีชิ้นส่วนของคอมพลีเมนต์ดังกล่าว จะถูกจับกินโดย phagocyte ที่มี receptor จำเพาะ ซึ่งมักเกิดขึ้นที่ตับ แต่บางรายอาจจะมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ที่สมบูรณ์เกิด intravascular hemolysis

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยจะมีอาการของภาวะโลหิตจางอย่างรวดเร็วใน 1-2 สัปดาห์ เช่น ซีดลง อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ เหนื่อยง่าย ใจสั่น หากมีภาวะซีดรุนแรงอาจมีอาการหัวใจวายได้ สำหรับในรายที่มี intravascular hemolysis อาจมีปัสสาวะสีค้ำ

การตรวจร่างกายจะพบ อาการซีด ตาเหลืองตัวเหลือง และม้ามโตได้เล็กน้อย ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดมากอาจมีอาการแสดงของภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure) ร่วมด้วย นอกจากนี้ในรายที่เป็น secondary AIHA จะตรวจพบลักษณะที่บ่งบอกโรคที่เป็นสาเหตุด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) พบว่า ระดับฮีโมโกลบินจะต่ำลง โดยขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค สำหรับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ จำนวนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) จะเพิ่มขึ้น

การตรวจเสมียร์เลือด (peripheral blood smear) พบว่า ในรายที่เป็น warm AIHA จะมี spherocytes เพิ่มขึ้น ส่วนในรายที่เป็น cold type AIHA หรือ warm type ที่มี IgM ร่วมด้วย จะมีเม็ดเลือดแดงมาเกาะกลุ่มกัน (autoagglutination)

การตรวจ direct antiglobulin test (DAT) หรือ direct Coombs' test เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่มีต่อ แอนติเจนที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง ซึ่งจะให้ผลบวกในผู้ป่วย AIHA นอกจากนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังสามารถแยกได้ว่าแอนติบอดีที่มีนั้น เป็น IgG, IgM หรือ C3d ซึ่งจะช่วยบอกว่าผู้ป่วยเป็น AIHA ชนิดไหน เนื่องจาก AIHA แต่ละชนิดมีการรักษาที่แตกต่างกัน สำหรับการตรวจ indirect antiglobulin test (IAT) หรือ indirect Coombs' test เป็นการ

ตรวจหาแอนติบอดีที่ลอยอยู่ในซีรัมที่มีต่อแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง ถ้าให้ผลบวกจะแสดงถึงการมี autoantibody ในซีรัมปริมาณมากที่เหลือจากการจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกว่า ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เช่น การเพิ่มขึ้นของ indirect hyperbilirubinemia, lactate dehydrogenase (LDH), urine urobilinogen และ/หรือ hemoglobinuria ร่วมกับการลดลงของ haptoglobin

นอกจากนี้ ควรสืบหาโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิด secondary AIHA เพื่อที่จะส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและ/หรือ การตรวจทางรังสีเพิ่มเติม ดังตารางที่ 2 (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

ตารางที่ 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมในผู้ป่วย AIHA^(5, 13)

สิ่งที่ควรตรวจในผู้ป่วยทุกราย	สิ่งที่ควรตรวจในผู้ป่วยบางราย
Hemolysis workup - CBC, reticulocyte count, blood smear, bilirubin, LDH, haptoglobin, DAT, urinalysis Search for underlying disease - Anti-HIV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV - Anti-dsDNA, ANA profile - Serum Immunoglobulin and electrophoresis - CT chest, abdomen and pelvis	Bone marrow examination: in CAD, age > 60 yr, possible marrow infiltration, persistent reticulocytopenia Infectious screening: depend on symptoms, travel history and age Cold antibody titer: in DAT positive for C3 Red cell eluate: if suspected DAT-negative AIHA Donath-Landsteiner: if suspected paroxysmal cold hemoglobinuria

การรักษา

วัตถุประสงค์ของการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ในระดับคงที่ ซึ่งเราจะประเมินการรักษาโดยการตรวจระดับฮีโมโกลบินเป็นระยะ ร่วมกับการตรวจปริมาณเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) สำหรับผลการตรวจ DAT นั้นจะยังคงให้ผลบวกได้นาน จึงไม่ใช่วิธีนี้เป็นการตรวจประเมินการตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยที่มีการทำลายของเม็ดเลือดแดงรุนแรง (severe hemolysis) อาจพบว่าระดับของ reticulocyte count ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะ hemolysis

การรักษาของ AIHA แบ่งออกได้เป็น (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment)⁽¹⁴⁾

การให้ยากรดโฟลิก (folic acid) ขนาด 5-10 mg/day จะช่วยป้องกันภาวะขาดโฟเลทที่เอาไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดรุนแรงจนมีอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular

compromise) และ/หรือระบบประสาท จะพิจารณาให้เลือด โดยต้องเป็นเลือดที่มีความไม่เข้ากันน้อยที่สุด (least incompatibility)⁽¹⁵⁾ โดยให้ช้า ๆ ครั้งละประมาณ 5 mL/kg ในอัตราไม่เกิน 2 mL/kg/h และจะต้องสังเกตอาการที่เกิดจากปฏิกิริยา hemolytic transfusion ในบางรายที่มีภาวะ AIHA ที่รุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory) อาจมีภาวะ reticulocyte ต่ำ ซึ่งอาจสามารถใช้ erythropoietic stimulating agent ขนาดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁶⁾ นอกจากนั้นควรให้ผู้ป่วยนอนพักและลดกิจกรรมต่าง ๆ ให้ออกซิเจนในรายที่มีภาวะซีด ต้องให้รักษาโรคหรือปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ประเมินสัญญาณชีพและการทำงานของหัวใจเป็นระยะ ส่วนในรายที่เป็น CAD จะต้องอุ่นเลือดก่อนที่จะให้ผู้ป่วยโดยใช้ blood warmer ถ้าทำได้ และให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอากาศเย็น ทำให้ผู้ป่วยอบอุ่นเพื่อป้องกันไม่ให้เม็ดเลือดแดงแตกเพิ่มขึ้น สำหรับในรายที่มี intravascular hemolysis ควรจะได้รับสารน้ำร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะไตวาย อีกทั้งจะต้องรักษาสาเหตุของ secondary AIHA ด้วย

2. การรักษาเฉพาะเจาะจง (specific treatment)⁽¹⁴⁾

2.1 Corticosteroid ถือเป็นการรักษามาตรฐานชนิดแรก que ผู้ป่วยควรได้รับใน warm type AIHA⁽¹⁷⁾ ยาในกลุ่มนี้จะช่วยลดการสร้างของ autoantibody ลดการจับกันของแอนติเจนกับแอนติบอดี ลด phagocytosis ของ RE system และลดการแสดงออกของ Fc gamma receptor^(18, 19) โดยให้เป็น prednisolone 1-2 mg/kg/day ในผู้ใหญ่⁽⁶⁾ และขนาด 2-4 mg/kg/day ในเด็ก หรือในรายที่มีภาวะซีดรุนแรงอาจให้เป็น pulse methylprednisolone เป็นเวลา 3 วัน แล้วค่อยเปลี่ยนเป็น prednisolone ต่อ โดยประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะเห็นการตอบสนองใน 4-7 วันหลังได้รับยา ผู้ป่วยจะไม่ซีดลงและจะค่อย ๆ มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 1-2 โดยปกติผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 จะเห็นการตอบสนองภายใน 2-3 สัปดาห์⁽⁸⁾ และหลังจากที่ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 10 g/dL หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 g/dL และไม่มีภาวะ reticulocytosis จึงค่อย ๆ ลดขนาดยาช้า ๆ จนหมด ใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน

2.2 Immunosuppressive ช่วยลดการสร้าง immunoglobulin และลดการแสดง Fc receptor ทำให้ phagocytosis ลดลง ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในรายที่เป็น refractory หรือ relapse AIHA

- Immunoglobulin (IVIg) ขนาด 400-500 mg/kg/day เป็นเวลา 5 วัน หรือ 1 g/kg เป็นเวลา 2 วัน โดยขนาดรวมไม่เกิน 2 g/kg ในรายที่มีภาวะซีดรุนแรง⁽²⁰⁾
- Rituximab (monoclonal antibody against CD20) ขนาด 375 mg/m²/dose ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หรือ 100 mg/dose ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ steroid หรือ ไม่สามารถลด steroid ได้ (steroid dependent) ผลการรักษาในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่พบว่าการตอบสนองที่ดี^(21, 22) และยังใช้ในการรักษา CAD⁽²³⁾
- Danazol ขนาด 200 mg วันละ 3-4 ครั้ง ใช้ในรายที่มีปัญหาไม่สามารถลดยา steroid ได้⁽⁸⁾ ผลการตอบสนองต่อยาก่อนข้างดี⁽²⁴⁾

2.3 Splenectomy จะลดตัวทำลายเม็ดเลือดแดง ใช้ในรายที่เป็น warm type AIHA ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อ steroid โดยผู้ป่วยมีการตอบสนองถึงร้อยละ 60-70^(25, 26) สำหรับในผู้ป่วยเด็กควรทำหลัง

อายุ 5-7 ปี และควรฉีดวัคซีนเพื่อป้องกัน encapsulated bacteria อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนทำการตัดม้าม

2.4 ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการตัดม้าม หรือในรายที่ไม่สามารถตัดม้ามได้ เช่น cyclosporin ขนาด 2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง⁽²⁷⁾, mycophenolate mofetil (MMF) ขนาด 500-1000 mg วันละ 2 ครั้ง^(27, 28), azathioprine ขนาด 2-4 mg/kg วันละครั้ง^(27, 29), cyclophosphamide (low dose) ขนาด 1-2 mg/kg รับประทาน วันละครั้ง^(27, 29) หรือ cyclophosphamide (high dose) 50 mg/kg IV วันละครั้ง เป็นเวลา 1-4 วัน⁽³⁰⁾

2.5 Plasmapheresis ช่วยในการกำจัด IgM ออกจากกระแสเลือด ซึ่งจะเห็นผลดีใน CAD

สำหรับ CAD นั้นมักจะดีขึ้นหลังจากที่ให้การรักษาแบบประคับประคอง ยกเว้นในรายที่มีอาการซีดรุนแรงหรือมีอาการของ cold-induced เช่น acrocyanosis และ Raynaud phenomenon จำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ นอกจากนั้นจะต้องรักษาโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hill QA, Hill A, Berensten S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019;3:1897-906.
2. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011;4:607-18.
3. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29:1-9.
4. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120:136-51.
5. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger J.D., Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;176:395-411.
6. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99:1547-54.
7. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96:655-63.
8. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne.* 2002;23:901-9.
9. Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology American Red Cross.* 2014;30:44-54.

10. Barros MM, Blachman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunology and the treatment. *Transfus Med Rev.* 2010;24:195-210.
11. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, Passador ST, Rosenfeld SI. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warmreacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest.* 1993;91:1672-80.
12. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):e97-e104.
13. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendation from Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Trans.* 2017;15:259-67.
14. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2017;129:2971-9.
15. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010;116:1831-8.
16. Arbach O, Funck R, Salama A. Erythropoietin may improve anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother.* 2012;39:221-3.
17. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011;118:4036-40.
18. Rosse WF. Quantitative immunology of immune hemolytic anemia: II. The relationship of cell-bound antibody to hemolysis and the effect of treatment. *J Clin Invest.* 1971;50:734-43.
19. Fries LF, Brickman CM, Frank MM. Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. *J Immunol.* 1983;131:1240-5.
20. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44:273-42.
21. Quartier P, Brethon B, Phillippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anemia with rituximab. *Lancet.* 2001;358:1511-3.
22. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol.* 2009;84:153-7.

23. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:253-60.
24. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol*. 1993;83:343-5.
25. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *Am J Surg*. 2012;204:1014-9.
26. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol*. 1999;61:98-102.
27. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124:2930-6.
28. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol*. 2002;117:712-5.
29. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: new insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014;89:E150-5.
30. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2002;100:704-6.

พระยาพิชัยดาบหัก

บทที่ 9

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

โรค Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) เป็นโรคที่เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดซึ่งพบได้ไม่บ่อย มีอุบัติการณ์ประมาณ 1-1.5 ต่อประชากรล้านคนทั่วโลก⁽¹⁾ พยาธิกำเนิดของโรค PNH เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน phosphatidylinositol glycan A (PIGA) ส่งผลให้มีการลดลง หรือการหายไปของการแสดงออกของ glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors ที่ผิวเม็ดเลือด และการสูญเสียโปรตีนที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ CD 55 (complement decay-accelerating factor, DAF) , CD 59 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL) ซึ่งเป็นส่วนประกอบในการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement) เม็ดเลือดแดงที่ขาดโปรตีนเหล่านี้จะถูกทำลายโดยกระบวนการ complement-mediated intravascular hemolysis⁽²⁾ ส่วนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ของผู้ป่วย PNH ก็พบความผิดปกติเช่นกัน⁽³⁾ ผู้มีการกลายพันธุ์ของ ยีน PIGA จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และโรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) และโรค myelodysplastic syndrome⁽⁴⁾

ผู้ป่วย PNH ในช่วงก่อนเริ่มมีการรักษาด้วย complement inhibitors มีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 68.4⁽⁵⁾ หนึ่งในสามของผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังการวินิจฉัย⁽⁶⁾ ส่วนหนึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดต่อเนื่องและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วย PNH⁽⁷⁾

การวินิจฉัย

ผู้ป่วย PNH มีอาการแสดงที่หลากหลาย ซึ่งจำแนกตามอาการแสดงโดย The International PNH Interest Group ได้สามกลุ่มดังนี้⁽⁸⁾

1. Classical PNH ผู้ป่วย PNH ที่มีภาวะ hemolysis หรือ thrombosis มักมี PNH clone size มากกว่า ร้อยละ 50
2. PNH in the context of other primary bone marrow disorder ได้แก่ ผู้ป่วย aplastic anemia หรือ myelodysplastic syndrome
3. Subclinical PNH ผู้ป่วยที่มี PNH clone size น้อยกว่าร้อยละ 20 และไม่มีอาการหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ถึงภาวะ hemolysis หรือ thrombosis

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค PNH

- ผู้ป่วยโรค ไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia)
- ผู้ป่วยโรค myelodysplastic syndrome
- ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกและ DAT-negative
- ผู้ป่วยที่มี hemoglobinuria

- ผู้ป่วยอายุน้อยซึ่งมีลิ้มเลือดอุดตัน หรือ มีลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง หรือหลอดเลือดดำ ที่ไม่ทราบสาเหตุ
- ผู้ป่วยซึ่งตรวจพบเม็ดเลือดดำไม่ทราบสาเหตุ

แนวทางการซักประวัติผู้ป่วยที่สงสัยโรค PNH

1. ประวัติที่เกี่ยวข้องกับภาวะ hemolysis และลักษณะปัสสาวะที่พบ Hemoglobinuria
2. ประวัติการเกิดลิ้มเลือดอุดตันและการรักษาที่ได้รับ
3. ประวัติอาการอ่อนเพลีย
4. ประวัติการได้รับเลือด
5. ประวัติอาการปวดท้อง อาการกลืนลำบาก (esophageal spasm) ประวัติ erectile dysfunction
6. ประวัติการติดเชื้อและการรับวัคซีน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย

1. CBC and peripheral blood smear
2. Reticulocyte count
3. Bone marrow aspiration สำหรับผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดดำไม่ทราบสาเหตุ
4. Bone marrow biopsy สำหรับผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดดำไม่ทราบสาเหตุ
5. Bone marrow cytogenetics สำหรับผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดดำไม่ทราบสาเหตุ
6. Direct antiglobulin test
7. PT, PTT, d-dimer, fibrinogen
8. serum ferritin
9. serum LDH
10. LFT

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ควรทำ

1. flow cytometry จากเลือด (อย่างน้อยจาก RBC และ WBC) สำหรับ CD55 และ CD 59⁽⁹⁾ หรือเลือกตรวจเฉพาะ CD 59 กรณีต้องส่งตรวจเพียงอย่างเดียว
2. ไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ hepatitis B, hepatitis C, HIV
3. serum Vitamin B12, folate
4. erythropoietin level

แนวทางการรักษา

การรักษา PNH ประกอบด้วยการรักษาประคับประคองและการรักษาจำเพาะด้วยการยับยั้ง complement (complement inhibitor)

การรักษาประคับประคอง

การรักษาประคับประคองประกอบด้วย การให้เลือดและเกล็ดเลือด การให้ folic acid การให้ธาตุเหล็กเสริม และการให้ anticoagulants สำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

การให้ corticosteroids อาจพิจารณาให้เพื่อลดการเกิดเม็ดเลือดแดงแตกรุนแรงในระยะสั้น เนื่องจากไม่มีข้อมูลจาก randomized controlled trial ในการรักษาจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดสูงและติดตามเฝ้าระวังผลข้างเคียงของการใช้ยา⁽¹⁰⁾

ไม่แนะนำให้ใช้ corticosteroids สำหรับการรักษา PNH ในระยะยาว (คุณภาพของหลักฐาน C น้ำหนักคำแนะนำ I)

การรักษาจำเพาะ

ได้แก่ การรักษาด้วยยาในกลุ่ม complement inhibitors ปัจจุบัน มียาที่ได้รับการอนุมัติใช้ในการรักษาโรค PNH จากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ตามลำดับดังนี้

1. Eculizumab

เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม complement inhibitor กลไกการออกฤทธิ์ของยา eculizumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody จับกับ C5 ใน terminal complement pathway ทำให้ไม่ถูกสลายโดย C5 convertase เพื่อยับยั้งการสร้าง membrane attack complex (MAC) ซึ่งทำให้เกิด intravascular hemolysis

การใช้ยา eculizumab ในผู้ป่วยโรค PNH ช่วยลดการเกิด hemolysis ลดการให้เลือด (transfusion dependency)^(11, 12, 13) ลดอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis rate)⁽¹⁴⁾ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival)⁽¹⁵⁾

ผลการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย PNH ที่ได้รับเลือดประจำ (transfusion dependent) การให้ยา eculizumab เทียบกับ ยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยทั้งหมด 87 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา eculizumab มีค่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นและไม่ต้องได้รับเลือดร้อยละ 49 เทียบกับร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p < 0.001$) และมีการลดลงของ intravascular hemolysis ต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา eculizumab⁽¹¹⁾ ส่วนในผู้ป่วย PNH ที่ได้รับเลือดประจำหรือเป็นครั้งคราว หรือมีภาวะเม็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ผลการศึกษาระยะที่ 3 ติดตามที่ 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 51 มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินและไม่ต้องรับเลือด และการ

เกิด hemolysis ลดลงร้อยละ 87 โดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของ serum LDH ในผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab⁽¹²⁾

การบริหารยา ให้เริ่มที่ขนาดยา 600 mg IV สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วเพิ่มขนาดยาเป็น 900 mg IV ในสัปดาห์ที่ 5 และให้ยาขนาด 900 mg IV ต่อเนื่องทุก 2 สัปดาห์

ผลข้างเคียงที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา eculizumab คือความเสี่ยงการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีน meningococcal vaccine ทั้งชนิด 4 สายพันธุ์และ serogroup B อาจพิจารณาให้ยา ciprofloxacin เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มยา eculizumab และอาจพิจารณาให้ penicillin V ต่อเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระยะยาว⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

การเกิด breakthrough hemolysis อาจเกิดระหว่างการรักษาด้วยยา eculizumab เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของ complement ที่ไม่สมบูรณ์ หรือถูกกระตุ้นด้วยการติดเชื้อ เป็นต้น ซึ่งภาวะ breakthrough hemolysis อันเกิดจากปัจจัยกระตุ้นชั่วคราว ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา หากยังมี breakthrough hemolysis อย่างต่อเนื่อง อาจพิจารณา เพิ่มขนาดยา หรือ ลดช่วงเวลาของการให้ยาขนาดถัดไป^(10, 19)

แนะนำการใช้ยา eculizumab ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ PNH clone มากกว่าร้อยละ 10 ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ที่มีภาวะ intravascular hemolysis หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (คุณภาพของหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. Ravulizumab

เป็น humanized monoclonal antibody ที่จับกับ C5 โดยมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า Eculizumab โดยผ่านการนำไปใช้ใหม่โดย FcRn-receptor pathway เพื่อยับยั้ง C5 โมเลกุลถัดไป ทำให้ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้นเป็น 4 เท่าของยา eculizumab⁽²⁰⁾

การศึกษาระยะ 3 เปรียบเทียบการใช้ยา eculizumab กับ ravulizumab ใน ผู้ป่วย PNH ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน⁽²¹⁾ ผู้ป่วย 246 คน ติดตามผลการรักษา 183 วัน พบว่าการใช้ยา ravulizumab ไม่ด้อยกว่าการใช้ยา eculizumab เมื่อประเมินจากการได้รับเลือด (transfusion-independency) ร้อยละ 73 เทียบกับ 66.1 ในผู้ป่วยที่ได้ ravulizumab และ eculizumab ตามลำดับ และการลดลงของ hemolysis โดยประเมินจากค่ากลับเป็นปกติของ LDH ในเลือด ร้อยละ 49.4 และ 53.6 (rate different 6.8; 95% CI -4.66-18.14) ในผู้ป่วยที่ได้ eculizumab และ ravulizumab (odds ratio 1.19; 95% CI 0.80-1.77) รวมถึงความคงที่ของค่าฮีโมโกลบินที่ดีกว่า และการเกิด breakthrough hemolysis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ravulizumab น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา eculizumab โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยา ravulizumab เกิด breakthrough hemolysis จากการยับยั้ง C5 ที่ไม่เพียงพอ

ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่เคยได้ eculizumab มาแล้วมากกว่า 6 เดือน และเปลี่ยนมาใช้ยา ravulizumab หรือยังคงให้ eculizumab ต่อ⁽²²⁾ ผู้ป่วย จำนวน 195 คน ติดตามผลการรักษา 183 วัน พบว่า การลดลงของค่า LDH ในเลือด ร้อยละ 0.82 และ 8.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ ravulizumab และ eculizumab ตามลำดับ (rate different 9.5; 95% CI -0.42-18.8 นอกจากนี้ ความคงที่ของค่าฮีโมโกลบิน และการเกิด breakthrough hemolysis ไม่แตกต่างกัน

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการปวดศีรษะและการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ravulizumab จะมีความเสี่ยงการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีน meningococcal vaccine ทั้งชนิด 4 สายพันธุ์และ serogroup B อาจพิจารณาให้ยา ciprofloxacin เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มยา และอาจพิจารณาให้ penicillin V ต่อเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระยะยาว⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

แนะนำการใช้ยา ravulizumab ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ตรวจพบ PNH clone มากกว่าร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (intravascular hemolysis) หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (คุณภาพของหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II)

3. Pegcetacoplan

เป็น PEGylated penta-deca peptides ซึ่งยับยั้ง complement protein ส่วนต้นของ complement cascade โดยมีกลไกยับยั้งการเปลี่ยน C3 เป็น C3a และ C3b จะลดทั้งการเกิด intravascular และ extravascular hemolysis ในผู้ป่วย PNH ซึ่งการเกิด extravascular hemolysis พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab หรือ ravulizumab พบได้ประมาณร้อยละ 20 ทำให้ผู้ป่วยยังมีภาวะซีดและจำเป็นต้องรับเลือด⁽²³⁾

ผลการศึกษา Phase 3 เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ป่วยที่ได้รับยา pegcetacoplan และ eculizumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา eculizumab มาแล้วในขนาดคงที่ไม่น้อยกว่า 3 เดือน และยังไม่สามารถควบคุมภาวะโลหิตจางได้⁽²⁴⁾ ผู้ป่วยทั้งหมด 80 คน ติดตามผลการรักษาที่ 16 สัปดาห์ โดยการบริหารยา pegcetacoplan ให้ขนาดเริ่มต้น 1080 mg ฉีดใต้ผิวหนัง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา pegcetacoplan มีการลดลงของ hemolysis และการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินดีกว่าคือ 9 g/dL เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab ที่ 3.84 g/dL ในสัปดาห์ที่ 26 ผู้ป่วยที่ได้รับยา pegcetacoplan มีความคงที่ของ Hb ที่ร้อยละ 85 เทียบกับร้อยละ 0 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab ($p < 0.0001$) และเมื่อติดตามต่อไปที่ 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา pegcetacoplan มีระดับฮีโมโกลบินที่สูงกว่า (11.45 g/dL) เทียบกับฮีโมโกลบินที่ 16 สัปดาห์ของการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับยา eculizumab เพียงอย่างเดียว Hb 8.58 g/dL ($p < 0.0001$) ส่วนการเกิด breakthrough hemolysis พบร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่รับยา pegcetacoplan และร้อยละ 23 ในผู้ป่วยที่รับยา eculizumab

ส่วนผู้ป่วย PNH ที่ไม่เคยรับยา eculizumab มาก่อน ผลการศึกษาระยะ 3 การให้ยา pegcetacoplan เทียบกับการรักษามาตรฐานโดยไม่ใช้ complement inhibitors⁽²⁵⁾ ติดตามผลที่ 26 สัปดาห์ พบว่า การคงที่ของระดับฮีโมโกลบิน (85.7 vs 0%, $p < 0.0001$) และผู้ป่วยที่ได้ยา pegcetacoplan ร้อยละ 50 มีค่าฮีโมโกลบินเป็นปกติ การประเมินการลดลงของ hemolysis โดยติดตามการลดลงและการกลับเป็นปกติของ LDH ดีกว่าในผู้ป่วยที่ได้ยา pegcetacoplan รวมทั้งผู้ป่วย PNH ที่ได้ยา pegcetacoplan ร้อยละ 91 ไม่ต้องได้รับเลือด และประเมินคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ของยา pegcetacoplan ได้แก่ injection site reaction และการติดเชื้อ พบได้ร้อยละ 29⁽¹⁹⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับยา pegcetacoplan ควรได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* และ *Hemophilus influenza*⁽²⁰⁾ อาจพิจารณาให้ยา ciprofloxacin เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Neisseria meningitidis* ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มยา และอาจพิจารณาให้ penicillin V ต่อเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระยะยาว

แนะนำการใช้ยา pegcetacoplan ในผู้ป่วย PNH อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะชืดจาก hemolysis และไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการใช้ยา eculizumab มากกว่า 3 เดือน (คุณภาพของหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II)

4. Iptacoplan

เป็นยาकिनที่ยับยั้ง Factor B ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ C3 และ C5 convertase ใน alternative pathway

ผลการศึกษาระยะ 2 ในผู้ป่วย PNH ที่ได้รับยา eculizumab และยังมี hemolysis การให้ยา iptacoplan ร่วมกับ eculizumab⁽²⁷⁾ และติดตามผล 13 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา Iptacoplan มีการเพิ่มขึ้นของค่า Hb การลดลงของ hemolysis เมื่อประเมินจากค่า LDH โดยผู้ป่วย 8 ใน 10 คนมีค่าฮีโมโกลบิน > 12 g/dL และไม่ต้องรับเลือด การติดตามผลต่อระยะยาว พบว่า ผู้ป่วยสามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นไว้คงที่ และผู้ป่วย 7 ใน 10 คน สามารถหยุดฉีดยา eculizumab และใช้ยา iptacoplan เพียงชนิดเดียว⁽²⁸⁾

ผลการศึกษาระยะ 3 ในผู้ป่วย PNH ที่ได้รับยา eculizumab หรือ ravulizumab มาก่อน และยังมี hemolysis และมีค่า Hb น้อยกว่า 10 g/dL⁽²⁹⁾ ใน APPLY-PNH ผู้ป่วย 51 ใน 60 คน มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน > 2 g/dL และมีค่า Hb > 12 g/dL ร้อยละ 82 สำหรับผู้ป่วยที่กินยา iptacoplan เทียบกับร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่ฉีดยา eculizumab หรือ ravulizumab และผู้ป่วยที่ได้ยา iptacoplan และไม่ต้องรับเลือด

ส่วน APPOINT-PNH ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา ในกลุ่ม complement inhibitors มาก่อน ติดตาม 24 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 31 จาก 33 คนที่กินยา iptacoplan มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dL ผู้ป่วย 19 จาก 33 คน มีค่า Hb มากกว่าหรือเท่ากับ 12 g/dL และผู้ป่วยที่กินยา iptacoplan ทั้ง 33 คน ไม่ต้องรับเลือด

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา iptacoplan ได้แก่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 19) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น (ร้อยละ 16) ถ่ายเหลว (ร้อยละ 15) ไม่พบรายงานการติดเชื้อ meningococcal หรือ pneumococcal ในผู้ป่วยที่รับยา iptacoplan และไม่พบรายงานความเสี่ยงการติดเชื้อต่างจากการใช้ยา complement inhibitors อื่น ๆ

ผู้ป่วยที่ใช้ยา iptacoplan ควรได้รับวัคซีน meningococcal vaccine ทั้งชนิด 4 สายพันธุ์และ serogroup B

แนะนำการใช้ยา iptacoplan ในผู้ป่วย PNH อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะซีดจาก hemolysis ที่ไม่เคยได้รับยา complement inhibitors มาก่อน หรือ ได้รับยา eculizumab หรือ ravulizumab มากกว่า 6 เดือน และยังไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการใช้ยา (คุณภาพของหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II)

5. Danicopan

เป็นยาที่ยับยั้ง factor D ในการกระตุ้น complement ส่วนต้น ในส่วนของ alternative pathway ผลการศึกษาระยะ 2 ในผู้ป่วย PNH ที่ได้รับเลือดประจำ (transfusion dependent) และไม่ตอบสนองต่อ eculizumab หรือ ravulizumab ผู้ป่วยที่กินยา danicopan ร่วมกับการฉีดยา eculizumab⁽³⁰⁾ ติดตามผล 24 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา danicopan ร่วมด้วย มีการเพิ่มขึ้นของค่าฮีโมโกลบิน >2.4 g/dL และลดการรับเลือดเมื่อเทียบกับก่อนรับยา danicopan

ผลการศึกษาระยะ 3 ในผู้ป่วย PNH ที่มี extravascular hemolysis และไม่ตอบสนองต่อ eculizumab หรือ ravulizumab⁽³¹⁾ ผู้ป่วยที่กินยา danicopan ร่วมกับการฉีดยา eculizumab ติดตามผล 24 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา danicopan ร่วมด้วย มีการเพิ่มขึ้นของค่าฮีโมโกลบิน >2.4 g/dL และลดการรับเลือดในกลุ่มที่ได้รับยา danicopan เมื่อเทียบกับก่อนรับยา

แนะนำการใช้ยา danicopan ร่วมกับยา eculizumab หรือ ravulizumab ที่มีภาวะซีดจาก extravascular hemolysis และไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการใช้ยา eculizumab หรือ ravulizumab มากกว่า 6 เดือน (คุณภาพของหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II)

6. Crovalimab

เป็น humanized monoclonal antibody จับกับ C5 ที่ผ่านปรับแต่งผ่านกลไกทำให้ยาถูกนำไปใช้ใหม่ จึงมีค่าครึ่งชีวิตที่นานขึ้นและสามารถบริหารยาได้ทุก 4 สัปดาห์ และใช้ยาในปริมาณที่น้อย โดยผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง

ผลการศึกษา ระยะ 3 แบบ single-arm ในผู้ป่วย PNH ที่ไม่เคยรักษาด้วย complement inhibitor มาก่อน⁽³²⁾ จำนวน 51 คน พบว่าการให้ยา crovalimab สามารถควบคุมการเกิด hemolysis โดยประเมินจากค่า LDH ที่ลดลง ได้ร้อยละ 78.7 ผู้ป่วยสามารถลดจำนวนการให้เลือดเมื่อเทียบกับก่อนรับยา และร้อยละ 51 ไม่ต้อง

รับเลือด โดยผู้ป่วยร้อยละ 51 สามารถรักษาระดับของฮีโมโกลบินที่คงที่ และการเกิด breakthrough hemolysis พบ 1 ครั้ง

การให้ยา crovalimab ในผู้ป่วย PNH ที่เคยได้รับยา eculizumab มาก่อน พบการเกิด transient immune complex โดยพบผื่น ได้บ่อย ร้อยละ 11 หรือ ปวดข้อ พบร้อยละ 11 โดยกลไกเกิดจากการจับของ C5 inhibitor กับ แต่ละ C5 epitope ผื่นและอาการปวดจะหายได้เอง เมื่อได้รับยา crovalimab ต่อเนื่อง และไม่จำเป็นต้องหยุดยา⁽³³⁾

ผลการศึกษาระยะ 3 แบบสุ่ม ในผู้ป่วย PNH ที่ไม่เคยรับยาในกลุ่ม C5 inhibitor มาก่อน⁽³⁴⁾ พบว่า crovalimab มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า eculizumab โดย ร้อยละ 79.3 ของผู้ป่วยที่ได้ยา crovalimab สามารถควบคุมการเกิด hemolysis เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 79 ในผู้ป่วยที่ได้ยา eculizumab (odds ratio, 1.0; 95% CI 0.6-1.8) และผู้ป่วยที่ได้ยา crovalimab ร้อยละ 65.7 สามารถหยุดการรับเลือดได้ เมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยร้อยละ 68.1 ในผู้ป่วยที่รับยา eculizumab

แนะนำการใช้ยา crovalimab ในผู้ป่วย ที่ตรวจพบ PNH clone มากกว่าร้อยละ 10 และมีภาวะ intravascular hemolysis อายุ ตั้งแต่ 12-17 ปี (คุณภาพของหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II) และ ผู้ป่วยอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (คุณภาพของหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

การถ่ายปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Stem cell transplantation)

ผู้ป่วย PNH เป็นผู้ป่วยกลุ่มแรกๆที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก และเป็นการรักษาวิธีเดียวที่ทำให้โรคหายขาด ก่อนมีการรักษา PNH ด้วย complement inhibitor ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม complement inhibitor การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด อาจเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกฝ่อ เนื่องจากเป็นการรักษาที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต^(35, 36-38)

ผลการศึกษารักษาผู้ป่วย PNH ด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย PNH ที่ใหญ่ที่สุด⁽³⁷⁾ มีผู้ป่วยจำนวน 211 คน ระหว่างปี ค.ศ. 1977-2007 เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกกับการรักษามาตรฐาน ในช่วงก่อนที่จะมีการรักษาด้วย complement inhibitor อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกคือ 30 ปี ร้อยละ 62 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกฝ่อ ร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และร้อยละ 25 ทำในผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตัน อัตราอดชีวิต (overall survival) ที่ 5 ปี คือ ร้อยละ 68 ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก มีอัตราอดชีวิตร้อยละ 86 ผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกฝ่อ มีอัตราอดชีวิตร้อยละ 69 ส่วนผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตัน มีอัตราอดชีวิตต่ำสุดที่ร้อยละ 54 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ grade 2-4 acute GVHD พบร้อยละ 40 และ chronic GVHD พบร้อยละ 29

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ด้วยวิธี non-myeloablative หรือ reduced intensity conditioning regimens อาจเป็นทางเลือกที่มีความปลอดภัยมากขึ้น^(39, 40)

แนะนำให้พิจารณาทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย โรค severe aplastic anemia ซึ่งตรวจพบ PNH clones ตามแนวทางการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อ หรือผู้ป่วย myelodysplastic syndrome ที่ตรวจพบ PNH clones ร่วมด้วย และไม่แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย PNH ซึ่งมีลิ้มเลือดอุดตัน (คุณภาพของหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

การรักษาผู้ป่วย PNH ซึ่งมีภาวะลิ้มเลือดอุดตัน

ภาวะลิ้มเลือดอุดตัน เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วย PNH⁽⁷⁾ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย PNH ที่มีประวัติการเกิดลิ้มเลือดอุดตันรวมถึงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย eculizumab จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ hazard ratio 4.48 (95% CI 2.46-8.16)⁽⁴²⁾

ผลการรวบรวมข้อมูลจาก observational studies⁽⁴¹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย eculizumab มี relative risk reduction การเกิดลิ้มเลือดอุดตันร้อยละ 85 หลังการได้รับยา โดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา และ relative risk reduction ร้อยละ 94 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย anticoagulant ร่วมด้วย

แนะนำให้พิจารณาใช้ยา eculizumab ในผู้ป่วย PNH ที่มีลิ้มเลือดอุดตันจากโรค เพื่อลดการดำเนินโรคและการเกิดซ้ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา anticoagulant อยู่แล้ว แนะนำให้รักษาร่วมกับ eculizumab โดยไม่จำเป็นต้องปรับหรือหยุดยา ยกเว้นมีข้อห้าม เช่นมีเลือดออก หรือเกล็ดเลือดต่ำมาก (คุณภาพของหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

ตารางที่ 1 ยาที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย PNH

ชื่อยา	ข้อบ่งชี้ในการรักษา	กลไกการออกฤทธิ์	การบริหารยา
Eculizumab	ผู้ป่วย PNH อายุ 18 ปี เป็นต้นไป	humanized anti C5 mAb	induction 600 mg IV weekly for 4 doses maintenance 900 mg IV on week 5 then, 900 mg IV every 2 weeks
Ravulizumab	ผู้ป่วย PNH อายุ 18 ปี เป็นต้นไป	anti C5 mAb	BW 20-29.99 kg Loading 900 mg IV then Maintenance 2100 mg IV every 8 weeks BW30-39.99 kg

			Loading 1200 mg IV then Maintenance 2700 mg IV every 8 weeks BW40-59.99 kg Loading 2400 mg IV then Maintenance 3000 mg IV every 8 weeks BW60-99.99 kg Loading 2700 mg IV then Maintenance 3300 mg IV every 8 weeks BW>100 kg Loading 3000 mg IV then Maintenance 3600 mg IV every 8 weeks *Maintenance dose starting 2 weeks after the loading dose **Subcutaneous dose (for 40 kg or more) as per weight based IV loading dosing then followed by 490 mg SQ weekly
Pegcetacoplan	ผู้ป่วย PNH อายุ 18 ปี เป็นต้นไป	C3 inhibitor and activates fragment C3b	1080 mg SC twice weekly
Iptacoplan	ผู้ป่วย PNH อายุ 18 ปี เป็นต้นไป	Factor B inhibitor	200 mg PO bid
Danicopan	ใช้ร่วมกับ eculizumab หรือ	Factor D inhibitor	150 mg PO tid

	ravulizumab ในผู้ป่วยที่มี extravascular hemolysis		
Crovalimab	ผู้ป่วย PNH อายุ 12 ปี เป็นต้นไป และน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัม	anti C5 mAb	Loading dose BW 40-99.99 kg: 1,000 mg IV BW 100 kg or more: 1,500 mg IV then 340 mg SC weekly for 4 weeks Maintenance dose: starting at week 5 every 4 weeks BW 40-99.99 kg: 680 mg IV BW 100 kg or more: 1020 mg IV

ตารางที่ 2 การให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม complement inhibitors

ชื่อยา	วัคซีนป้องกัน <i>N. meningitides</i>	วัคซีนป้องกัน <i>S. pneumoniae</i>	วัคซีนป้องกัน <i>H. influenza</i>
Eculizumab	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	-	-
Ravulizumab	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	-	-
Pegcetacoplan	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา
Iptacoplan	อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	-
DanicoPan	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา	-

Crovalimab	ผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนมาก่อน ภายใน 3 ปี ไม่ต้องฉีดซ้ำ ผู้ป่วยที่ไม่เคยรับวัคซีน ควรฉีดภายใน 7 วันหลังเริ่มยา	-	-
------------	--	---	---

เอกสารอ้างอิง

1. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. Intern Med J. 2016;46(9):1044-53.
2. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell. 1993;73(4):703-11.
3. Kinoshita T, Medof ME, Silber R, Nussenzweig V. Distribution of decay-accelerating factor in the peripheral blood of normal individuals and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Exp Med. 1985;162(1):75-92.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
5. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Cureus. 2023;15(10):e47225.
6. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-8.
7. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-96.
8. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709.
9. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 1996;87(12):5332-40.
10. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709.

11. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
12. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-9.
14. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
15. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
16. Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(3):362-9.
17. Platonov AE, Vershinina IV, Kuijper EJ, Borrow R, Käyhty H. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4437-47.
18. Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood*. 2017;130(7):891-899.
19. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-65.
20. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018;2(17):2176-2185.

21. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
22. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
23. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2024;143(12):1157-1166.
24. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
25. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023;7(11):2468-2478.
26. Gavrilaki E, de Latour RP, Risitano AM. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond. *Blood*. 2022;139(25):3571-3582.
27. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e344-e354.
28. Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon SS, Li K, Baltcheva I, Nidamarthy PK, Chawla R, Junge G, Yap ES. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv*. 2022;6(15):4450-4460.
29. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008.
30. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021;138(20):1928-1938.

31. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e955-e965.
32. Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1407-1414.
33. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1757-1767.
34. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1768-1777.
35. Storb R, Evans RS, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and refractory marrow failure treated by marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1973;24(6):743-50.
36. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):656-61.
37. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-73.
38. Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2010;95(6):855-6.
39. Brodsky RA, Luznik L, Bolaños-Meade J, Leffell MS, Jones RJ, Fuchs EJ. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(8):523-7.
40. Takahashi Y, McCoy JP Jr, Carvallo C, Rivera C, Igarashi T, Srinivasan R, et al. In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;103(4):1383-90.

41. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
42. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-7

พระบาทสมเด็จพระ



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษา

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

Guidelines for the Management of Thalassemia

จัดทำโดย

คณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Red Cell Disorders

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2568

พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว

บทที่ 1

ระบาดวิทยาและชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม มีพยาธิสภาพเกิดจากความผิดปกติในการสร้างฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในเม็ดเลือดแดงโดยทำหน้าที่เป็นตัวนำออกซิเจนจากปอดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย โดยปกติแล้วฮีโมโกลบิน เอ (Hb A) ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินหลักในผู้ใหญ่ (adult hemoglobin) จำนวน 1 โมเลกุลจะประกอบด้วยหมู่ฮีม (heme) และโกลบิน (globin) ซึ่งมี 2 ชนิดได้แก่ แอลฟา-โกลบิน (alpha-globin, α -globin) และบีตา-โกลบิน (beta-globin, β -globin) อย่างละ 2 สาย ($\alpha_2\beta_2$) ที่สมดุลกัน ซึ่งถูกควบคุมการสร้างด้วยยีนแอลฟา และบีตา-โกลบิน ตามลำดับ โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ แอลฟา และบีตา-ธาลัสซีเมีย เนื่องจากโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีการถ่ายทอดในลักษณะยีนด้อย (autosomal recessive) ผู้ที่เป็นพาหะ (trait หรือ carrier หรือ heterozygote) จะมียีนธาลัสซีเมียและยีนปกติอย่างละ 1 ยีนซึ่งจะไม่มีอาการซีด ส่วนผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะมียีนธาลัสซีเมียในกลุ่มเดียวกัน 2 ยีน ทำให้สร้างแอลฟา-โกลบิน หรือบีตา-โกลบินได้น้อยลงหรือไม่มีการสร้างเลย ส่งผลทำให้มีอาการซีด เหลือง ตับโต ม้ามโต การเจริญเติบโตไม่สมอายุ เป็นต้น

ความชุกของพาหะแอลฟา และบีตา-ธาลัสซีเมียในประเทศไทย พบร้อยละ 20-30 และ 3-9 ตามลำดับ และมีฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อย 2 ชนิด คือ ฮีโมโกลบิน อี (Hb E) ประมาณร้อยละ 13 โดยพบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือถึงร้อยละ 30-50 และ ฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์ สปริง (Hb Constant Spring, CS) พบประมาณร้อยละ 1-8 แสดงดังตารางที่ 1⁽¹⁾ ส่วนผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียพบร้อยละ 1 ของประชากร⁽²⁾ จำนวนผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเกิดใหม่และมีชีวิตอยู่โดยประมาณในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ความชุกของพาหะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย

ชนิดของธาลัสซีเมีย	ความชุก (ร้อยละ)
α -thalassemia (α -thal 1 and α -thal 2)	20-30
Hb Constant Spring (α -thal 2 like effect)	1-8
β -thalassemia	3-9
Hemoglobin E	10-53

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเกิดใหม่และมีชีวิตอยู่โดยประมาณในประเทศไทย (คำนวณจากประชากรเฉลี่ย 65 ล้านคน)

ชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย	จำนวนคู่สมรสเสี่ยง (ต่อปี)	จำนวนผู้ป่วยเกิดใหม่ (ต่อปี)	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด
β -thalassemia major	828	207	2,070
β -thalassemia/Hb E	12,852	3,213	96,390
Hb Bart's hydrops fetalis	3,332	833	0
Hb H disease	22,400	5,600	336,000

จำนวนทั้งหมด	39,412	9,853	434,460
--------------	--------	-------	---------

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อยมีดังนี้

กลุ่มแอลฟา-ธาลัสซีเมีย

1. ภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's hydrops fetalis) หรือ homozygous α -thalassemia 1 มีความผิดปกติของยีน (genotype) เป็น α -thal 1/ α -thal 1 หรือเขียนเป็น --/-- เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่รุนแรงที่สุด ผู้ป่วยจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังเกิด ปัญหาที่พบในมารดาระหว่างตั้งครรภ์ คือ ความดันโลหิตสูง บวม และครรภ์เป็นพิษ ปัจจุบันมีการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่วินิจฉัยในครรภ์ให้รอดชีวิต (surviving Hb Bart's hydrops fetalis) และได้รับการรักษาต่อด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอและยาขับเหล็ก และมีรายงานว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) สามารถทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวหายขาดได้⁽³⁾
2. โรคฮีโมโกลบิน เอช (Hb H disease) เกิดจากการขาดหายหรือมีความผิดปกติของยีนแอลฟา 3 ตำแหน่ง โดย Hb H disease ที่พบบ่อยได้ในประเทศไทยมี 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่มีการขาดหายของยีน (deletional Hb H disease) ได้แก่ genotype α -thal 1/ α -thal 2 หรือ --/- α ซึ่งมียีนแอลฟา-โกลบินเพียงหนึ่งยีน ส่งผลให้เกิดบีตา-โกลบินส่วนเกินที่ไม่เข้าคู่กับแอลฟา-โกลบิน และรวมตัวกันเป็น Hb H (β_4) ที่ไม่สามารถนำออกซิเจนไปยังอวัยวะต่างๆ ในร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁴⁾ รวมถึงมีความไม่เสถียรและเกิดการแตกตะกอนในเม็ดเลือดแดง ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายที่ม้าม (peripheral hemolysis) ซึ่งเป็นกลไกหลักของชนิด deletional Hb H disease ส่วนโรคฮีโมโกลบิน เอช ชนิดที่ไม่มีการขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease) ได้แก่ genotype α -thal 1/Hb CS หรือ --/ $\alpha^{CS}\alpha$ ส่งผลให้เกิดการสร้างแอลฟา-โกลบินที่ผิดปกติหรือมีความไม่เสถียร ร่วมกับ Hb H ดังกล่าวก่อให้เกิดความข้างต้น โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-deletional Hb H disease มักมีอาการที่รุนแรงกว่าชนิด deletional Hb H disease โดยรวมแล้วผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ อาการซีด เหลือง พบตับม้ามโตเล็กน้อย อย่างไรก็ตามหากมีไข้สูงอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะช็อคลงอย่างรวดเร็วจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันได้⁽⁵⁻⁷⁾

กลุ่มบีตา-ธาลัสซีเมีย

1. โรคบีตา-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ (β -thalassemia major) มี genotype เป็น β^0/β^0 , β^+/ β^0 ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะเริ่มมีอาการซีดภายในช่วงอายุ 2 ปีแรก อาการอื่น ๆ ที่พบได้ คือ ตับโต ม้ามโต รูปร่างโครงสร้างใบหน้าเปลี่ยน การเจริญเติบโตไม่สมอายุ หากไม่ได้รับเลือดจะมีอาการซีดมาก และหัวใจล้มเหลว ส่วนใหญ่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่มที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT) ส่วนผู้ป่วยที่มี genotype เป็น β^+/β^+ มักมีอาการรุนแรงน้อย เป็นกลุ่มบีตา-

ธาลัสซีเมีย อินเทอร์มีเดีย (β -thalassemia intermedia) ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion dependent thalassemia, NTDT)

- โรคปิตา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (β -thalassemia/Hb E disease, β -thal/Hb E) มี genotype เป็น β^0/β^E หรือ β^+/β^E ผู้ป่วยที่มี genotype เป็น β^0/β^E มีความรุนแรงของโรคหลากหลาย ตั้งแต่จัดอยู่ในกลุ่ม NTDT ถึงกลุ่ม TDT โดยแบ่งระดับความรุนแรงทางคลินิกตามอายุที่เริ่มวินิจฉัยและที่ได้รับเลือดครั้งแรก ขนาดของม้าม การเจริญเติบโตและพัฒนาการที่น้อยลง จำนวนเลือดที่ได้รับในแต่ละปี และระดับฮีโมโกลบิน⁽⁸⁾ ส่วนผู้ป่วยที่มี genotype เป็น β^+/β^E มักมีอาการไม่รุนแรง จัดอยู่ในกลุ่ม NTDT

อาการทางคลินิกและระดับความรุนแรง (Clinical severity)

อาการทางคลินิกของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนั้นมีความแตกต่างกันค่อนข้างมากตั้งแต่ซีดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ (transfusion-dependent) จนถึงไม่มีอาการ (asymptomatic) ขึ้นอยู่กับลักษณะ genotype และปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง เช่น ในโรคฮีโมโกลบิน เอช การมีฮีนฮีโมโกลบิน อี (Hb E) ร่วมด้วยจะส่งผลให้ความรุนแรงของโรคเพิ่ม ขึ้น⁽⁹⁾ ส่วนโรคปิตา-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี การมีฮีนแอลฟา-ธาลัสซีเมียร่วมด้วยจะส่งผลให้ความรุนแรงของโรคลดลง และปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ การมีภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของฮีนบางอย่างร่วมด้วย เช่น *BCL11A* บนโครโมโซมคู่ที่ 2, *Xmn1* polymorphism บนฮีน γ^G , *HBS1L-MYB* intergenic region บนโครโมโซมคู่ที่ 6 หรือการกลายพันธุ์ของฮีน *KLF1* บนโครโมโซมคู่ที่ 19 ซึ่งทำให้ระดับฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F) สูงขึ้นจึงทำให้ความรุนแรงของโรคลดลง⁽¹⁰⁻¹³⁾

ทั้งนี้อาจแบ่งกลุ่มโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียตามระดับความรุนแรงโดยใช้ปัจจัยด้านอาการทางคลินิก (clinical symptoms) ระดับฮีโมโกลบินในภาวะปกติ (steady-state Hb level) และชนิดของโรค พาหะหรือภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติ (thalassemia type)⁽¹⁴⁾ ในการจำแนก ดังแสดงตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียตามระดับความรุนแรง

Severity	Clinical	Baseline Hb	Phenotype (genotype)
Severe	-เริ่มซีดอายุ < 2 ปี -ได้รับเลือดครั้งแรกอายุ < 4 ปี -น้ำหนักส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ -หน้าตาเปลี่ยน -ม้ามโตมาก	< 7 g/dL	β -thalassemia major (β^0/β^0 , β^0/β^+) β -thalassemia/Hb E (β^0/β^E บางราย) Non-deletional Hb H บางราย (--/ $\alpha^{CS}\alpha$ หรือ --/ $\alpha^T\alpha$) Hb H/CS ร่วมกับ Hb E บางราย (AEBart'sCS) ⁽⁹⁾
Moderate	ซีดเหลือง ตับโต ม้ามโต	>7-9 g/dL	β -thalassemia intermedia ⁽¹⁵⁾ (β^0/β^+ , β^+/β^+ บางราย),

			β -thalassemia/Hb E (β^0/β^E บางราย, β^+/β^E) Hb H ($--/\alpha$ หรือ $--/\alpha^{CS}\alpha$)
Mild	ซีด ม้ามโตเล็กน้อย	>9 g/dL	β -thalassemia intermedia (β^+/β^+) β -thalassemia/Hb E (β^+/β^E) Hb H ($--/\alpha$ หรือ $--/\alpha^{CS}\alpha$)
Asymptomatic to mild	ซีดเล็กน้อย ม้ามไม่โต	Borderline	Homozygous Hb E (β^E/β^E)
Asymptomatic	ไม่มีอาการทางคลินิก และไม่ถือว่าเป็นโรค	normal	β -thalassemia trait, Hb E trait,

คำย่อ CS, Constant Spring; Hb, hemoglobin

นอกจากการแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วยโรคปิตา-ธาลัสซีเมีย ดังที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ได้มีการศึกษาถึงการแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วย non-deletional Hb H disease โดยนำอายุที่เริ่มวินิจฉัย ขนาดของม้าม รวมถึงระดับฮีโมโกลบิน มาใช้ในการจำแนกผู้ป่วยเพื่อที่จะเป็นแนวทางในการติดตามและดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอย่างเหมาะสม⁽¹⁶⁾

การจำแนกชนิดผู้ป่วยธาลัสซีเมียตามการรักษาโดยการให้เลือด

เดิมผู้ป่วยธาลัสซีเมียถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่ซีดมากและต้องได้เลือดเป็นประจำเรียกกลุ่มนี้ว่า thalassemia major และ กลุ่มที่ซีดน้อยถึงปานกลางซึ่งไม่จำเป็นต้องได้รับเลือด ได้แก่ thalassemia intermedia แต่ในปัจจุบันได้มีการจำแนกผู้ป่วยโดยอิงตามระดับความรุนแรง (clinical severity) และความจำเป็นในการได้รับเลือด (transfusion requirement) ออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่จำเป็นต้องพึ่งพาการให้เลือด (TDT) และโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (NTDT)⁽¹⁴⁾ ซึ่งมีรายละเอียดตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 คุณสมบัติและชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งกลุ่มตามการรักษาโดยการให้เลือด

Transfusion-dependent thalassemia (TDT)	Non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT)
1. Clinical severity: severe type ไม่สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินให้ >7 g/dL ได้ในภาวะปกติ ผู้ป่วยมักถูกวินิจฉัยภายในอายุ 2 ขวบปีแรก และมักมีตับโต ม้ามโต ใบหน้าผิดปกติ การเจริญเติบโตไม่สมอายุ ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะได้รับเลือดเป็นประจำเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ที่ 9-10.5 g/dL มักได้รับเลือดทุก 2-5 สัปดาห์ โดยเฉลี่ยได้รับเลือดประมาณ 100-200 mL/kg ต่อปี (Annual transfusion volume) อย่างไรก็ตามปริมาณ	1. Clinical severity: moderate to mild type สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ในระดับ 7-10 g/dL ขึ้นไปได้ และมักมีอาการน้อยกว่ากลุ่ม TDT

ดังกล่าวอาจมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น น้ำหนักตัว ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงในถุงเลือด ขนาดม้ามที่โต ^(17, 18)	
2.Require lifelong regular blood transfusion for survival with iron chelation	2. Not or occasionally require blood transfusion after infection, pregnancy, etc.
3. Thalassemia type (genotype): 3.1 β -thalassemia major (β^0/β^0 , β^0/β^+ บางราย) 3.2 β -thalassemia/Hb E (β^0/β^E บางราย) 3.3 Surviving Hb Bart's hydrops fetalis (- $_{SEA}/-$ $_{SEA}$) 3.4 Non-deletional Hb H (- $_{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ หรือ $-\alpha^T\alpha$) บางราย	3. Thalassemia types (genotype): 3.1 β -thalassemia intermedia (β^0/β^+ บางราย, β^+/β^+) 3.2 β -thalassemia/Hb E (β^0/β^E บางราย, β^+/β^E) 3.3 Hb H disease (- $_{SEA}/-$ α) และ non-deletional Hb H (- $_{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$) บางราย

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P, Thonglairuam V. Beta-thalassemia associated with alpha-thalassemia in Thailand. Hemoglobin. 1988;12(5-6):581-92.
2. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1992;23 Suppl 2:1-6.
3. Songdej D, Babbs C, Higgs DR. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. Blood. 2017;129(10):1251-9.
4. Imai K, Tientadakul P, Opartkiattikul N, Luene P, Winichagoon P, Svasti J, et al. Detection of haemoglobin variants and inference of their functional properties using complete oxygen dissociation curve measurements. Br J Haematol. 2001;112(2):483-7.
5. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2009:26-34.
6. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. Blood Rev. 2012;26 Suppl 1:S31-4.
7. Amid A, Lal A, Coates TD, Fucharoen S. Guidelines for the management of alpha-thalassemia. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
8. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity. Am J Hematol. 2008;83(6):482-4.
9. Songdej D, Teawtrakul N, Laoaroon N, Komvilaisak P, Sripornsawan P, Surapolchai P, et al. Impact of HbE mutation on the clinical severity of HbH disease: A multicentre study from

Thailand. Br J Haematol. 2024 Oct 30. doi: 10.1111/bjh.19869. Epub ahead of print. PMID: 39478290.

10. Menzel S, Garner C, Gut I, Matsuda F, Yamaguchi M, Heath S, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. Nat Genet. 2007;39(10):1197-9.
11. Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor *BCL11A*. Science. 2008;322(5909):1839-42.
12. Thein SL, Menzel S, Peng X, Best S, Jiang J, Close J, et al. Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(27):11346-51.
13. Liu D, Zhang X, Yu L, Cai R, Ma X, Zheng C, et al. *KLF1* mutations are relatively more common in a thalassemia endemic region and ameliorate the severity of β -thalassemia. Blood. 2014;124(5):803-11.
14. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013;98(6):833-44.
15. Chen W, Zhang X, Shang X, Cai R, Li L, Zhou T, et al. The molecular basis of beta-thalassemia intermedia in southern China: genotypic heterogeneity and phenotypic diversity. BMC Med Genet. 2010;11:31.
16. Songdej D, Tandhansakul M, Wongwerawattanakoon P, Sirachainan N, Charoenkwan P, Chuansumrit A. Severity scoring system to guide transfusion management in pediatric non-deletional HbH. Pediatr Int. 2023;65(1):e15568.
17. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines: For the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
18. Porter J, Taher A, Cappellini MD, Dimitrios F. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassaemia Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2022.

บทที่ 2

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการสำหรับธาลัสซีเมีย แบ่งเป็นสองแบบ คือ การตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียในผู้ป่วยเพื่อการรักษาและการให้คำแนะนำทางพันธุกรรม ซึ่งจะกล่าวถึงในบทนี้ และการตรวจคัดกรองพาหะของธาลัสซีเมียในคู่สมรสที่มาฝากครรภ์ ซึ่งจะกล่าวถึงในบทที่ 13 เรื่องการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยก่อนคลอดของธาลัสซีเมีย

การตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียทางห้องปฏิบัติการ

ประกอบด้วยการตรวจทางโลหิตวิทยาและการตรวจในระดับอณูพันธุศาสตร์ ดังนี้

1. การตรวจทางโลหิตวิทยา ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) การตรวจย้อม supravital stain เพื่อหา hemoglobin H (Hb H) inclusion bodies และการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบิน (Hb analysis)
2. การตรวจในระดับอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics) ได้แก่ การตรวจชนิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนแอลฟา-โกลบิน (α -globin gene) หรือยีนบีตา-โกลบิน (β -globin gene) ด้วยวิธีพีซีอาร์ (polymerase chain reaction, PCR-based methods) หรือวิธี direct sequencing

การตรวจนับเม็ดเลือด

ในโรคธาลัสซีเมีย พบว่าค่าฮีโมโกลบินต่ำ ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง ขนาดของเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) และปริมาณของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular hemoglobin, MCH) มีค่าต่ำกว่าปกติ ค่าการกระจายของขนาดของเม็ดเลือดแดง (red cell distribution width, RDW) มีค่าสูงขึ้น เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytosis) ดิตสีจาง (hypochromia) มีขนาดแตกต่างกัน (anisocytosis) มีรูปร่างผิดปกติ (poikilocytosis) และมีเม็ดเลือดแดงใหม่ (polychromasia หรือ nucleated red blood cells) เพิ่มขึ้น

การตรวจย้อม Hb H inclusion bodies

ในโรคฮีโมโกลบิน เอช ย้อมเม็ดเลือดแดงด้วยสี brilliant cresyl blue หรือ methylene blue และ incubate ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 60 นาที จะพบ Hb H inclusion bodies ลักษณะเป็นจุดตะกอนกระจายอยู่ในเม็ดเลือดแดงคล้ายลูกกอล์ฟ ประมาณร้อยละ 30-80 ของเม็ดเลือดแดง โดยใน non-deletional Hb H disease จะพบในปริมาณที่มากกว่า deletional Hb H disease⁽¹⁾

การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบิน

เป็นการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคแอลฟา และบีตา-ธาลัสซีเมีย ในระดับโลหิตวิทยา และวินิจฉัยพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมีย และพาหะของฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) อื่น ๆ การแปลผลการตรวจต้องทราบข้อมูลอายุ อาการทางคลินิก ประวัติการได้รับเลือดแดงมาก่อน เชื้อชาติ ผลการตรวจนับเม็ดเลือดและการตรวจย้อม Hb H inclusion bodies และในกรณีของผู้ป่วยเด็ก ถ้ามีผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของบิดาและมารดาประกอบด้วย จะทำให้การแปลผลแม่นยำขึ้น

วิธีที่ใช้ตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในปัจจุบันนิยมใช้เป็น automated technique เช่น วิธี high pressure liquid column chromatography (HPLC) และ capillary electrophoresis (CE) การแปลผลการตรวจต้องทราบชนิดของเครื่องมือที่ใช้ เนื่องจากมีรายละเอียดในการอ่านผลต่างกัน เช่น เมื่อตรวจด้วยวิธี HPLC ฮีโมโกลบิน อี (Hb E) และฮีโมโกลบิน เอทู (Hb A₂) จะมี retention time เท่ากันและไม่แยกออกจากกัน ส่วนวิธี CE สามารถแยก Hb E และ Hb A₂ ออกจากกัน และสำหรับวิธี HPLC เครื่องมือบางชนิดจะแสดง peak ของ Hb H และ Hb Bart's แต่ไม่อ่านปริมาณ ขณะที่วิธี CE จะแสดง peak และอ่านปริมาณของ Hb H และ Hb Bart's เป็นต้น

ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในธาลัสซีเมียชนิดต่าง ๆ ในเด็กโตและผู้ใหญ่แสดงดังตารางที่ 1-3 สำหรับทารกและเด็กเล็ก สามารถตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินเพื่อการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียได้ โดยต้องเทียบกับค่าปกติของชนิดและปริมาณฮีโมโกลบินตามอายุ

ตารางที่ 1 ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในแอลฟา-ธาลัสซีเมีย⁽²⁾

ชนิดของธาลัสซีเมีย (Type of thalassemia)	จีโนไทป์ (Genotype)	MCV (fL)	MCH (pg)	ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและ ปริมาณของฮีโมโกลบิน (Hb analysis) ด้วยวิธี HPLC
Normal adult	$\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta/\beta$	80-100	27-34	A ₂ A, A ₂ 2.5-3.5%
α -thalassemia-2 carrier	$-\alpha/\alpha\alpha$	≥ 80	≥ 27	A ₂ A, A ₂ $\leq 3.5\%$
α -thalassemia-1 carrier	$--/\alpha\alpha$	< 80	< 27	A ₂ A, A ₂ $\leq 3.5\%$
Hb H disease	$--/-\alpha$	< 80	< 27	A ₂ AH or A ₂ A Bart's H
Hb H/CS disease	$--/\alpha^{CS}\alpha$	< 80	< 27	CSA ₂ AH or CSA ₂ A Bart's H
Homozygous Hb CS	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	< 80	< 27	CSA ₂ A Bart's
Hb Bart's hydrops fetalis	$--/--$	96 $\pm$ 8	26 $\pm$ 2	Bart's $> 80\%$

*Hb CS, Hemoglobin Constant Spring

ตารางที่ 2 ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในบีตา-ธาลัสซีเมีย⁽²⁾

ชนิดของธาลัสซีเมีย (Type of thalassemia)	จีโนไทป์ (Genotype)	MCV (fL)	MCH (pg)	ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและ ปริมาณของฮีโมโกลบิน (Hb analysis) ด้วยวิธี HPLC
β -thalassemia carrier	β/β^0 or β/β^+	< 80	< 27	A ₂ A, A ₂ $> 3.5\%$ (3.6-8%)
Homozygous or compound	β^0/β^0	< 80	< 27	A ₂ F ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 1 ปี
heterozygous β - thalassemia	β^0/β^+ or β^+/ β^+	< 80	< 27	A ₂ FA

Hb E carrier	β/β^E	<80 or normal	<27 or normal	EA (E=25-35%)
β -thalassemia/Hb E disease	β^0/β^E	<80	<27	EF (E 40-80%, F 20-60%)
	β^+/β^E	<80	<27	EFA
Homozygous Hb E	β^E/β^E	<80	<27	EE (E $\geq$ 80% และ F $\leq$ 5%)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในภาวะที่มีแอลฟาและบีตา-ธาลัสซีเมียร่วมกัน⁽²⁾

ชนิดของธาลัสซีเมีย (Type of thalassemia)	จีโนไทป์ (Genotype)	MCV (fL)	MCH (pg)	ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและ ปริมาณของฮีโมโกลบิน (Hb analysis) ด้วยวิธี HPLC
EA Bart's disease	$--/-\alpha, \beta/\beta^E$	<80	<27	EA Bart's
CS EA Bart's disease	$--/\alpha^{CS}\alpha, \beta/\beta^E$	<80	<27	CS EA Bart's
EF Bart's disease	$--/-\alpha, \beta^0/\beta^E$ or $--/-\alpha, \beta^E/\beta^E$	<80	<27	EF Bart's or EE Bart's
EFA Bart's disease	$--/-\alpha, \beta^+/\beta^E$	<80	<27	EFA Bart's
CS EF Bart's disease	$--/\alpha^{CS}\alpha, \beta^0/\beta^E$ or $--/\alpha^{CS}\alpha, \beta^E/\beta^E$	<80	<27	CS EF Bart's
CS EFA Bart's disease	$--/\alpha^{CS}\alpha, \beta^+/\beta^E$	<80	<27	CS EFA Bart's

*Hb CS, Hemoglobin Constant Spring

กรณีที่ตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติจาก Hb analysis จะไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็น Hb variant ชนิดอะไร เนื่องจาก Hb ต่างชนิดกันอาจมีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน เช่น อยู่ในตำแหน่ง retention time เดียวกันเมื่อตรวจด้วยวิธี HPLC หรืออยู่ใน zone เดียวกันเมื่อตรวจด้วยวิธี CE จึงควรตรวจยืนยันต่อในระดับอนุพัณธุศาสตร์ หลักการเพื่อให้สามารถแยกได้เบื้องต้นว่าเป็นความผิดปกติของโกลบินสายใด คือ กรณีสายแอลฟา จะพบปริมาณ Hb variant ไม่เกินร้อยละ 25 (มักเกิด point mutation ที่ยีนแอลฟาจำนวน 1 ใน 4 ยีน) ร่วมกับพบฮีโมโกลบินผิดปกติมากกว่า 1 peak (สายแอลฟามักไปจับกับบีตา- และหรือแกมมา-โกลบิน) ส่วนกรณีสายบีตา จะพบปริมาณ Hb variant ประมาณร้อยละ 50 และพบเพียง 1 peak (เกิด point mutation ที่ยีนบีตาจำนวน 1 ใน 2 ยีน) อย่างไรก็ตาม ปริมาณอาจเปลี่ยนไปจากนี้ หากมีการกลายพันธุ์ของธาลัสซีเมียชนิดอื่นร่วมด้วย^(3, 4) มีการศึกษารายงานแนวทางการแปลผล Hb variant ที่พบในประเทศไทย โดยใช้การตรวจ HPLC ร่วมกับ CE เพื่อให้วินิจฉัยฮีโมโกลบินผิดปกติเบื้องต้นได้ ก่อนส่งตรวจยืนยันระดับอนุพัณธุศาสตร์ต่อไป⁽⁵⁾

การตรวจในระดับอนุพันธุศาสตร์เพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

การตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียในระดับอนุพันธุศาสตร์ โดยทั่วไปใช้ในการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ส่วนในการดูแลรักษาผู้ป่วย แนะนำให้ตรวจในรายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน เช่น ผู้ป่วยเคยได้รับเลือดแดงมาก่อนทำให้อ่านผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินไม่ได้ ผู้ป่วยทารกที่อ่านผลฮีโมโกลบิน เอช และ inclusion bodies ได้ไม่ชัดเจน มีข้อสงสัยในการวินิจฉัย เช่น อาการทางคลินิกไม่สอดคล้องกับผลวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน หรือผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมียที่มีฟีโนไทป์และจีโนไทป์ซับซ้อนร่วมกันระหว่างแอลฟา-ธาลัสซีเมียและบีตา-ธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินอี เช่น EE Bart's, EF Bart's, CS EA Bart's เป็นต้น หรือผู้ที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติเพื่อให้ทราบชนิดการกลายพันธุ์เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการวางแผนทางการรักษาและการให้คำแนะนำ

ข้อมูลชนิดการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดธาลัสซีเมียในภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 ข้อมูลชนิดการกลายพันธุ์ของแอลฟา-ธาลัสซีเมียในประเทศไทย

การศึกษา	Lemmens-Zygulska M, et al 1996 ⁽⁶⁾	Viprakasit V, et al 2002 ⁽⁷⁾	Charoenkwan P, et al 2005 ⁽¹¹⁾	Sutcharitchan P, et al 2005 ⁽⁸⁾	Laosombat V, et al 2009 ⁽⁹⁾	Fucharoen S, Viprakasit V 2009 ⁽¹⁰⁾	Charoenkwan P, et al 2010 ⁽¹¹⁾	Chaibunruang A, et al 2018 ⁽¹²⁾	Nittayaboon K, Nopparatana C 2018 ⁽¹³⁾
ภูมิภาค	ภาคเหนือ	ภาคกลาง	ภาคเหนือ	ภาคกลาง	ภาคใต้	ภาคกลาง	ภาคเหนือ	ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	ภาคใต้
จำนวนอาสาสมัคร	77	30	102	110	147	355	165	126	260
ประชากรที่ศึกษา	Healthy males	Previously diagnosed HbH/CS disease	Hb H disease and CS EA Bart's disease	Hb H disease	Hb H disease	Hb H disease	Newborn screening	Newborn screening	Hb H disease
ชนิดการกลายพันธุ์ที่พบ	5 mutations of alpha-globin genes (SEA, 3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti3.7}}$)	Hb CS and Hb Pakse	6 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse)	6 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse)	8 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse, Hb Quong Sze, poly (A) mutation)	12 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse, Hb Quong Sze, poly (A) mutation, Hb Q-Thailand, Hb Pak Nam Po, initiation codon mutation, unknown)	6 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Q-Thailand)	5 mutations of alpha-globin genes (SEA, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse)	7 mutations of alpha-globin genes (SEA, Thai, -3.7kb, -4.2 kb deletions, Hb CS, Hb Pakse, Hb Quong Sze)

*CS: Constant Spring

การศึกษา	Thein SL, et al 1990 ⁽¹⁴⁾	Laosombat V, et al 1992 ⁽¹⁵⁾	Sirichotiyakul S, et al 2003 ⁽¹⁶⁾	Nuntakarn L, et al 2009 ⁽¹⁷⁾	Yamsri S, et al 2011 ⁽¹⁸⁾	Viprakasit V, et al 2013 ⁽¹⁹⁾	Charoenkwan P, et al 2014 ⁽²⁰⁾	Boonyawat B, et al 2014 ⁽²¹⁾	Mankhemthong K, et al 2019 ⁽²²⁾
ภูมิภาค	ภาคกลาง	ภาคใต้	ภาคเหนือ	ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	ภาคกลาง	ภาคเหนือ	ภาคกลาง	ภาคเหนือ
จำนวนอาสาสมัคร	97	78	109	148	849	138	80	80	1,023
ประชากรที่ศึกษา	78 β -thal/E, 19 Homo β -thal	45 β -thal/E, 25 Homo β -thal, 8 β -thal trait	Homo β -thal	β -thal/E	β -thal trait	β -thal trait	β -thal/E	57 BE, 8 Homo β -thal, 15 β -thal trait	β -thal trait
ชนิดการกลายพันธุ์ของเบต้า-ธาลัสซีเมียที่พบอันดับต้นๆ	Codon 41/42 (-TTCT) 50.9%, IVS2nt654 (C-T) 11.2%, Codon 17 (A-T) 10.3%, nt-28 (A-G) 10.3%, IVS1nt5 (G-C) 5.2%, IVS1nt1 (G-T) 1.7%, Codon 71/72 (+A) 0.8%	Codon 41/ 42(-TTCT) 32.0%, IVS1nt 5(G-C) 22.3%, Codon 19 (A-G) 11.7%, Codon 17(A-T) 10.7%, nt-28 (A-G) 7.8%, IVS1nt 1(G-T) 7.8%,	Codon 41/42 (-TTCT) 49.5%, Codon 17 (A-T) 34.4%, IVS1nt1 (G-T) 6.9%, Codon 71/72 (+A) 6.0%	Codon 41/42 (-TTCT) 52.0%, Codon 17 (A-T) 23.0%, Codon 71/72 (+A) 6.7%, IVS2nt654 (C-T) 5.4%, nt-28 (A-G) 5.4%	Codon 41/42 (-TTCT) 36.16%, Codon 17 (A-T) 25.32%, nt-28 (A-G) 22.50%, Codon 71/72 (+A) 4.24%, IVS1nt1 (G-T) 3.06%,	Codon 41/42 (-TTCT) 36.16%, Codon 17 (A-T) 25.32%, nt-28 (A-G) 14.5%, IVS2nt654 (C-T) 5.8%, IVS1nt5 (G-C) 5.1%, Codon 71/72 (+A) 4.3%, nt-31 (A-G) 3.0%, IVS1nt1 (G-T) 2.2%,	Codon 41/42 (-TTCT) 36.3%, Codon 17 (A-T) 17.4%, Codon 71/72 (+A) 3.8%, IVS1nt5 (G-C) 2.5%,	Codon 41/42 (-TTCT) 37.5%, Codon 17 (A-T) 26.1%, IVS1nt5 (G-C) 8.0%, IVS1nt1 (G-T) 4.5%, Codon 71/72 (+A) 2.3%	Codon 41/42 (-TTCT) 43.0%, Codon 17 (A-T) 32.5%, IVS1nt1 (G-T) 7.7%, Codon 71/72 (+A) 4.8%, nt-28 (A-G) 4.0%, 3.4 kb deletion 2.6%

ตารางที่ 5 ข้อมูลชนิดการกลายพันธุ์ของเบต้า-ธาลัสซีเมียในประเทศไทย (แสดงเฉพาะชนิดการกลายพันธุ์ที่พบอันดับต้นๆ)

เอกสารอ้างอิง

1. Charoenkwan P, Taweephon R, Sae-Tung R, Thanarattanakorn P, Sanguansersri T. Molecular and clinical features of Hb H disease in northern Thailand. *Hemoglobin*. 2005;29(2):133-40.
2. คณะกรรมการ/คณะทำงานทบทวนและจัดทำคู่มือปฏิบัติงานการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย. คู่มือทางห้องปฏิบัติการการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. กรุงเทพฯ: บริษัท พรีเมียร์ มาร์เก็ตติ้ง โซลูชั่น จำกัด; 2567.
3. นกขานุ เอื้อประเสริฐ. การตรวจวิเคราะห์ระดับพันธุกรรมสำหรับการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. ใน: นกขานุ เอื้อประเสริฐ, บรรณาธิการ. *Diagnostic Approach in Hematology: Laboratory Interpretation and Clinical Correlation*. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555. p. 281-315.
4. สุพรรณ พุเจริญ, กุลนภา พุเจริญ. ฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย: ข้อมูลศูนย์รับการส่งต่อที่มหาวิทยาลัยขอนแก่นถึงปี 2558. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2558;27:225-39.
5. Srivorakun H, Singha K, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. A large cohort of hemoglobin variants in Thailand: molecular epidemiological study and diagnostic consideration. *PLoS One*. 2014;9(9):e108365.
6. Lemmens-Zygulska M, Eigel A, Helbig B, Sanguansersri T, Horst J, Flatz G. Prevalence of alpha-thalassemias in northern Thailand. *Hum Genet*. 1996;98(3):345-7.
7. Viprasit V, Tanphaichitr VS, Pung-Amritt P, Petrarat S, Suwantol L, Fisher C, et al. Clinical phenotypes and molecular characterization of Hb H-Pakse disease. *Haematologica*. 2002;87(2):117-25.
8. Sutcharitchan P, Wang W, Settapiboon R, Amornsiriwat S, Tan AS, Chong SS. Hemoglobin H disease classification by isoelectric focusing: molecular verification of 110 cases from Thailand. *Clin Chem*. 2005;51(3):641-4.
9. Laosombat V, Viprasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease. *Ann Hematol*. 2009;88(12):1185-92.
10. Fucharoen S, Viprasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:26-34.
11. Charoenkwan P, Taweephon R, Sirichotiyakul S, Tantiprabha W, Sae-Tung R, Suanta S, et al. Cord blood screening for α -thalassemia and hemoglobin variants by isoelectric focusing in northern Thai neonates: Correlation with genotypes and hematologic parameters. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45(1):53-7.

12. Chaibunruang A, Sornkayasit K, Chewasateanchai M, Sanugul P, Fucharoen G, Fucharoen S. Prevalence of Thalassemia among Newborns: A Re-visited after 20 Years of a Prevention and Control Program in Northeast Thailand. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018054.
13. Nittayaboon K, Nopparatana C. Molecular characterization of Hb H disease in southern Thailand. *Int J Hematol*. 2018;108(4):384-9.
14. Thein SL, Winichagoon P, Hesketh C, Best S, Fucharoen S, Wasi P, et al. The molecular basis of beta-thalassemia in Thailand: application to prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1990;47(3):369-75.
15. Laosombat V, Fucharoen SP, Panich V, Fucharoen G, Wongchanchailert M, Sriroongrueng W, et al. Molecular basis of beta thalassemia in the south of Thailand. *Am J Hematol*. 1992;41(3):194-8.
16. Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermsri T. Analysis of beta-thalassemia mutations in northern Thailand using an automated fluorescence DNA sequencing technique. *Hemoglobin*. 2003;27(2):89-95.
17. Nuntakarn L, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Jetsrisuparb A, Wiangnon S. Molecular, hematological and clinical aspects of thalassemia major and thalassemia intermedia associated with Hb E-beta-thalassemia in Northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(1):32-5.
18. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-Ung N, Fucharoen S. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of beta-thalassemia heterozygote with different forms of alpha-thalassemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;47(2):120-4.
19. Viprakasit V, Limwongse C, Sukpanichnant S, Ruangvutilert P, Kanjanakorn C, Glomglao W, et al. Problems in determining thalassemia carrier status in a program for prevention and control of severe thalassemia syndromes: a lesson from Thailand. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(8):1605-14.
20. Charoenkwan P, Teerachaimahit P, Sanguansermsri T. The correlation of alpha-globin gene mutations and the XmnI polymorphism with clinical severity of Hb E/beta-thalassemia. *Hemoglobin*. 2014;38(5):335-8.
21. Boonyawat B, Monsereenusorn C, Traivaree C. Molecular analysis of beta-globin gene mutations among Thai beta-thalassemia children: results from a single center study. *Appl Clin Genet*. 2014;7:253-8.
22. Mankhemthong K, Phusua A, Suanta S, Srisittipoj P, Charoenkwan P, Sanguansermsri T. Molecular characteristics of thalassemia and hemoglobin variants in prenatal diagnosis program in northern Thailand. *Int J Hematol*. 2019;110(4):474-81.

บทที่ 3

แนวทางการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

การให้เลือดเป็นการรักษาที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการซีด การให้เลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้ใกล้เคียงปกติจะทำให้มีม้ามโตหรือยุบลง ผู้ป่วยเด็กมีการเจริญเติบโตเป็นปกติ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกโดยเฉพาะใบหน้าซึ่งเกิดจากไขกระดูกทำงานมากผิดปกติ และยังป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง อย่างไรก็ตาม การให้เลือดมีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะธาตุเหล็กเกิน ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียจึงควรได้รับเลือดโดยพิจารณาจากรุนแรงของอาการซีดและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นร่วมกัน เช่น การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก^(1, 2)

จุดประสงค์ของการให้เลือดแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย^(3, 4)

1. เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยส่งผลให้ผู้ป่วยหายจากอาการเหนื่อย เพลีย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
2. เพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติของผู้ป่วย (suppression of erythropoiesis)
3. ลดภาวะแทรกซ้อนจากอาการซีดเรื้อรัง เช่น หัวใจโต ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง ม้ามโต การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกจนกดเบียดอวัยวะข้างเคียง
4. เพื่อให้ผู้ป่วยเด็กมีการเจริญเติบโตเป็นปกติ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกโดยเฉพาะใบหน้าซึ่งเกิดจากไขกระดูกทำงานมากผิดปกติ
5. ให้ในปริมาณที่พอเหมาะ ไม่มากเกินไป เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการได้เลือด เช่น ภาวะเหล็กเกิน

การตัดสินใจเริ่มให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽³⁻⁵⁾

ก่อนการเริ่มให้เลือดประจำแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (thalassemia major) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ส่วนผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่อาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (thalassemia intermedia) ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดประจำ (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) แต่บางรายอาจต้องให้เลือดประจำในภายหลัง เนื่องจากซีดลงเมื่ออายุมากขึ้น หรือมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากอาการซีดเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด บางรายอาจต้องให้เลือดประจำในช่วงเวลาหนึ่งและหยุดได้เมื่อภูมิต้านทานดีขึ้น ได้แก่ การเติบโตผิดปกติ (growth failure) แผลเรื้อรังที่ขา ม้ามโตมาก หรือตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามการให้เลือดประจำแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด จะเพิ่มความเสี่ยงในการสร้าง alloantibody ได้สูงขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่ไม่ค่อยได้รับเลือดมาก่อน ผู้ที่ตัดม้าม หรือกำลังตั้งครรภ์

การตัดสินใจว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียคนใดควรได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ และระยะเวลาที่เหมาะสมแก่การเริ่มให้เลือด พิจารณาจากข้อบ่งชี้ในการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ (indications for regular transfusion) ดังนี้ สำหรับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (thalassemia major) จากการตรวจด้วย Hb typing และหรือ molecular study

2. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 8 g/dL 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์โดยไม่ได้เกิดจากสาเหตุร่วมอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อ
3. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบิน > 8 g/dL แต่มีอาการดังต่อไปนี้
 - 3.1 มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกบริเวณใบหน้า
 - 3.2 การเจริญเติบโตช้าผิดปกติ
 - 3.3 กระดูกหัก
 - 3.4 อาการและอาการแสดงของการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis, EMH) เช่น ตับหรือม้ามโตมาก

สำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 7 g/dL 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์โดยไม่ได้เกิดจากสาเหตุร่วมอื่น ๆ เช่น โรคติดเชื้อ
2. ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบิน > 7 g/dL แต่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางเรื้อรัง เช่น กระดูกหัก ความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary artery hypertension) การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกไปกดเบียดอวัยวะข้างเคียง แผลเรื้อรังที่ขา (chronic leg ulcer) เป็นต้น

การประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มให้เลือดครั้งแรก^(6, 7)

1. ควรตรวจหมู่เลือดผู้ป่วย (red blood cell antigen typing) ที่มีโอกาสพบแอนติบอดีได้บ่อยในคนไทย ได้แก่ C, c, E, e และ Mi^a หากเป็นไปได้ควรตรวจระบบอื่นๆ ด้วยเท่าที่สามารถทำได้ เช่น Kidd, Duffy, MNS, Lewis และ P1PK เพื่อประโยชน์ในการป้องกัน alloantibody และการทำ antibody identification เมื่อมี alloantibody เกิดขึ้นภายหลัง (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
2. ควรตรวจไวรัสตับอักเสบเอ, บี, ซี และไวรัสเอชไอวี เพื่อประเมินพื้นฐานของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยยังไม่มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบี ควรฉีดวัคซีนก่อนเริ่มรับเลือดประจำหากสามารถทำได้ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

แนวทางการให้เลือด^(1, 5-7)

1. การให้เลือดปริมาณมาก (high transfusion) เพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย ควรให้ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียซึ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่ที่เข้าเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ จุดมุ่งหมายคือรักษาระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดของผู้ป่วยให้สูงกว่า 9.0-10.5 g/dL ตลอดเวลา และไม่ให้เป็น 14 g/dL โดยให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red blood cell transfusion) ขนาด 10-15 mL/kg (1-2 ยูนิตในผู้ใหญ่) ทุก 2-6 สัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี เจริญเติบโตปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีปัญหาแทรกซ้อนจากภาวะโลหิตจางเรื้อรัง เช่น ภาวะ EMH กดเบียดไขสันหลัง (spinal cord compression) และแผลเรื้อรังที่ขา ทั้งนี้การให้เลือดแบบ high transfusion ต้องขึ้นกับความพร้อมของโรงพยาบาลและดุลยพินิจของแพทย์ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

2. การให้เลือดแบบประคับประคอง (low transfusion) เพื่อรักษาระดับค่าฮีโมโกลบินของผู้ป่วยก่อนรับเลือด ให้เกิน 7 g/dL ในผู้ใหญ่ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีพอสมควร สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงมากที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการให้เลือดแบบ high transfusion ได้ โดยให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นขนาด 1-2 ยูนิตในผู้ใหญ่ และตรวจติดตามทุก 4-12 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
3. การให้เลือดเป็นครั้งคราว (occasional transfusion) ควรให้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียรุนแรงปานกลาง เช่น โรคฮีโมโกลบิน เอช และโรคบีตา-ธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรงเมื่อมีอาการชดลงกว่าเดิม (acute hemolysis) ซึ่งมักถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อ หรือผู้ป่วยไม่มีอาการแต่มีภาวะซีดรุนแรง ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 g/dL ในผู้ป่วยเด็ก หรือน้อยกว่า 5 g/dL ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือมีการเปลี่ยนของสัญญาณชีพ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

มาตรฐานของผลิตภัณฑ์เลือด⁽⁶⁾

1. ผู้บริจาคโลหิตควรได้รับการคัดเลือกและตรวจคัดกรองประวัติสุขภาพอย่างดี ควรเป็นผู้บริจาคที่สมัครใจโดยไม่หวังสิ่งตอบแทน เนื่องจากผู้บริจาคเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อที่ถ่ายทอดทางเลือดต่ำ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
2. ผลิตภัณฑ์เลือดต้องผ่านการตรวจคัดกรองการติดเชื้อที่ถ่ายทอดทางเลือดโดยต้องได้รับการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐานธนาคารเลือดและงานบริการโลหิต พ.ศ. 2567 เพื่อตรวจหาการติดเชื้อที่ติดต่อทางการได้รับเลือดทุกชนิด ได้แก่ ซิฟิลิส เอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบี ด้วยวิธีซีโรโลยี สำหรับเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบีให้เพิ่มการตรวจด้วยวิธี nucleic acid amplification test (NAT) ด้วย (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
3. ผลิตภัณฑ์เลือดตั้งแต่เจาะเก็บจากผู้บริจาคต้องได้รับการขนส่ง (transportation) การปั่นแยกเป็นส่วนประกอบของเลือดและเก็บรักษา (storage) ในอุณหภูมิที่เหมาะสมของผลิตภัณฑ์เลือดแต่ละชนิด จนกระทั่งถึงเวลาที่จะให้แก่ผู้ป่วย เม็ดเลือดแดงเข้มข้นมีอุณหภูมิในการเก็บรักษา 1-6 °C และอุณหภูมิระหว่างขนส่ง 1-10 °C ตามมาตรฐานธนาคารเลือดและงานบริการโลหิต พ.ศ. 2567 (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
4. เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่จะให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรผ่านการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลง เพื่อป้องกันภาวะ febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดประจำ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I) ในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ของเลือดที่มีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว ดังนี้
 - 4.1 เม็ดเลือดแดงที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยการปั่น (Leukocyte-poor packed red cells, LPRC) หมายถึง เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยวิธีปั่นแยก มีเม็ดเลือดขาวเหลืออยู่ $< 1.2 \times 10^9$ เซลล์/ยูนิตในร้อยละ 75 ของจำนวนยูนิตที่ทดสอบ มีค่าฮีมาโตคริต 50-70% ในร้อยละ 100 ของจำนวนยูนิตที่ทดสอบ ซึ่งผลิตภัณฑ์เลือดชนิดนี้ธนาคารเลือดในโรงพยาบาลระดับจังหวัดที่มี

เครื่องปั่นแยกส่วนประกอบของเลือดควรจะสามารถเตรียมได้ และสามารถขอเบิกผ่านภาคบริการโลหิตฯ ได้

- 4.2 เม็ดเลือดแดงที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อย (Leukocyte-depleted packed red cells, LDPRC) หมายถึง เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยวิธีการกรองให้มีเม็ดเลือดขาวเหลือน้อยกว่า 1×10^6 เซลล์/ยูนิต ในร้อยละ 90 ของจำนวนยูนิตที่ทดสอบ และเหลือจำนวนเม็ดเลือดแดงมากกว่าร้อยละ 85 ของจำนวนเริ่มต้น ผลิตภัณฑ์เลือดชนิดนี้มีปริมาณเม็ดเลือดขาวเหลือน้อยกว่า LPRC แต่ราคาแพงกว่า สามารถลดโอกาสการเกิดภูมิต้านทานต่อเม็ดเลือดขาว (anti-HLA) และภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือดได้ด้วย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีแผนจะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตควรได้รับเป็น LDPRC วิธีการกรองเม็ดเลือดขาวแบ่งเป็น 2 ชนิด ดังนี้

4.2.1 Prestorage filter คือ เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่กรองเม็ดเลือดขาวออกหลังจากที่ได้รับบริจาคไม่เกิน 24 ชั่วโมง (สภากาชาดไทยทำการกรองแยกเม็ดเลือดขาวที่ 4 ชั่วโมง) เป็นส่วนประกอบของเลือดที่ได้ผลดีที่สุดในการลด febrile non-hemolytic transfusion reaction (FNHTR) เนื่องจากเหลือเม็ดเลือดขาว cytokine และสารอื่นๆ ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวในปริมาณน้อย แต่การกรองแยกเม็ดเลือดขาวออกทันทีหลังจากได้รับบริจาคส่วนประกอบของเลือดนั้นอาจทำให้เชื้อแบคทีเรียที่ปนเปื้อนจากกระบวนการเจาะเลือดจากผู้บริจาคยังคงอยู่และสามารถเจริญเติบโตได้ เพราะฉะนั้นจึงควรทิ้งระยะเวลาประมาณ 2 ชั่วโมงก่อนกรองแยกเม็ดเลือดขาว เพื่อให้เม็ดเลือดขาวเก็บกินเชื้อแบคทีเรียก่อนทำการกรองแยกเม็ดเลือดขาว ผลิตภัณฑ์เลือดชนิดนี้ต่างจังหวัดสามารถขอผ่านภาคบริการโลหิตแห่งชาติ สำหรับในกรุงเทพฯ ขอได้ที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ

4.2.2 Poststorage filter คือ เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่กรองแยกเม็ดเลือดขาวออกหลังจากได้รับบริจาคเกิน 24 ชั่วโมง สามารถกรองแยกเม็ดเลือดขาวได้ทั้งที่ธนาคารเลือดหรือที่ข้างเตียงผู้ป่วย (bedside filter) อาจจะไม่สามารถลดการเกิด FNHTR ได้ดีเท่ากับ prestorage filter เนื่องจากสามารถกรองออกได้เพียงเม็ดเลือดขาว แต่ในส่วนประกอบของเลือดยังคงมี cytokine และสารอื่นๆ ที่หลังจากเม็ดเลือดขาว สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียการกรองแยกเม็ดเลือดขาวที่ข้างเตียงผู้ป่วยไม่แนะนำให้ใช้เพราะอาจทำให้เกิด hypotension เป็นภาวะแทรกซ้อนได้ในบางรายโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยหรือผู้บริจาคโลหิตได้รับยา angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor เนื่องจากวัสดุตัวกรองกระตุ้น bradykinin/kininogen system ทำให้มีระดับของ bradykinin ในเลือดสูงขึ้นกว่าปกติมาก

- 4.3 เม็ดเลือดแดงที่เตรียมแบบ apheresis technique (single donor red cell, SDR) หมายถึง เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่เตรียมจากผู้บริจาคโลหิตรายเดียวโดยใช้เครื่องแยกส่วนประกอบของเลือดอัตโนมัติเก็บผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้แยกเป็นเม็ดเลือดแดงเข้มข้นพร้อมใช้ 2 ถุง โดยแต่ละถุงจะมีปริมาตร 250-350 mL ค่าฮีมาโตคริตไม่น้อยกว่าร้อยละ 40 และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 1×10^6 เซลล์/ยูนิต ข้อดีของผลิตภัณฑ์ของเลือดชนิดนี้ คือ ลดจำนวนผู้บริจาคโลหิตที่ช่วยลดโอกาสการติดต่อของโรคที่ผ่านมาทางการให้เลือด (transfusion transmitted disease) แต่ราคาของ SDR สูงมาก พิจารณา

ใช้ในผู้ป่วยที่สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนหลายชนิดซึ่งส่งผลให้หาเลือดยาก ผลิตภัณฑ์เลือดชนิดนี้สามารถขอได้จากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สำหรับต่างจังหวัดสามารถสอบถามและติดต่อขอผลิตภัณฑ์ของเลือดชนิดนี้ได้ผ่านภาคบริการโลหิตฯ

การตรวจความเข้ากันได้ของเลือดผู้ป่วยและผู้บริจาคโลหิต (Compatibility testing)⁽⁷⁾

1. ในการทำ crossmatch ทุกครั้งต้องตรวจ antibody screening ร่วมด้วย (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I) ในกรณีที่ตรวจพบว่าแอนติบอดีต้องลงบันทึกไว้ และทุกครั้งที่จะให้เลือดผู้ป่วยถ้าทำได้ควรให้เลือดที่ไม่มีแอนติเจนชนิดเดียวกับแอนติบอดีที่เคยตรวจพบเสมอ แม้ว่าในครั้งนี้จะตรวจไม่พบแอนติบอดีนั้นแล้วก็ตาม (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I) ทั้งนี้ เพื่อป้องกันภาวะ delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) แต่ถ้าไม่สามารถตรวจหาแอนติเจนของเลือดที่จะให้ได้ ให้ใช้เลือดที่มีผลการทำ crossmatch เป็นลบแก่ผู้ป่วยโดยเฉพาะในกรณีที่จำเป็นและรีบด่วนเท่านั้น
2. ในกรณีผู้ป่วยเด็กที่วางแผนจะรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ไม่ควรรับเลือดจากผู้บริจาคโลหิตที่เป็นญาติเพื่อป้องกัน graft failure และ transfusion-associated graft versus host disease (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
3. พิจารณาให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่อายุไม่เกิน 14 วัน ถ้าไม่มีและจำเป็นต้องใช้เลือดสามารถให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่มีอายุมากกว่า 14 วันได้ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
4. ในบางโรงพยาบาลที่ทำได้สามารถหาเม็ดเลือดแดงเข้มข้นที่มีหมู่เลือด ABO, Rh C, c, D, E, e และ Mi^a เข้าได้กับผู้ป่วย (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
5. ระยะเวลาระหว่างการเจาะตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมาตรวจ antibody screening และ crossmatch จนกระทั่งนำเม็ดเลือดแดงเข้มข้นไปให้แก่ผู้ป่วยไม่ควรเกิน 72 ชั่วโมง และควรเจาะตัวอย่างโลหิตของผู้ป่วยมาตรวจ antibody screening และ crossmatch ใหม่ หากได้รับโลหิตครั้งที่แล้วเกิน 72 ชั่วโมง (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

การให้เลือด⁽⁶⁻¹⁰⁾

1. การให้เลือดให้ครั้งละ 10-15 mL/kg ไม่ควรเกิน 2 ยูนิต (ในผู้ใหญ่) ในคราวเดียวกัน เพื่อป้องกันการเกิด hypertension convulsion cerebral hemorrhage syndrome (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)
2. ควรพิจารณาให้ premedication คือ acetaminophen, chlorpheniramine และ ยาขับปัสสาวะ ก่อนให้เลือด ในผู้ป่วยที่มีประวัติไข้จากการได้รับเลือด (FNHTR) การให้ premedication เพื่อป้องกันปฏิกิริยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติมีปฏิกิริยาจากการรับเลือด อาจไม่มีความจำเป็น (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

3. ควรพิจารณาให้ premedication คือ chlorpheniramine หรือ corticosteroid (hydrocortisone หรือ dexamethasone) ก่อนให้เลือด ในผู้ป่วยที่มีภาวะ allergic reaction ระดับไม่รุนแรง (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)
4. ผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของหัวใจ ควรให้เลือดครั้งละน้อยไม่เกิน 5 mL/kg อาจให้ทุก 24-48 ชั่วโมง ในอัตราน้อยกว่า 2 mL/kg/h ให้ยาขับปัสสาวะก่อน และ ตรวจสอบสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)
5. ระยะเวลาในการให้เม็ดเลือดเข้มข้นควรให้ภายใน 30 นาทีหลังจากเอาเลือดออกจากตู้เย็นและให้เสร็จภายใน 4 ชั่วโมง เพื่อลดโอกาส transfusion-transmitted bacterial contamination (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

การรักษาผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาจากการรับเลือด^(7, 11) (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

ถ้ามีอาการผิดปกติขณะให้เลือดจะต้องทำการเช็คความถูกต้องของถุงเลือดที่นำมาให้ผู้ป่วยที่ข้างเตียงทันที ในที่นี้จะขอลำถึงเฉพาะปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือดชนิดเฉียบพลันที่พบบ่อย ดังนี้

1. ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือดชนิดเฉียบพลันแบบไม่รุนแรง (mild reactions) เกิดจากภาวะ allergic reaction ระดับไม่รุนแรง มีอาการและอาการแสดง ได้แก่ ผื่นลมพิษหรือผื่นแดงคันเกิดภายในเวลาสั้น ๆ หลังจากการได้รับส่วนประกอบของเลือด สามารถให้การรักษาโดย
 - วัดสัญญาณชีพ
 - ให้เลือดและส่วนประกอบเลือดช้าลง
 - ให้ยา antihistamine (chlorpheniramine 0.1 mg/kg ทางกลัมน้ำหรือทางหลอดเลือดดำ)
 - ถ้าอาการไม่ดีขึ้นควรหยุดให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด แล้วให้ยา corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ
2. ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือดชนิดเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลาง (moderately severe reactions) เกิดจากภาวะ hypersensitivity ระดับปานกลางถึงรุนแรง ภาวะ FNHTR เกิดจากแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด หรือโปรตีนในพลาสมา หรือการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในระยะเริ่มต้น มีอาการและอาการแสดง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น หน้าแดง (flushing) ผื่นลมพิษคัน (urticaria) เหนื่อย (mild dyspnea) ใจสั่น (palpitation หรือ tachycardia) หรือปวดศีรษะ สามารถให้การรักษาโดย
 - หยุดให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด
 - วัดสัญญาณชีพ
 - ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline solution)
 - รับประทานยา paracetamol หรือให้ยา antihistamine, corticosteroid ทางหลอดเลือดดำ โดยพิจารณาให้การรักษตามอาการของผู้ป่วย
3. ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือดชนิดเฉียบพลันแบบรุนแรง (life-threatening reactions) มีหลายชนิดที่พบบ่อย ได้แก่

3.1 Acute intravascular hemolysis เกิดจาก ABO incompatibility สาเหตุส่วนมากมักเกิดจากการระบุตัวผู้ป่วยผิดพลาด มีอาการและอาการแสดง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ปวดร้อนผิวหนังบริเวณที่ได้รับเลือด ปวดหลัง ปัสสาวะสีชาและออกน้อย (hemoglobinuria, oliguria) ใจสั่น (tachycardia) hypotension และ disseminated intravascular coagulation อาการจะเกิดขึ้นภายในเวลาสั้นๆ หรือหลังจากได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดในปริมาณน้อยกว่า 10 mL hypotension ปัสสาวะสีชาและออกน้อย (hemoglobinuria, oliguria) ภาวะเลือดออกมากผิดปกติและหยุดยากจากภาวะ disseminated intravascular coagulation สามารถให้การรักษาโดย

- หยุดให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดและแจ้งให้เจ้าหน้าที่ธนาคารเลือดทราบเพื่อตรวจสอบปฏิกิริยาดังกล่าว
- วัดสัญญาณชีพ
- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline) เพื่อให้ปัสสาวะออกมากกว่า 1 mL/kg/h
- ให้ยาขับปัสสาวะในกรณีที่ปัสสาวะออกน้อย
- ถ้าเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation ควรให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขภาวะนี้

3.2 Bacterial contamination and septic shock เกิดจากการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียสามารถเกิดได้ในทุกขั้นตอนของการรับบริจาคจนกระทั่งการให้เลือด มีอาการและอาการแสดง ได้แก่ ไข้สูง หนาวสั่นและอาจมี hypotension ซึ่งอาจเกิดขึ้นที่หรือเกิดภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหลังให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด สามารถให้การรักษาโดย

- วัดสัญญาณชีพ
- ให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ
- รักษาประคับประคองตามอาการ (supportive care)

เอกสารอ้างอิง

1. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines: For the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
4. Porter J, Taher A, Cappellini MD, Dimitrios F. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassaemia Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2022.

5. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2017.
6. พิมล เชี่ยวศิลป์, ศศิธร เพชรจันทร์, อภิสิทธิ์ ทองไทยสิน. มาตรฐานธนาคารเลือดและงานบริการโลหิต. สมุทรปราการ: บริษัทอุดมศึกษาจำกัด; 2567.
7. พิมล เชี่ยวศิลป์, ศศิธร เพชรจันทร์, อภิสิทธิ์ ทองไทยสิน. การใช้โลหิตและส่วนประกอบโลหิตอย่างเหมาะสม กรุงเทพมหานคร: บริษัทพิมพ์แพคเกจ; 2566.
8. Janyangam S, Rojunuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Sutcharitchan P, Panrong K. Acetaminophen and chlorpheniramine maleate premedication among patients with chronic transfusion: a prospective, randomized controlled trial. *Journal of Hematology and Transfusion Medicine*. 2024;34:187-94.
9. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Transfus Med Rev*. 2007;21(1):1-12.
10. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM. Technical manual. Bethesda: AABB; 2017.
11. Sweeney JD, Dupuis M, Mega AP. Hypotensive reactions to red cells filtered at the bedside, but not to those filtered before storage, in patients taking ACE inhibitors. *Transfusion*. 1998;38(4):410-1; author reply 3-5.

บทที่ 4

ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด

ภาวะธาตุเหล็กเกิน มักพบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากในปริมาณเม็ดเลือดแดง 1 มล. ที่ผู้ป่วยได้รับจะมีธาตุเหล็กอยู่ในปริมาณ 1.16 มก. ในขณะที่ร่างกายมีความสามารถในการขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายที่จำกัด และมีการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้ที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ต้องรับเลือดเป็นประจำจึงควรตรวจประเมินหาภาวะธาตุเหล็กเกินเป็นระยะ และเริ่มการให้ยาขับธาตุเหล็กอย่างเหมาะสมซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

การตรวจประเมินภาวะธาตุเหล็กเกิน (Iron overload monitoring)

วิธีการตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบันมี 2 วิธี คือ

1. การตรวจวัดปริมาณเฟอร์ริตินในเลือด (serum ferritin) เป็นวิธีการที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย มีความสะดวกและรวดเร็วในการตรวจ โดยระดับเฟอร์ริตินที่มากกว่า 1,000 ng/mL ถือว่ามีภาวะเหล็กเกินในร่างกายและจำเป็นต้องเริ่มการรักษา แต่มีข้อควรระวัง คือ ระดับเฟอร์ริตินในเลือดอาจสูงขึ้นกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีไข้ มีอาการอักเสบหรือติดเชื้อ เช่น ไวรัสตับอักเสบ การแปลผลจึงควรพิจารณาจากค่าเฟอร์ริตินที่วัดอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1-3 เดือน
2. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อประเมินภาวะธาตุเหล็กเกินอาศัยหลักการตอบสนองของธาตุเหล็กในร่างกายต่อสนามแม่เหล็ก สามารถให้ข้อมูลที่แม่นยำและเชื่อถือได้ ปัจจุบันถือเป็นมาตรฐานในการประเมินปริมาณเหล็กในเนื้อเยื่อ เช่น ตับและหัวใจ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำที่มีอายุมากกว่า 10 ปี ควรพิจารณาตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กสะสมที่ตับและหัวใจ แต่ในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการตรวจ จะพิจารณาส่งผู้ป่วยไปตรวจก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือระดับเฟอร์ริตินไม่สอดคล้องกับประวัติการรับเลือดและอาการของผู้ป่วย หรือมีระดับเฟอร์ริตินที่สูงกว่า 2,500 ng/mL และมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น โดยแปลผลตามตารางที่ 1 และ 2 อาจพิจารณาตรวจในเด็กที่อายุน้อยกว่า 10 ปี ในบางกรณี เช่น วางแผนการถ่ายเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก หรือมีระดับเฟอร์ริตินที่สูงกว่า 2,500 ng/mL และมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 การแปลผลการประเมินธาตุเหล็กสะสมในหัวใจด้วยค่า T2* ที่วัดจาก MRI

ค่า T2* (milliseconds, msec)	การแปลผล	แนวทางการรักษา	แนวทางการติดตาม
≥ 20	ปกติ	เป็นเป้าหมายของการรักษา	ทุก 2 ปี
10-19	เหล็กสะสมเล็กน้อยถึงปานกลาง	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดหัวใจวาย	ทุก 1 ปี
< 10	เหล็กสะสมเกินรุนแรง	ความเสี่ยงปานกลางถึงสูงต่อการเกิดหัวใจวาย ควรให้การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีดแบบต่อเนื่อง	ทุก 6 เดือน, ส่งวัด left ventricular function

ตารางที่ 2 การแปลผลการประเมินธาตุเหล็กในตับด้วยค่า liver iron concentration (LIC) ที่วัดจาก MRI

ค่า LIC (mg Fe/g dry weight of liver)	การแปลผล	แนวทางการรักษา	แนวทางการติดตาม
< 1.8	ปกติ	ไม่ต้องใช้ยาขับธาตุเหล็ก	-
3-7	ธาตุเหล็กสะสมน้อยถึงปานกลาง	เป็นเป้าหมายของการรักษา	ทุก 1-2 ปี
7-15	ธาตุเหล็กสะสมปานกลางถึงมาก	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ควรปรับยาขับธาตุเหล็ก	ทุก 1 ปี หรือบ่อยกว่า
> 15	ธาตุเหล็กสะสมเกินรุนแรง	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ควรปรับยาขับธาตุเหล็ก	ทุก 6-12 เดือน

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่พึงพาการให้เลือด (TDT) มีข้อใดข้อหนึ่งจาก 4 ข้อ ดังนี้

1. ระดับเฟอร์ริตินในเลือด สูงกว่า 1,000 ng/mL โดยการวัด 2 ครั้ง ห่างกัน 1-3 เดือน
2. ตรวจ MRI พบปริมาณ LIC มากกว่า 7 mg Fe/g dry weight of liver หรือการตรวจ cardiac T2* น้อยกว่า 20 msec
3. ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ มากกว่า 1 ปี
4. ได้รับเลือดมาแล้วมากกว่า 10 ครั้ง

เป้าหมายของการให้ยาขับเหล็กในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (TDT)

1. คงระดับเฟอร์ริตินในเลือด 500-1,000 ng/mL (หยุดยาเมื่อระดับเฟอร์ริตินน้อยกว่า 500 ng/mL)

2. ค่า LIC 3-7 mg Fe/g dry weight of liver
3. ค่า cardiac T2* ให้มากกว่า 20 msec

การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็ก

ปัจจุบันยาขับธาตุเหล็กที่มีใช้ในประเทศไทยมี 3 ชนิด ได้แก่

1. Desferrioxamine (DFO) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีดที่มีประสิทธิภาพดีและค่อนข้างปลอดภัยสามารถใช้ได้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป บริหารยาโดยการฉีดในขนาด 20-60 mg/kg/day (ในเด็กเล็กขนาดสูงสุดที่แนะนำคือ 40 mg/kg/day) จำนวน 5-7 วัน/สัปดาห์ โดยนิยมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังผ่านเครื่องช่วยฉีดยา (infusion pump) ช้าๆ วันละ 8-12 ชั่วโมง และปรับระดับยาตามความเหมาะสมโดยเมื่อคำนวณอัตราส่วนของขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ต่อวันเทียบกับระดับเฟอร์ริตินในเลือด (mean DFO daily dose/serum ferritin) ไม่ควรเกิน 0.025 และเมื่อระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า 1,000 ng/mL ควรปรับลดขนาดยาลง เนื่องจากผลข้างเคียงของยาจะมากขึ้นโดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อการมองเห็นและการได้ยิน เมื่อปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายลดลงเมื่อเทียบกับขนาดยาที่ได้รับ
2. Deferiprone (DFP) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ขนาดยาที่ใช้คือ 75-100 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 3 เวลาหลังอาหารหรือพร้อมอาหาร ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำควรได้รับยาในขนาดเริ่มต้น 75 mg/kg/day และควรตรวจ CBC ทุก 1-2 สัปดาห์ในช่วง 2-3 เดือนแรกที่เริ่มยาและต่อไปเดือนละครั้ง เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (agranulocytosis) โดย absolute neutrophil count (ANC) $<500/\text{mm}^3$ และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) โดย ANC $<1,000/\text{mm}^3$ แนะนำให้ใช้เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพิกการให้เลือด ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่ โดยมีแนวทางการกำกับการใช้ยาตามแผนภูมิที่ 1 ในปัจจุบันมียา DFP ชนิดน้ำทำให้การบริหารยาสะดวกขึ้น
3. Deferasirox (DFX) dispersible tablets (DT) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานในรูปแบบยาเม็ดละลายน้ำ สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้ คือ 20-40 mg/kg/day รับประทานวันละครั้ง ก่อนอาหาร 30 นาที และควรรับประทานในช่วงที่ท้องว่าง บริหารยาโดยการละลายยา DFX ในน้ำเปล่า น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล ปัจจุบันแนะนำให้ใช้เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พิกการให้เลือด ที่มีอายุตั้งแต่ 2-6 ปี ใช้เป็นยาลำดับถัดไปในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 6 ปี ที่ไม่สามารถใช้ยา DFP ได้ โดยมีแนวทางการกำกับการใช้ยาตามแผนภูมิที่ 1 ปัจจุบันมีรูปแบบ film-coated tablet (FCT) สามารถกลืนยาทั้งเม็ดหรือหักบดยาได้ ดูดซึมได้ดีกว่าแบบละลายน้ำ ขนาดยาที่ใช้คือ 14-28 mg/kg/day (0.7 เท่าของขนาดยา DFX DT) รับประทานวันละครั้ง สามารถกินตอนท้องว่างหรือพร้อมอาหารมื้อเบา ๆ (ไขมันต่ำและพลังงานประมาณ 250 แคลอรี) ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารชนิดรุนแรงน้อยกว่า (เนื่องจากไม่มีสาร sodium lauryl sulfate และ lactose) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 40 ไม่ตอบสนองต่อ DFX DT วันละครั้งแม้จะให้ขนาดสูงแล้ว มีการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของการบริหารยาวันละ 2 ครั้งโดยขนาดยาเท่าเดิม ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรับประทานยาวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีระดับเฟอร์ริตินในเลือดและหรือ LIC ลดลงชัดเจน ผลข้างเคียงไม่แตกต่างหรือน้อยกว่าในผู้ที่ได้ยาวันละ 1 ครั้ง (การให้เข้า เย็น ทำให้ trough concentration สูงขึ้น และ peak

concentration ต่ำลง) จึงแนะนำให้ยารวันละ 1 ครั้งก่อน หากใช้ยาขนาดสูง 30-40 mg/kg/day อย่างน้อย 6 เดือนแล้วไม่ได้ผลหรือทนผลข้างเคียงไม่ได้ ให้พิจารณาปรับยาเป็นวันละ 2 ครั้ง

การให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยภาวะวิกฤติ

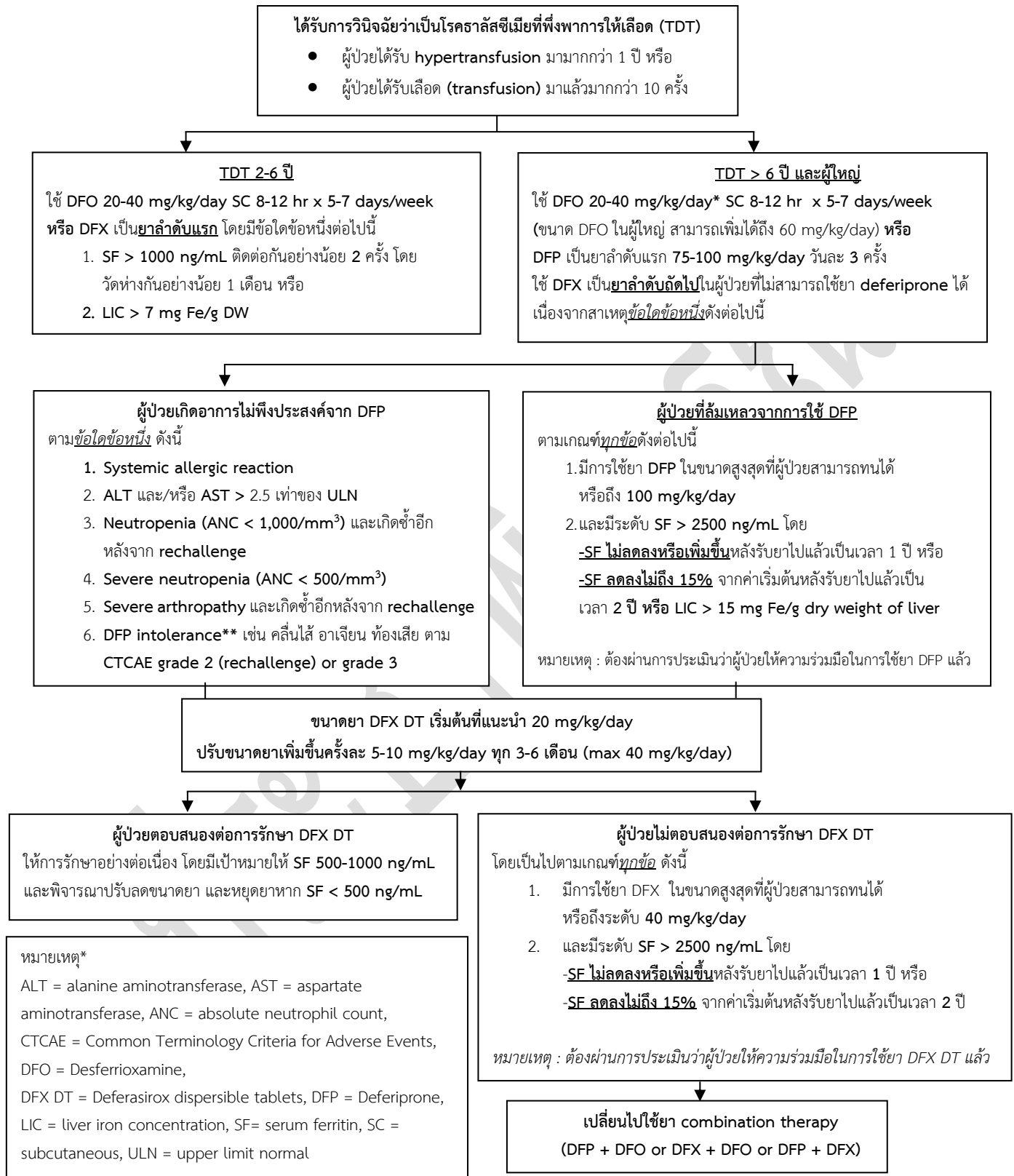
ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ หรือต้องการลดปริมาณธาตุเหล็กสะสมอย่างรวดเร็ว แนะนำให้ยา DFO ขนาด 50-60 mg/kg/day แบบ continuous intravenous/subcutaneous infusion เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจจากภาวะธาตุเหล็กเกิน เช่น cardiac dysrhythmia มีการลดลงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 56 มีภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน (acute heart failure) สามารถใช้ร่วมกับ DFP 75 mg/kg/day
2. ผู้ป่วยที่วางแผนการตั้งครุฑ
3. ผู้ป่วยที่ต้องการลดปริมาณธาตุเหล็กสะสมเพื่อเตรียมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก

การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	Desferrioxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox (DFX)
ตรวจนับเม็ดเลือดขาว	-	ตรวจทุก 1-2 สัปดาห์ ในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากนั้นเดือนละครั้ง และควรตรวจทุกครั้งที่มี อาการไข้หรือการติดเชื้อ	-
ระดับเฟอร์ริตินใน เลือด	ทุก 3 เดือน		
การทำงานของไต (BUN/Creatinine)	ตรวจทุก 3 เดือน	ตรวจทุก 3 เดือน	ตรวจทุก 1-3 เดือน หรือ ติดตามเมื่อมีการปรับขนาด ยา
ตรวจปัสสาวะหา proteinuria	-		ตรวจทุก 1-3 เดือน
ตรวจเลือดหาภาวะ metabolic acidosis, hypokalemia (Fanconi syndrome)	-	-	ตรวจทุก 6-12 เดือน
ค่าการทำงานของตับ (AST และ ALT)	ตรวจทุก 3 เดือน	ตรวจทุก 1 เดือนภายหลังการเริ่มยา หลังจากนั้นตรวจทุก 3 เดือน หรือติดตามทุกครั้งที่มีการปรับขนาดยาเพิ่ม พิจารณา หยุดยาเมื่อ AST และหรือ ALT >5 เท่าของค่าปกติ	
ความผิดปกติของการ มองเห็นและการได้ยิน	ตรวจก่อนเริ่มยาและตรวจเป็นประจำทุกปีในระหว่างที่ได้รับยา		

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการใช้ยาขับธาตุเหล็กสำหรับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (Transfusion dependent thalassemia: TDT)



หมายเหตุ **DFP intolerance หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากการใช้ยา deferiprone ได้ เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว โดยประเมินความรุนแรงตาม CTCAE

ในการบริหารยาขับธาตุเหล็กนอกจากการใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) แล้ว กรณีที่ใช้ยาเพียงชนิดเดียวไม่ได้ผล หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาตัวเดียวขนาดสูงได้ ควรพิจารณาใช้ยาร่วมกัน (combination therapy) ซึ่งจะทำให้ประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กดีขึ้น และทำให้ไม่ต้องใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งในขนาดสูง (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II)

การให้ยาขับธาตุเหล็กร่วมกัน (Combination of iron chelators)

หลักการของการให้ยาขับธาตุเหล็กร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิด คือ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการขับธาตุเหล็ก เนื่องจากยาแต่ละชนิดมีกลไกการขับธาตุเหล็กที่แตกต่างกันทำให้เสริมฤทธิ์กัน และบางครั้งสามารถลดปริมาณหรือความถี่ของยาแต่ละชนิด ทำให้ผลข้างเคียงน้อยลง ผู้ป่วยใช้ยาได้สม่ำเสมอขึ้น เมื่อธาตุเหล็กลดลงดีแล้ว อาจจะสามารถกลับไปใช้ยาชนิดเดียวต่อได้ กลไกที่ทำให้ขับธาตุเหล็กได้ดีขึ้นเมื่อใช้ยาร่วมกันเรียกว่า shuttling of iron⁽²⁰⁾ เช่นการใช้ DFO ร่วมกับ DFP พบว่า DFP มีความสามารถในการเข้าไปจับธาตุเหล็กในเซลล์ และ non-transferrin-bound iron บางชนิดได้ดีกว่า DFO แล้วดึงธาตุเหล็กออกมาส่งให้ DFO ซึ่งสามารถจับธาตุเหล็กในพลาสมาได้แน่นกว่า DFP แล้วจึงขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายต่อไป DFP ซึ่งปล่อยธาตุเหล็กแล้วสามารถกลับมาจับธาตุเหล็กใหม่ (recycle) นอกจากนี้พบว่าการให้ DFO คู่กับ DFX ก็สามารถเกิด shuttling of iron ได้เช่นเดียวกัน โดย DFX สามารถเข้าไปจับธาตุเหล็กในเซลล์ได้เร็วกว่า DFO แล้วจึงส่งธาตุเหล็กให้ DFO ขับออกจากร่างกายต่อไป DFX เองก็ถูกนำกลับไปใช้ใหม่ได้อีก การใช้ยา DFP ร่วมกับ DFX นั้น มีการศึกษาที่แสดงว่า DFX จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดีกว่า DFP ดังนั้น DFP จึงเป็นยาที่เข้าไปจับธาตุเหล็กในเซลล์แล้วนำมาส่งให้ DFX ขับออกจากร่างกายต่อไป

การให้ยาขับธาตุเหล็กร่วมกันที่มีข้อมูลการศึกษามากที่สุดคือ DFO ร่วมกับ DFP รองลงมาคือ DFO ร่วมกับ DFX และที่มีข้อมูลน้อยที่สุดคือ DFP ร่วมกับ DFX มีการศึกษาทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็น thalassemia major (TM) แนวทางการให้ยามีทั้งให้พร้อมกันในวันเดียวกัน หรือให้คนละวัน

1. ผลการศึกษาของยา DFO ร่วมกับ DFP (ตารางที่ 4)

(คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II)

มีข้อมูลการศึกษาแบบ randomized control trials (RCTs) มากที่สุด บางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการให้ DFO จำนวนวันน้อยลงแล้วแทนที่ด้วย DFP ก็ยังคงประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กเทียบเท่ากับให้ยา DFO ทุกวัน หรือเกือบทุกวัน ผลการศึกษาการให้ยาคู่กันเมื่อเทียบกับยาชนิดเดียว (DFO หรือ DFP) มีข้อมูลว่าสามารถลดระดับเฟอร์ริตินได้ดีกว่าหรือลดได้เท่ากัน ลด LIC ที่วัดจากการตรวจ MRI ได้ดีกว่าหรือลดได้เท่ากัน ลด myocardial iron ที่วัดจาก myocardial T2* ได้ดีกว่าหรือลดได้เท่ากัน ทำให้การบีบตัวของหัวใจดีขึ้นเทียบเท่ากับการให้ DFP ชนิดเดียว แต่ดีกว่าการให้ DFO ชนิดเดียว บางการศึกษาแสดงว่าเมื่อให้ร่วมกับ DFP ทำให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น เกิดจากการที่ DFP สามารถดึงธาตุเหล็กออกจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้ดีกว่า DFO แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต มีรายงานว่าลดภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อ การทำงานของหัวใจดีขึ้น รายงานส่วนใหญ่พบว่าผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากการให้ยาชนิดเดียว การศึกษาแบบ observational study พบอัตราการเกิด

agranulocytosis บ่อยขึ้น (4.2/100 patient-years)⁽²¹⁾ เมื่อเทียบกับที่เคยมีรายงานไว้ (0.2-1.5/100 patient-years)⁽²²⁻²⁴⁾ หรือเกิดผลข้างเคียงบ่อยขึ้นกว่าให้ยาตัวเดียว จึงแนะนำให้คอยติดตามอย่างใกล้ชิด

สรุปขนาดยา ให้ DFO ร่วมกับ DFP แบบพร้อมกัน

DFO 20-60 mg/kg/day 2-7 days/week

DFP 75-100 mg/kg/day

สรุปขนาดยา ให้ DFO ร่วมกับ DFP แบบคนละวัน (sequential/alternate regimen)

DFO 30-55 mg/kg/day 2-3 days/week

DFP 25-75 mg/kg/day 3-5 days/week

2. ผลการศึกษาของยา DFO ร่วมกับ DFX (ตารางที่ 5)

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ II)

ข้อบ่งชี้ของการใช้นอกจากที่กล่าวมาข้างต้น ยังรวมถึง เมื่อใช้ DFO ร่วมกับ DFP แล้วไม่ได้ผล หรือเกิด neutropenia/agranulocytosis จาก DFP การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ใช่ RCT ให้ผลว่าสามารถลดระดับเฟอร์ริตินได้ดี ช่วยลดหรือไม่ลด LIC ช่วยเพิ่มหรือไม่เพิ่ม myocardial T2* มีข้อมูลว่าทำให้ LIC ลดลงได้อย่างรวดเร็วและลดได้มากกว่าการให้ DFX ชนิดเดียว จึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ต้องการให้ LIC ลดลงเร็ว เช่นก่อนปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ หรือก่อนตั้งครุฑ⁽²⁵⁾ ยิ่งให้ยาเป็นระยะเวลานานขึ้น ยิ่งสามารถขับธาตุเหล็กได้เพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงจากการให้ยาร่วมกันสองชนิดไม่แตกต่างจากการให้ยาชนิดเดียว

สรุปขนาดยา DFO ร่วมกับ DFX

DFO 16-63 mg/kg/day 2-7 days/week

DFX 3-40 mg/kg/day 4-7 days/week

3. ผลการศึกษาของยา DFP ร่วมกับ DFX (ตารางที่ 6)

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ II)

การให้ยาขับเหล็ก 2 ชนิด ที่มี DFO ร่วมด้วย แม้มีรายงานว่าประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยาชนิดเดียว แต่มีข้อจำกัดเรื่องความเจ็บปวดจากการฉีดยา ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาไม่สม่ำเสมอ และราคาอุปกรณ์ infusion pump ที่ค่อนข้างสูง ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่สามารถเข้าถึงยาได้ การให้ยาร่วมกันมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตและทำให้ผู้ป่วยใช้ยาสม่ำเสมอขึ้น ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ที่รวบรวมหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาสองชนิดร่วมกันมีประสิทธิภาพในการลดระดับเฟอร์ริตินและ LIC ได้เทียบเท่ากับการใช้ยาร่วมกันสูตรอื่น (DFO + DFP, DFO + DFX) นอกจากนี้มีรายงานว่าสามารถลดธาตุเหล็กได้ดีในผู้ป่วยที่มีสูงมาก คือระดับเฟอร์ริติน 5,000-10,000 ng/mL แต่หากระดับเฟอร์ริตินมากกว่า 10,000 ng/mL พบว่าประสิทธิภาพการขับเหล็กลดลง⁽²⁶⁾ สามารถลด LIC และเพิ่ม myocardial T2* ได้ ผลข้างเคียงจากการให้ยาคู่กันไม่แตกต่างจากการให้ยาชนิดเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีน้อย

สรุปขนาดยา DFP ร่วมกับ DFX

DFP 75-100 mg/kg/day

DFX 20-40 mg/kg/day

**หมายเหตุ การศึกษาส่วนใหญ่ของการให้ยาขับธาตุเหล็กร่วมกันทำในผู้ใหญ่ ดังนั้นควรพิจารณาใช้ในเด็กโตที่มีระดับเฟอร์ริตินสูง

ประกาศพิจารณา

ตารางที่ 7 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ DFO ร่วมกับ DFP

Study design	Population	Age (years)	n	Treatment	SF	LIC	Cardiac T2*	Survival	Other	Side effect
Meta-analysis of RCTs in 1990-2012 ⁽²⁷⁾	TM	Any age		-DFO + DFP vs DFO vs DFP	No significant different between 3 groups	No significant different between 3 groups	Combined group and DFP group were more effective than DFO	-	For LVEF, combined group and DFP group were more effective than DFO	No new toxicity
Meta-analysis of RCTs in 1990-2012 ⁽²⁷⁾	TM	Any age		Sequential DFO + DFP vs DFP	Significant greater reduction in sequential group	-	-	-	-	No new toxicity
Meta-analysis of RCTs until 2017 ⁽²⁸⁾	Thalassemia	Any age		DFO + DFP vs DFO	Significant improvement in combined group	-	-	-	For LVEF, Significant improvement in combined group	Significant lower in combined group
RCT ⁽²⁹⁾	TM with mT2* 8-20 ms	>18	65	DFO 35 mkd 5 d/wk + DFP 75 mkd vs DFO 40	Significant greater improvement in	Significant greater improvement in	Significant greater improvement in	-	-	Comparable between 2 groups but more recurrent side effect in combined group

				mkd 5 d/w for 1 year	combined group	combined group	combined group			
RCT ⁽³⁰⁾	TM	9-23	24	DFO 40-50 mkd 2 d/w + DFP 75 mkd vs DFP 75 mkd for 1 year	Significant greater improvement in combined group	Significant greater improvement in combined group	-	-	-No heart failure or arrhythmia -Comparable QoL- improvement in both groups	DFP: 1 patient had acute cerebellar syndrome
RCT ⁽³¹⁾	TM with SF 1,000-4,000 ng/mL	>10	60	Alternating DFP 25 mkd 5 d/w + DFO 33-36 mkd 2 d/w vs DFO 35-38 mkd 5-7 d/w for 1 year	Comparable improvement in both groups	Comparable improvement in both groups	-	-	-	No increased iron chelation toxicity in alternated group
RCT ⁽³²⁾	TM with SF 800-3,000 ng/mL	23+8	213	Sequential DFP 75 mkd 4 d/w + DFO 50 mkd 3 d/w vs DFP 75 mkd for 5 years	Significant greater improvement in sequential group	Comparable improvement in both groups	Comparable improvement in both groups	No difference between 2 groups	Similar cost	No difference between 2 groups

RCT ⁽³³⁾	TM with LVEF <56% and mT2* <20 ms	>18	20	DFO 50–60 mkd 7 d/w + DFP 75 mkd vs DFO 50–60 mkd 7 d/w for 1 year	Significant improvement in combined group only	Significant improvement in combined group only	Comparable improvement of LVEF & mT2* in both groups	-	-	No new toxicity in combined group
RCT ⁽³⁴⁾	TM	13-18	265	DFO vs DFP vs sequential DFP-DFO vs combined DFP-DFO	-	-	-	Patients receiving DFP + DFO had better survival than DFO monotherapy	Risk factors for death: DFO-treatment, iron-overload complications, and the interaction effect of sex and age	Comparable between 2 groups
Observational study ⁽²²⁾	Beta TM with SF > 3,000 ng/mL	>10	79	DFP 70-80 mkd + DFO 30-50 mkd 2-6 d/w at least 1 year	-	-	-	-	Significant improvement of LVEF	Incidence of agranulocytosis 1.8%
Observational study ⁽²¹⁾	TM with severe hemosiderosis (SF > 2,000	15-36	59	Sequential DFP 75 mkd 4 d then (DFO 30-55	Significant improvement	Significant improvement	-	-	Significant improvement in cardiac function (left	Incidence of agranulocytosis 4.2/100 patient-years

	ng/mL and/or cardiac dysfunction)			mkd + DFP 50 mkd) 3 d for 1 year					ventricular shortening fraction)	
Observational study ⁽³⁵⁾	TM	10-49	52	DFO 20-60 mkd > 5 d/w + DFP 75-100 mkd for 5-7 years	Significant improvement	Significant improvement	-Significant improvement -Significant improvement of LVEF in both patients with normal or LV dysfunction	-	Improvement of abnormal glucose metabolism (78% to 34% abnormalities), thyroid function (78% stopped or reduced thyroxine), gonadal function (30-50% achieved normal function)	No new toxicity
Retrospective study of survival ⁽³⁶⁾	Beta TM	Since birth	539	DFP 70-80 mkd + DFO 30-50 mkd 2-6 d/w vs DFO 20-50 mkd 5-6 d/w	-	-	-	Marked improvement in survival for patients since 2000, may be due	-	-

								to the introduction of DFO + DFP		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DFP, deferiprone; d, day; LVEF, left ventricular ejection fraction; LIC, liver iron concentration; mT2*, myocardial T2*; ms, milliseconds; mkd, mg/kg/day; QoL, quality of life; RCT, randomized control trial; SF, serum ferritin; TM, thalassemia major; w, week

ตารางที่ 8 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ DFO ร่วมกับ DFX

Study design	Population	Age (years)	n	Treatment	SF	LIC	Cardiac T2*	Survival	Other	Side effect
RCT ⁽³⁷⁾	TM	10-51	57	DFO 50 mkd 5 d/w + DFX 30 mkd vs DFX 30 mkd for 1 year	Significant improvement in combined group only	No improvement in both groups	Significant improvement in combined group only	-	-	No new toxicity
Phase 2 clinical trial ⁽²⁵⁾	Beta TM with severe myocardial siderosis (mT2* 5-<10 ms, LVEF >56%)	10-41	59	DFO 40 mkd 5 d/w + DFX 20-40 mkd followed by DFX 30-40 mkd (when mT2* improvement) for 2 years	Clinically relevant improvements	Clinically relevant improvements	Clinically relevant improvements	-	-No new cardiac complications -LIC changed more rapidly and substantially than cardiac iron	No new toxicity

Phase 2 pilot clinical trial ⁽³⁸⁾	TM	9-36	18	DFO 35-50 mkd 3-7 d/w + DFX 20-30 mkd for 1 year	Significant improvement	Significant improvement	Significant improvement	-	Significant lower NTBI and labile plasma iron	No increased toxicity
Prospective study ⁽³⁹⁾	TM	32+6	7	DFO 32 mkd 3-4 d/w + DFX 20-27 mkd for 1 year	Clinically relevant improvements	Clinically relevant improvements	Clinically relevant improvements	-	Reduction of NTBI at 6 months	No adverse events
Quasi-experimental study ⁽⁴⁰⁾	Beta TM with SF >2,000 ng/mL	>7	32	DFO 40-50 mkd 2 d/w + DFX 30-40 mkd for 1 year	Significant improvement	-	-	-	Significant improvement of LVDD, LVSD, and LVEF	No adverse events
Retrospective study ⁽⁴¹⁾	TM	8-20	7	DFX 20-30 mkd d 1-4/w + DFO 20-40 mkd d 5-7/w for 2 years	Significant improvement	-	-	-	-	No adverse events
Retrospective study ⁽⁴²⁾	Beta TM	10-20	9	DFO 18-40 mkd 3-6 d/w + DFX 30-40 mkd for 1 year	8/9 patients showed decreased SF	8/9 patients showed decreased LIC	No significant change (baseline mT2* > 20 ms in all)	-	All responsive patients stopped DFO	No adverse events
Retrospective study ⁽⁴³⁾	Beta TM	4-58	18	DFO 16-63 mkd 2-7 d/w + DFX 3-25	Significant improvement	No significant change	No significant change	-	-	-

				mkd 4-7 d/w for 2 years						
Retrospective study ⁽⁴⁴⁾	TM	29-50	16	DFO 42 mkd 2-7 d/w + DFX 23 mkd for 1 year	Significant improvement	Significant improvement	No significant change	-	-	No new toxicity

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DFX, Deferasirox; d, day; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVDD, Left ventricular diastolic dimension; LVSD, left ventricular systolic dimension; LIC, liver iron concentration; mT2*, myocardial T2*; ms, milliseconds; mkd, mg/kg/day; NTBI, non-transferrin-bound iron; RCT, randomized control trial; SF, serum ferritin; TM, thalassemia major; w, week

ตารางที่ 9 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ DFP ร่วมกับ DFX

Study design	Population	Age (years)	n	Treatment	SF	LIC	Cardiac T2*	Survival	Other	Side effect
Meta-analysis of 11 studies in 2010-2022 (3 RCTs, 3 prospective single-arm studies, 1 retrospective comparative study, 4 case reports & series) ⁽⁴⁵⁾	TM	Any age		-DFP + DFX vs DFP -DFP + DFX vs DFX -DFP + DFX vs DFO + DFP -DFP + DFX vs DFO + DFX	-Significant and insignificant reduction in DFP + DFO -Comparable reduction with other combinations	Comparable reduction with other combinations	Significant improvement	-	**Poor quality of included studies	No new toxicity

RCT ⁽¹⁵⁾	Beta TM with SF > 2,500 ng/mL, LIC > 7 mg/g, mT2* >6- <20 ms	10-18	96	DFP 75 mkd + DFX 30 mkd vs DFO 40 mkd 6 d/w + DFP 75 mkd for 1 year	Comparable improvement in both groups	Comparable improvement in both groups	Significant greater improvement in DFP + DFX	-	- Comparable improvement of QoL in both groups - more compliance in DFP + DFX	No new toxicity
Prospective comparative study ⁽⁴⁶⁾	TM with SF >1,500 ng/mL	11.6+6.2	49	DFP 75 mkd + DFX 30 mkd vs DFP 75 mkd vs DFX 30 mkd for 1 year	-Significant improvement in 3 groups -Greater improvement in DFP + DFX -No difference between monotherapy	No improvement in 3 groups (30% of patients in each group performed MRI)	No improvement in 3 groups (30% of patients in each group performed MRI)	-	More urinary iron excretion in DFP + DFX	No new toxicity
Prospective study ⁽¹⁶⁾	Beta TM with SF >2,000 ng/mL	4-29	36	DFP 75-100 mkd + DFX 30-40 mkd for 1 year	-Significant improvement -Maximum reduction when SF 5,000-10,000 ng/mL, less reduction when SF > 10,000 ng/mL	-	-	-	-	No new toxicity

Retrospective study ⁽⁴⁴⁾	TM	26-54	42	DFP 93 mkd + DFX 23 mkd for 1 year	Significant improvement	Significant improvement	Significant improvement in only patients with mT2* <20 ms	-	-	No new toxicity
-------------------------------------	----	-------	----	--	----------------------------	----------------------------	---	---	---	-----------------

Abbreviations: DFO, deferoxamine; DFP, deferiprone; DFX, Deferasirox; LIC, liver iron concentration; mT2*, myocardial T2*; ms, milliseconds; mkd, mg/kg/day; QoL, quality of life; RCT, randomized control trial; SF, serum ferritin; TM, thalassemia major

เอกสารอ้างอิง

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet*. 2012; 379: 373-83.
2. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Thalassemia International Federation. Guideline for the management of transfusional dependent thalassemia (TDT) 4th edition (Version 2.0); 2021. p. 56-111.
3. Viprakasit V, Ajlan A, Aydinok Y, Al Ebadi A, Dewedar H, Ibrahim A, et al. MRI for the diagnosis of cardiac and iron overload in patients with transfusional dependent thalassemia: An algorithm to guide clinical use when availability is limited. *Am J Hematol*. 2018; 93: E 135-E139.
4. Cappellini MD, Porter J, Viprakasit V, Taher A. A paradigm shift on beta-thalassemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*. 2018;32: 300-311.
5. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Gooding S, Chowdhury O, Roberts DJ. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8): CD004405.
6. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000; 95(4): 1229-36.
7. Hider R, Hoffbrand V. The role of deferiprone in iron chelation. *N Eng J Med*. 2018; 379: 2140-50.
8. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansamrit A, Torcharus K, Pongtanakul B, Loathamdatas J, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE) monotherapy reduces iron overload in transfusional dependent thalassemias: 1-year results from a multi-centre prospective, single arm, open label, dose escalating Phase III study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol*. 2013; 88(4): 251-60.
9. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Chowdhury O, Gooding S, Robert DJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8): CD004839.
10. Bolling C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8): CD007476.
11. Moukalled N, Bou-Fakhredin R, Taher A. Deferasirox: Over a decade of experience in thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10: e2018066
12. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evan P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50: 99-104.

13. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A, Duca L, Poggiali E, Fraquelli M, et al. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: An alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53: 164-67.
14. Totadri S, Bansal D, Bhatia P, Attri SV, Trehan A, Marwaha RK. The deferiprone and deferasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with β -thalassemia major: A prospective, single center, open-label study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62: 1592-96.
15. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J Haematol*. 2014; 95: 411-20.
16. Porter J, Taher A, Cappellini MD, Dimitrios F. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2022.
17. Kattamis A, Aydinok Y, Taher A. Optimising management of deferasirox therapy for patients with transfusion-dependent thalassaemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2018;101(3):272-82.
18. Buaboonnam J, Takpradit C, Viprakasit V, Narkbunnam N, Vathana N, Phuakpet K, et al. Long-Term Effectiveness, Safety, and Tolerability of Twice-Daily Dosing with Deferasirox in Children with Transfusion-Dependent Thalassemias Unresponsive to Standard Once-Daily Dosing. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021065.
19. Babu T, Panachiyil GM, Sebastian J, Ravi MD. Effectiveness and tolerability of twice daily dosing of deferasirox in unresponsive and intolerant transfusion-dependent beta-thalassemia patients: A narrative review. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(6):514-9.
20. Aydinok Y. Combination chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2023;1529(1):33-41.
21. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papasotiriou I, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(1):21-5.
22. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005;90(10):1309-14.
23. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002;118(1):330-6.
24. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003;102(5):1583-7.

25. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalfy M, et al. Effects of deferiasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015;125(25):3868-77.
26. Totadri S, Bansal D, Bhatia P, Attri SV, Trehan A, Marwaha RK. The deferiprone and deferiasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with β -thalassemia major: A prospective, single center, open-label study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(9):1592-6.
27. Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferiasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(12):e82662.
28. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: a multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(6):641-50.
29. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(14):1876-84.
30. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2007;92(12):1599-606.
31. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica*. 2006;91(9):1241-3.
32. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol*. 2009;145(2):245-54.
33. Porter JB, Wood J, Olivieri N, Vichinsky EP, Taher A, Neufeld E, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):38.
34. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(3):247-51.

35. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2010;148(3):466-75.
36. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. 2006;91(9):1187-92.
37. Eghbali A, Shokri P, Afzal RR, Bagheri B. A 1-year randomized trial of deferasirox alone versus deferasirox and deferoxamine combination for the treatment of iron overload in thalassemia major. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(4):429-33.
38. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(2):99-104.
39. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A, Duca L, Poggiali E, Fraquelli M, et al. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(3):164-7.
40. Arandi N, Haghpanah S, Safaei S, Zahedi Z, Ashrafi A, Eatemadfar P, et al. Combination therapy - deferasirox and deferoxamine - in thalassemia major patients in emerging countries with limited resources. *Transfus Med*. 2015;25(1):8-12.
41. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(5):400-3.
42. Takpradit C, Viprakasit V, Narkbunnam N, Vathana N, Phuakpet K, Pongtanakul B, et al. Using of deferasirox and deferoxamine in refractory iron overload thalassemia. *Pediatr Int*. 2021;63(4):404-9.
43. Zargari A, Wu S, Greenway A, Cheng K, Kaplan Z. Effects of dual chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in patients with beta thalassaemia major. *Vox Sang*. 2022;117(5):733-7.
44. Origa R, Cinus M, Pilia MP, Ganesin B, Zappu A, Orecchia V, et al. Safety and Efficacy of the New Combination Iron Chelation Regimens in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia and Severe Iron Overload. *J Clin Med*. 2022;11(7).
45. Salem A, Desai P, Elgebaly A. Efficacy and Safety of Combined Deferiprone and Deferasirox in Iron-Overloaded Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(11):e48276.
46. Gomber S, Jain P, Sharma S, Narang M. Comparative Efficacy and Safety of Oral Iron Chelators and their Novel Combination in Children with Thalassemia. *Indian Pediatr*. 2016;53(3):207-10.

บทที่ 5

ภาวะธาตุเหล็กเกินและการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด

ภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาหลักของ NTDT คือ กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) และกระบวนการเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolysis) ซึ่งภาวะธาตุเหล็กเกินใน NTDT จะมีสาเหตุหลักจากการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มจากทางเดินอาหารและธาตุเหล็กสะสมจากเลือดในกรณีที่มีการให้เลือดด้วย⁽¹⁾

ในผู้ป่วย NTDT กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพจะส่งผลให้ปริมาณของเฮปไซดิน (hepcidin) ในเลือดต่ำลง เฮปไซดินเป็นโปรตีนที่ควบคุมเมตาบอลิซึมของธาตุเหล็กในร่างกาย เมื่อปริมาณต่ำลงจะส่งผลให้เกิดการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น และมีการปล่อยธาตุเหล็กที่นำกลับมาใช้ใหม่จาก reticuloendothelial system มากขึ้น กระบวนการทั้งหมดนี้จะส่งผลให้ธาตุเหล็กในเซลล์ macrophage มีปริมาณน้อยลง ระดับเฟอร์ริติน (ferritin) ไม่สูงมากเมื่อเทียบกับปริมาณธาตุเหล็กโดยรวมที่มีอยู่ในร่างกาย และการสะสมธาตุเหล็กที่ดูดซึมจากทางเดินอาหารผ่านทาง portal circulation เข้าไปที่เซลล์ตับมากขึ้น⁽¹⁾

มีการศึกษาใน NTDT พบว่าปริมาณธาตุเหล็กในตับจะเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย และเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารมากขึ้นถึง 3-4 mg/day ดังนั้นธาตุเหล็กที่สะสมเพิ่มเติมอาจมากถึง 1,000 mg/year⁽²⁾ ระดับธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.38 ± 0.49 mg Fe/g dry weight ต่อปี⁽³⁾ ซึ่งผู้ป่วย NTDT ที่อายุ 10 ปีขึ้นไปอาจเริ่มเกิดผลแทรกซ้อนจากภาวะธาตุเหล็กเกิน^(2, 4) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มโรค deletional hemoglobin H ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอาการรุนแรงน้อย จะเกิดผลแทรกซ้อนช้ากว่า คืออายุประมาณ 15 ปีขึ้นไป⁽⁵⁾ สำหรับการสะสมของธาตุเหล็กในเนื้อเยื่อหัวใจ ผู้ป่วย NTDT จะต่างจากกลุ่ม TDT คือมักไม่เกิดปัญหาด้านหัวใจจากธาตุเหล็กที่สะสม^(6, 7, 8) แต่อย่างไรก็ดี ในระยะยาวมีรายงานผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการปานกลางที่มีภาวะแทรกซ้อนของหัวใจแม้ธาตุเหล็กในหัวใจจะมีปริมาณไม่มาก ซึ่งเกิดจากการมี non-transferrin-bound iron (NTBI) ระดับสูงอยู่ในระยะเวลานาน⁽⁹⁾

ระดับ LIC ที่มากกว่า 5 mg Fe/g dry weight มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ การเกิดลิ้นเลือดอุดตัน ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง และความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ฮอร์โมนเพศ และกระดูกบาง⁽¹⁰⁾

การประเมินภาวะธาตุเหล็กเกิน

การประเมินระดับธาตุเหล็กสะสมที่เป็น gold standard ได้แก่ การวัด LIC โดยการตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ซึ่งเริ่มมีใช้แพร่หลายมากขึ้น และเป็นวิธีการตรวจที่ไม่รุกรานร่างกาย (non-invasive) หรือการตรวจชิ้นเนื้อจากตับ ซึ่งให้ข้อมูลได้มากและสามารถบอกการมี fibrosis ได้ แต่นิยมใช้น้อยลง เนื่องจากเป็นการตรวจที่รุกรานร่างกาย และการแปลผลอาจคลาดเคลื่อนในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ cirrhosis ซึ่งมีการกระจายของธาตุเหล็กในเนื้อตับไม่สม่ำเสมอ ส่วนในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ MRI ได้ สามารถใช้ระดับเฟอร์ริตินเพื่อประเมิน⁽¹¹⁾ มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฟอร์ริตินและ LIC ในผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมียที่มีอาการปาน

กลาง พบว่าค่าเฟอร์ริตินและ LIC มี positive correlation แต่ที่ LIC เดียวกันค่าเฟอร์ริตินในกลุ่ม thalassemia intermedia จะต่ำกว่ากลุ่ม thalassemia major อย่างมีนัยสำคัญ^(10, 12)

แนะนำให้ประเมินระดับธาตุเหล็กในผู้ป่วย NTDT ดังนี้ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. เริ่มประเมินที่อายุ 10 ปีขึ้นไป (ส่วนใน deletional Hb H disease แนะนำที่อายุ 15 ปีขึ้นไป)
2. แนะนำให้ตรวจระดับเฟอร์ริตินทุก 3 เดือน ส่วน deletional Hb H disease แนะนำให้ตรวจทุก 6-12 เดือน
3. ถ้าสามารถตรวจ MRI ได้ แนะนำให้ตรวจวัด LIC ทุก 1-2 ปี หรือตามความเหมาะสม ร่วมกับการตรวจระดับเฟอร์ริตินทุก 3-6 เดือน
4. การตรวจ MRI เพื่อวัดธาตุเหล็กในหัวใจไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยทุกราย แนะนำสำหรับผู้ป่วย NTDT สูงอายุที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก

แนวทางการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วย NTDT

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. พิจารณาให้ยาขับธาตุเหล็กเมื่อผู้ป่วยอายุมากกว่า 10 ปี และมีค่า LIC 5 mg Fe/g dry weight ขึ้นไป หรือ เฟอร์ริติน 800 ng/mL ขึ้นไป หรือเฟอร์ริติน 300-800 ng/mL ร่วมกับมีอาการหรือผลตรวจที่บ่งถึง ภาวะแทรกซ้อนของเหล็กเกิน⁽¹³⁾ ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ MRI ได้
2. กรณีที่ผู้ป่วย NTDT จำเป็นต้องให้เลือดสม่ำเสมอในระยะเวลาหนึ่ง เช่น ให้เพื่อช่วยการเจริญเติบโตในช่วงวัยรุ่น ให้ใช้แนวทางการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ
3. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการบริโภคอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง และให้ดื่มน้ำชาหรือน้ำเต้าหู้ก่อนมื้ออาหารเพื่อลดการดูดซึมของธาตุเหล็ก

ชนิดของยาขับธาตุเหล็ก

ยาดีเฟอราซิรอกซ์ (deferasirox, DFX) สามารถลดปริมาณธาตุเหล็กในผู้ป่วย NTDT ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยจากการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย 166 ราย พบว่าเมื่อใช้ขนาดยาที่ 5-10 mg/kg/day สามารถลดระดับเฟอร์ริติน และ LIC ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁾ การศึกษาต่อมาในช่วง extension phase อีก 1 ปีโดยใช้ขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วย 133 ราย สามารถลดระดับเฟอร์ริตินและ LIC ได้อย่างต่อเนื่อง⁽¹⁴⁾ และการศึกษาต่อมาในผู้ป่วย 134 ราย โดยให้ปรับขนาดยา 10-30 mg/kg/day ตามระดับ LIC พบว่าสามารถลดระดับ LIC ได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน โดยมีผลข้างเคียงแบบเดียวกับที่พบในผู้ป่วย TDT คือ ปวดท้อง ถ่ายเหลว และคลื่นไส้ ภายหลังติดตามการศึกษาไป 5 ปียังได้ผลคงเดิม^(15, 16)

สำหรับข้อมูลยาดีเฟอริโพรน (deferiprone, DFP) ในผู้ป่วย NTDT ในปี ค.ศ. 2003 มีรายงานการใช้ DFP ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้า-ธาลัสซีเมีย NTDT จำนวน 9 ราย พบว่าสามารถลดระดับเฟอร์ริตินได้ผลดี⁽¹⁷⁾ และการศึกษาต่อมา พบว่าผู้ป่วยที่ได้ DFP มีระดับ labile plasma iron (LPI) และ directly chelatable iron (DCI) ลดลง⁽¹⁸⁾ ในปี ค.ศ. 2011 มีรายงานการใช้ DFP ในขนาดเริ่มต้น 50 mg/kg/day และปรับขนาดขึ้นตามระดับเฟอร์ริตินในผู้ป่วยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี NTDT 30 ราย ที่ได้รับ DFP เป็นเวลา 1 ปี พบว่าระดับเฟอร์ริติน NTBI, malondialdehyde, pulmonary arterial pressure และ pulmonary vascular resistance ลดลง⁽¹⁹⁾

การศึกษาต่อมาในผู้ป่วย beta-thalassemia intermedia และ Hb H disease พบว่า DFP สามารถลดระดับธาตุเหล็กในร่างกายได้เช่นกัน^(20, 21, 22) การศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ DFP และเดสเฟอรัออกซามีน (desferrioxamine, DFO) ในผู้ป่วย thalassemia intermedia ในระยะเวลา 5 ปี พบว่า DFP มีประสิทธิภาพในการลดระดับเฟอร์ริตินได้ไม่แตกต่างจาก DFO⁽²³⁾

มีการศึกษาแบบ RCT ในปี ค.ศ. 2018 เปรียบเทียบการใช้ DFO ในผู้ป่วย NTDT 33 ราย เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา พบว่ายา DFO สามารถลดระดับ LIC อย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มี LIC เริ่มต้น 3 mg/g dry weight ขึ้นไป⁽²⁴⁾

สำหรับผู้ป่วย NTDT ที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน ทางเลือกของยาขับธาตุเหล็กมีดังนี้ (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. DFX dispersible tablet (DT) ในขนาดเริ่มต้น 10-20 mg/kg/day และปรับตามระดับเฟอร์ริตินหรือ LIC ได้สูงสุด 30 mg/kg/day หรือ
2. DFP ในขนาดเริ่มต้น 50 mg/kg/day และปรับตามระดับเฟอร์ริตินหรือ LIC ได้สูงสุด 100 mg/kg/day
3. ถ้ามีผลข้างเคียงทำให้ไม่สามารถใช้ DFX หรือ DFP ได้ สามารถใช้ DFO ในขนาดเดียวกับที่ใช้ในผู้ป่วย TDT

แนะนำให้ลดยาเมื่อระดับเฟอร์ริติน น้อยกว่า 500 ng/mL และอาจหยุดยาเมื่อระดับเฟอร์ริตินน้อยกว่า 300 ng/mL หรือ LIC ต่ำกว่า 3 mg/g dry weight

เอกสารอ้างอิง

1. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98(6):833-44.
2. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev*. 2012;26 Suppl 1:S16-9.
3. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-7.
4. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, et al. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):486-9.
5. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med*. 2011;364(8):710-8.
6. Origa R, Barella S, Argiolas GM, Bina P, Agus A, Galanello R. No evidence of cardiac iron in 20 never- or minimally-transfused patients with thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2008;93(7):1095-6.

7. Roghi A, Cappellini MD, Wood JC, Musallam KM, Patrizia P, Fasulo MR, et al. Absence of cardiac siderosis despite hepatic iron overload in Italian patients with thalassemia intermedia: an MRI T2* study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):585-9.
8. Taher AT, Musallam KM, Wood JC, Cappellini MD. Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. *Am J Hematol.* 2010;85(4):288-90.
9. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51(1):35-8.
10. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica.* 2008;93(10):1584-6.
11. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2017.
12. Taher A, Hershko C, Cappellini MD. Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol.* 2009;147(5):634-40.
13. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2023.
14. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol.* 2013;92(11):1485-93.
15. Taher AT, Cappellini MD, Aydinok Y, Porter JB, Karakas Z, Viprakasit V, et al. Optimising iron chelation therapy with deferiasirox for non-transfusion-dependent thalassaemia patients: 1-year results from the THETIS study. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;57:23-9.
16. Lai YR, Cappellini MD, Aydinok Y, Porter J, Karakas Z, Viprakasit V, et al. An open-label, multicenter, efficacy, and safety study of deferiasirox in iron-overloaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia (THETIS): 5-year results. *Am J Hematol.* 2022;97(8):E281-e4.
17. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, Kachintorn U, Maungsub W, Sriphen K, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol.* 2003;122(2):305-10.

18. Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood*. 2004;104(5):1504-10.
19. Akrawinthewong K, Chaowalit N, Chatuparisuth T, Siritanaratkul N. Effectiveness of deferiprone in transfusion-independent beta-thalassemia/HbE patients. *Hematology*. 2011;16(2):113-22.
20. Rombos Y, Tzanetea R, Konstantopoulos K, Simitzis S, Zervas C, Kyriaki P, et al. Chelation therapy in patients with thalassemia using the orally active iron chelator deferiprone (L1). *Haematologica*. 2000;85(2):115-7.
21. Olivieri NF, Koren G, Matsui D, Liu PP, Blendis L, Cameron R, et al. Reduction of tissue iron stores and normalization of serum ferritin during treatment with the oral iron chelator L1 in thalassemia intermedia. *Blood*. 1992;79(10):2741-8.
22. Chan JC, Chim CS, Ooi CG, Cheung B, Liang R, Chan TK, et al. Use of the oral chelator deferiprone in the treatment of iron overload in patients with Hb H disease. *Br J Haematol*. 2006;133(2):198-205.
23. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Lai E, Colletta G, Quota A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: Results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial. *Am J Hematol*. 2015;90(7):634-8.
24. Ricchi P, Meloni A, Pistoia L, Spasiano A, Spiga A, Allò M, et al. The effect of desferrioxamine chelation versus no therapy in patients with non transfusion-dependent thalassaemia: a multicenter prospective comparison from the MIOT network. *Ann Hematol*. 2018;97(10):1925-32.

พระยาพิชัยดา

บทที่ 6

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (Hematopoietic Stem Cell Transplantation: HSCT) เป็นวิธีรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียให้หายขาดที่เป็นมาตรฐานเพียงวิธีเดียวในปัจจุบัน ทั้งยังมีข้อมูลในหลายประเทศพบว่า การรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมีประสิทธิภาพ (cost-effectiveness) ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาแบบ conventional therapy รวมถึงทำให้คุณภาพชีวิต (quality of life) โดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้น⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีนี้ผู้ป่วยอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างและอาจเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงตามข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายฯ เท่านั้น และต้องได้รับการรักษาด้วยการรับเลือดและใช้ยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาหนึ่งเพื่อเพิ่มโอกาสสำเร็จและลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

ข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่

1. มีอาการแสดงของโรค เช่น ซีด ตับม้ามโต เจริญเติบโตช้า หน้าตาเปลี่ยนแปลง ตั้งแต่อายุต่ำกว่า 2 ปี
2. ได้รับเลือดครั้งแรกตั้งแต่อายุต่ำกว่า 4 ปี

ชนิดของโรคธาลัสซีเมียที่ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงดังกล่าว ได้แก่

- **β -thalassemia:** β -thalassemia major (β^0/β^0 , β^0/β^+), severe β -thalassemia/HbE disease (β^0/β^E)
- **α -thalassemia:** Hb Bart's hydrops fetalis syndrome ที่มีชีวิตรอดหลังช่วงทารกแรกเกิด, severe non-deletional Hb H diseases

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เป็นใครได้บ้าง

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย คือบุคคลที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. เป็นพี่น้องพ่อแม่เดียวกันกับผู้ป่วย ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ไม่มีอาการซีด และมีเนื้อเยื่อ (Human Leukocyte Antigen; HLA) เข้ากันได้กับผู้ป่วย (match-related donor) พี่น้องที่เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียและมี HLA เข้ากันกับผู้ป่วย สามารถเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ได้ โอกาสที่พี่น้องพ่อแม่เดียวกันจะมี HLA เข้ากันได้คือ ร้อยละ 25 ซึ่งการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจาก match-related donor จะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดและเกิดอาการแทรกซ้อนน้อยที่สุด (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

2. เป็นบุคคลทั่วไปที่ไม่ใช่พี่น้องที่มีสุขภาพแข็งแรง มีอายุ 18-50 ปี และมี HLA เข้ากันได้กับผู้ป่วย (match-unrelated donor) ซึ่งความเป็นไปได้ที่จะหาผู้บริจาคที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจากประชากรที่มีเชื้อชาติเดียวกันหรือใกล้เคียงกันคือประมาณ 1 ใน 50,000 ราย ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยเป็นหน่วยงานของประเทศที่รวบรวมรายชื่อผู้แสดงความจำนงเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ในปัจจุบันมีผู้บริจาคที่ขึ้นทะเบียนแล้วมากกว่า 180,000 รายและมีผู้ที่ได้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ให้แก่ผู้ป่วยโรคต่างๆ สำเร็จแล้วจำนวนกว่า 194 ราย

(ข้อมูลปี 2559 จาก <https://blood.redcross.or.th/news/information/833>) (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

3. เป็นพ่อหรือแม่ของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย (haploidentical donor) โดยพ่อหรือแม่จะต้องมีสุขภาพแข็งแรง การปลูกถ่ายฯ จากผู้บริจาคที่เป็นพ่อหรือแม่ มีข้อดีคือพบผู้บริจาคได้ง่ายและรวดเร็วกว่าการหา unrelated donor ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มี match-related donor จึงถือเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้หายขาด อย่างไรก็ตามการรักษาดังวิธีนี้จะทำเมื่อผู้ป่วยไม่มีผู้บริจาคที่มีคุณสมบัติข้อ 1 หรือ 2 เท่านั้น เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดฯ ของพ่อหรือแม่มี HLA เข้ากันกับของผู้ป่วยเพียงครึ่งเดียว การปลูกถ่ายฯ จึงมีความเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

การตรวจความเข้ากันได้ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

การตรวจความเข้ากันได้ของเซลล์ต้นกำเนิดฯ หรือที่รู้จักโดยทั่วไปว่าการตรวจเนื้อเยื่อ แท้จริงแล้วเป็นการตรวจรหัสทางพันธุกรรมของยีนที่ควบคุมการแสดงออกของ HLA บนเซลล์เม็ดเลือดขาว การตรวจ HLA นี้มีความสำคัญมากในการเลือกผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่เหมาะสมที่สุด หากผู้ป่วยและผู้บริจาคมีรหัสพันธุกรรมของ HLA ที่เหมือนกันมากยิ่งขึ้นโอกาสสำเร็จในการปลูกถ่ายฯ และลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน โดย HLA แบ่งออกเป็น class I ได้แก่ HLA-A, HLA-B และ HLA-C และ class II ได้แก่ HLA-DR และ HLA-DQ ผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องหรือบุคคลทั่วไปควรมีรหัสพันธุกรรมของ HLA ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วยทั้ง class I และ II

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ สามารถเลือกผู้บริจาคที่มีหมู่เลือด ABO และ Rh ต่างจากผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามก่อนการตรวจ HLA ผู้บริจาคต้องได้รับการตรวจโรคติดเชื้อเบื้องต้น ได้แก่ เชื้อไวรัสเอชไอวี (anti-HIV) ตับอักเสบบี (HBsAg) และตับอักเสบซี (anti-HCV) เมื่อพบว่าผลการตรวจโรคติดเชื้อเบื้องต้นเป็นลบ ห้องปฏิบัติการจะตรวจความเข้ากันได้ของ HLA class I ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคก่อน หากพบว่าเข้ากันได้จึงดำเนินการตรวจ HLA class II ต่อไป การตรวจ HLA สามารถส่งเลือดเพื่อรับการตรวจได้ที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติสภากาชาดไทย และธนาคารเลือดของโรงเรียนแพทย์ ได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาค (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

เซลล์ต้นกำเนิดฯ จากผู้บริจาคสามารถนำมาได้จาก 3 แหล่งที่มาโดยการเลือกใช้ขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ availability ของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่มี HLA เข้ากันกับผู้ป่วย จำนวนเซลล์ต้นกำเนิดฯ (CD34+) ที่ได้ (ทั้งนี้ในการปลูกถ่ายต้องใช้เซลล์ CD34+ อย่างน้อย 2 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมของผู้ป่วย) การพิจารณาถึงภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายฯ ที่อาจเกิดขึ้น และความยินยอมของผู้บริจาคที่จะเลือกบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง

1. Cord blood stem cell การเก็บเลือดจากสายสะดือสามารถทำได้ทั้งในกรณีที่ผู้บริจาคเป็นน้องของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนเกิดว่ามี HLA เข้ากันกับผู้ป่วย หรืออาจเก็บเลือดจากสายสะดือไว้ก่อนแล้วนำ DNA ของผู้บริจาคไปตรวจ HLA ภายหลัง ในกรณีนี้ทำได้ในโรงพยาบาลที่มีความสามารถในการเก็บรักษาเซลล์ต้นกำเนิดฯ เท่านั้น นอกจากนั้นในกรณีไม่มีผู้บริจาคที่เป็นพี่น้อง สามารถขอรับการค้นหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากสายสะดือ

ที่ HLA เข้ากันกับผู้ป่วยได้จากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย การใช้ cord blood stem cell มีข้อดีคือเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ graft-versus-host disease แบบเรื้อรัง (chronic GVHD; cGVHD) ต่ำภายหลังการปลูกถ่ายฯ แต่มีข้อเสียที่สำคัญคือเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่ได้จำนวนเซลล์ CD34+ น้อยและเก็บเซลล์ได้เพียงครั้งเดียวจากผู้บริจาคแต่ละราย ส่งผลให้จำนวนเซลล์ฯ ไม่พอกับการปลูกถ่ายฯ ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยทำให้เกิด primary graft failure ตามมา อีกทั้งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วย cord blood stem cell มีระยะเวลาการฝังตัวของเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell engraftment) รวมถึงการฟื้นตัวของเม็ดเลือดค่อนข้างช้า จึงส่งผลให้มีอุบัติการณ์การติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายฯ สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายจากเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากแหล่งอื่น^(2, 3) ในปัจจุบันการปลูกถ่ายฯ โดยใช้ cord blood stem cell ได้รับความนิยมน้อยลงอย่างมาก ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทยได้หยุดการรับบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากสายสะดือเพิ่มเติม แต่ผู้ป่วยยังสามารถขอรับบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากสายสะดือจากผู้ขึ้นทะเบียนบริจาคที่ยังมีอยู่ในปัจจุบันได้

2. Bone marrow stem cell เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากมีโอกาสประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายสูง และมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะ cGVHD ต่ำกว่าการใช้ peripheral blood stem cell⁽⁴⁾ โดยผู้บริจาคต้องได้รับการดมยาสลบเพื่อเก็บเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากไขกระดูกสะโพกทั้งสองข้าง ทั้งนี้จะใช้ bone marrow stem cell ได้เมื่อผู้บริจาคให้ความยินยอมด้วยความเต็มใจที่จะผ่านกระบวนการดังกล่าวเท่านั้น

3. Peripheral blood stem cell เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่ได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน และเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดฯ เดียวที่ใช้ในการปลูกถ่ายฯ จากผู้บริจาคที่เป็นพ่อหรือแม่ในประเทศไทย ถึงแม้จะมีรายงานอุบัติการณ์ของ cGVHD มากกว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดฯ จากแหล่งอื่นในการปลูกถ่าย การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากผู้บริจาคทำได้สะดวกกว่าเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากแหล่งอื่น โดยผู้บริจาคจะได้รับการฉีดยาระตุ้นเม็ดเลือดขาวเข้าทางใต้ผิวหนังเป็นเวลา 5 วันก่อนการเก็บเซลล์ ผู้บริจาคจะได้รับการใส่สายสวนเส้นเลือดดำใหญ่โดยไม่ต้องดมยาสลบ ใช้เครื่องปั่นแยกส่วนประกอบของเซลล์จากเลือด โดยเครื่องจะเก็บไว้แต่ส่วน peripheral blood mononuclear cell เพื่อนำไปคัดแยกเซลล์ CD 34+ ตามจำนวนที่ต้องการและคืนส่วนประกอบของเลือดอื่น ๆ ทั้งหมดกลับเข้าตัวผู้บริจาค

แนวทางการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

(คุณภาพหลักฐานประเภ B (น้ำหนักคำแนะนำ I))

ตลอดระยะเวลากว่า 30 ปี ที่ผ่านมา มีการศึกษาใหญ่หลายการศึกษาที่บอกว่าการเตรียมผู้ป่วยให้ดีขึ้นก่อนการปลูกถ่ายฯ เป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดความสำเร็จในการปลูกถ่ายฯ อัตราการเสียชีวิตหรือภาวะแทรกซ้อน ในปี ค.ศ. 1990 การศึกษาของ Lucarelli และคณะ⁽⁵⁾ พบว่าปัจจัยเสี่ยงก่อนการปลูกถ่ายฯ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีขนาดตับมากกว่า 2 ซม. ต่ำกว่าชายโครงขวา ได้รับยาขับเหล็กไม่สม่ำเสมอ และ/หรือมีภาวะ portal fibrosis ของตับ ต่อมาในปี ค.ศ. 2007 Mathews และคณะ⁽⁶⁾ ทำการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติมที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตและเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายฯ ได้แก่ อายุ ≥ 7 ปี และ/หรือมีขนาดของตับ ≥ 5 ซม. ในปัจจุบันมีการพัฒนาการใช้ reduced-toxicity conditioning regimen ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงดังกล่าว พบว่าผลการปลูกถ่ายฯ ใกล้เคียงกับการใช้ myeloablative conditioning regimen ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีโอกาสในการปลูกถ่ายฯ ควรเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมในด้านต่างๆ ดังนี้

1. การให้เลือด ควรให้เลือดแก่ผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์เพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดอยู่ระหว่าง 9.0-10.5 g/dL การปฏิบัติเช่นนี้นอกจากจะช่วยให้ผู้ป่วยเจริญเติบโตดี หน้าที่ไม่เปลี่ยนแปลงแล้ว จะช่วยป้องกันไม่ให้ขนาดตับม้ามโตมาก และจะช่วยลดการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูกซึ่งจะลดโอกาสการเกิด primary graft failure หลังการปลูกถ่ายฯ ควรเลือกใช้เลือดชนิดกรองเม็ดเลือดขาว (leukocyte-depleted packed red cell) ทุกครั้งเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด alloantibody ต่อ antigen ของเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาคเลือด หลีกเลี่ยงการหาเลือดที่เข้ากันยากระหว่างการปลูกถ่ายฯ และไม่ควรใช้เลือดจากญาติสายตรงโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีโอกาสเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด alloantibody ต่อผู้บริจาคที่เป็นญาติซึ่งทำให้มีโอกาสเกิด primary graft failure หลังการปลูกถ่ายฯ เช่นกัน

2. การขับเหล็ก ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดมาแล้วมากกว่า 10-15 ครั้ง หรือมีระดับเฟอร์ริติน (ferritin) >1,000 ng/mL ควรได้รับยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินให้ต่ำที่สุด นอกจากนั้นก่อนการปลูกถ่ายฯ ควรมีการประเมินธาตุเหล็กสะสมในอวัยวะต่าง ๆ ด้วยวิธีที่แม่นยำ ได้แก่ MRI T2* ในผู้ป่วยอายุ >10 ปีหรือสามารถร่วมมือในการตรวจได้

3. การดูแลรักษาสุขภาพฟัน ควรให้ความสำคัญกับสุขภาพในช่องปากของผู้ป่วยไม่ให้มีฟันผุ และมีการตรวจติดตามกับทันตแพทย์อย่างสม่ำเสมอ ช่วงทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ ผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันต่ำและมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงมาก หากผู้ป่วยมีฟันผุอาจเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดถึงขั้นเสียชีวิตได้

กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

สรุปขั้นตอนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้ดังนี้ (แผนภูมิที่ 1)

1. แพทย์ผู้ดูแลพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายฯ เป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ต้องพึ่งพาเลือด และมีความสมัครใจเข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายฯ

2. ส่งตัวผู้ป่วยไปยังสถาบันที่สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ ให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้ ในปัจจุบันมีสถาบันและโรงพยาบาลของรัฐบาลที่ให้บริการนี้ 7 แห่ง ได้แก่

- สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร
- สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร
- สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร
- สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก กองกุมารเวชกรรม วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร
- สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จ.สงขลา
- สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น
- แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี

3. หาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ ที่เหมาะสม โดยผู้ที่มีโอกาสเป็นผู้บริจาคจะต้องเข้ารับการตรวจโรคติดเชื้อเบื้องต้น ได้แก่ ไวรัสเอชไอวี (anti-HIV), ตับอักเสบบี (HBsAg) และตับอักเสบซี (anti-HCV) หากผลทุกอย่างเป็นลบ จึงส่งเลือดเพื่อตรวจหรือชนิดตรวจความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค (HLA typing and matching) ที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย หรือสถาบันต่าง ๆ ที่ให้บริการตรวจตามที่กล่าวมาข้างต้น เมื่อได้ผู้บริจาคที่มี HLA เข้ากันได้มากที่สุดแล้วผู้ป่วยจะได้เข้าคิวเพื่อรอการปลูกถ่ายฯ
4. ระหว่างที่รอการปลูกถ่ายฯ นั้น แพทย์ผู้ดูแลควรให้เลือดแบบกรองแก่ผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ และดูแลผู้ป่วยให้ได้รับยาขับเกลืออย่างต่อเนื่อง
5. เมื่อใกล้ถึงคิวปลูกถ่ายฯ สถาบันที่จะทำการปลูกถ่ายฯ จะนัดผู้ป่วยไปตรวจร่างกายเพื่อเตรียมความพร้อมก่อนการปลูกถ่ายฯ ได้แก่ ตรวจเลือดดูการทำงานของตับ ไต ตรวจสมรรถภาพการทำงานของปอด ตรวจ echocardiogram เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ การตรวจสุขภาพฟัน เป็นต้น
6. สำหรับผู้ป่วยที่จะทำการปลูกถ่ายฯ โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดฯ จากพ่อหรือแม่ (haploidentical stem cell transplantation) ผู้ป่วยจะต้องมาอนโรยยาบาลเพื่อรับยากดภูมิคุ้มกันเดือนละ 1 ครั้ง ติดกันเป็นเวลา 2 เดือนก่อนการปลูกถ่าย
7. ช่วงปลูกถ่ายฯ ผู้ป่วยจะต้องนอนในห้องปลอดเชื้อเป็นระยะเวลารวมเฉลี่ยประมาณ 4-6 สัปดาห์ โดยระยะแรกจะมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่เพื่อใช้ให้ยาที่ใช้ในการปลูกถ่ายฯ ให้สารอาหารในกรณีที่ผู้ป่วยกินไม่ได้ และให้เซลล์ต้นกำเนิดฯ ต่อมาจะมีการให้ยากดภูมิคุ้มกันและกดไขกระดูกซึ่งเป็นยากกลุ่มเคมีบำบัดขนาดสูง (conditioning regimen) ประมาณ 7-10 วันก่อนการให้เซลล์ฯ จากผู้บริจาค เมื่อถึงกำหนดเซลล์ต้นกำเนิดฯ จะถูกเก็บจากผู้บริจาคด้วยวิธีที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และแพทย์จะนำเซลล์ฯ นั้นมาให้แก่ผู้ป่วยทางสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่คล้ายการให้เลือด หลังให้เซลล์ฯ จากผู้บริจาคจะเป็นช่วงที่ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่สุดจึงยังคงต้องอยู่ในห้องปลอดเชื้อและรอให้เซลล์ฯ จากผู้บริจาคแบ่งตัวสร้างเซลล์เม็ดเลือดและภูมิคุ้มกันทดแทนซึ่งจะให้เวลาประมาณ 10-21 วันขึ้นกับแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดฯ ในระหว่างนี้ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันภาวะ GVHD แบบเฉียบพลัน (acute GVHD; aGVHD) และยากกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF)
8. ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายฯ ผู้ป่วยและครอบครัวควรเตรียมที่พักใกล้โรงพยาบาลที่ทำการปลูกถ่ายฯ เพราะนอกจากจะสามารถมาโรงพยาบาลได้อย่างทันทั่วทั้งที่ในกรณีเกิดอาการแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายฯ แพทย์ผู้รักษาก็จะนัดติดตามอาการและผลเลือดถี่ทุก 1-2 สัปดาห์ไปเป็นระยะเวลาประมาณ 6 เดือน
9. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายฯ จากพี่น้องหรือผู้บริจาคที่ไม่ใช่พี่น้องแต่มี HLA ตรงกัน หากไม่มี cGVHD จะสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ในระยะเวลา 6-12 เดือน สำหรับผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ฯ จากพ่อหรือแม่จะสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ในระยะเวลา 1-2 ปีหากไม่มีภาวะ cGVHD
10. หลังจากแพทย์ให้หยุดหรือลดยากดภูมิคุ้มกันจนถึงระดับหนึ่งแล้ว ผู้ป่วยทุกรายจะต้องได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคต่าง ๆ ใหม่ทั้งหมด เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่เคยเกิดจากวัคซีนที่ฉีดมาแล้วถูกทำลายไประหว่างการปลูกถ่ายฯ

ผลแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

แบ่งออกตามระยะของการปลูกถ่ายฯ ดังนี้

1. ระยะที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเพื่อการปลูกถ่ายฯ

เป็นช่วงที่ผู้ป่วยจะได้รับยากกลุ่มเคมีบำบัดทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนได้หลายแบบ ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน จำนวนเม็ดเลือดทุกชนิดทั้งเม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวต่ำลง ผู้ป่วยอาจต้องได้รับส่วนประกอบของเลือดเป็นครั้งคราว มีการหลุดลอกของเยื่อบุต่าง ๆ ส่งผลให้เป็นแผลในช่องปากหรือทางเดินอาหารส่วนอื่น ทำให้กินอาหารได้น้อยลง มีอาการท้องเสียถ่ายเหลว ที่สำคัญผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการมีไข้ติดเชื้อตามอวัยวะต่าง ๆ และการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายฯ ที่พบบ่อยที่สุด จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยจะต้องอยู่ในห้องปลอดเชื้อตลอดเวลา และญาติที่เฝ้าผู้ป่วยจะต้องเป็นผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง นอกจากนี้ ภายหลังจากการได้รับเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากผู้บริจาค ผู้ป่วยอาจมีอาการแทรกซ้อนจากปฏิกิริยาของเม็ดเลือดขาวของผู้บริจาคต่ออวัยวะต่างๆ (aGVHD) ได้แก่ มีผื่นแดงคันตามตัว หรือในรายที่อาการรุนแรงอาจมีอาการหลุดลอกของผิวหนัง มีอาการตับอักเสบตัวเหลืองตาเหลือง คลื่นไส้อาเจียน และถ่ายเหลวเป็นน้ำปริมาณมากหรืออาจมีมูกเลือดปน แพทย์ผู้ดูแลจะให้การรักษาอาการเหล่านี้ด้วยการปรับยากดภูมิคุ้มกันและให้ยากกลุ่มสเตียรอยด์อย่างเหมาะสม

2. ระยะหลังการปลูกถ่ายฯ

ช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายฯ เซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ จากเซลล์ต้นกำเนิดฯ ของผู้บริจาคยังทำงานไม่เต็มที่ ส่งผลให้ผู้ป่วยยังอาจต้องได้รับเลือดแดง เกล็ดเลือด และยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว G-CSF เป็นระยะ ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงสูงในการมีไข้ติดเชื้อทุกชนิด และมีความเสี่ยงต่อภาวะ aGVHD คล้ายกับตอนอยู่โรงพยาบาล จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ผู้ป่วยจะต้องมีที่พักอยู่ใกล้กับโรงพยาบาลที่ทำการปลูกถ่ายฯ เพื่อที่จะได้มาพบแพทย์ได้อย่างทันทั่วทั้งที่มีอาการแทรกซ้อน นอกจากนี้ที่พักของผู้ป่วยควรได้รับการจัดให้มีความสะอาด และผู้ป่วยต้องกินแต่อาหารที่ปรุงสุกสะอาดเท่านั้น ระยะหลัง 3 เดือนจากการปลูกถ่ายฯ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแทรกซ้อนแบบ cGVHD ได้แก่ สิวเปลี่ยนแปลง ผมหงอกขาว ลื่นเลื่อน เยื่อบุช่องปากแห้ง ตาแห้ง ผิวหนังตึง มีอาการหอบเหนื่อยง่ายหายใจไม่สะดวก จากภาวะ bronchiolitis obliterans เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้จะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน และมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสชนิดต่าง ๆ และเชื้อรา ทั้งนี้แม้ผู้ป่วยจะมี stem cell engraftment และมีการฟื้นตัวของเม็ดเลือดแล้ว อย่างไรก็ตามอาจจำเป็นต้องมีการติดตามค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด รวมถึงการตรวจดู chimerism ว่าเซลล์เหล่านั้นเป็นของผู้บริจาคหรือไม่เพื่อเฝ้าระวังภาวะ secondary graft failure ที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการปลูกถ่ายฯ⁽⁸⁾

3. ผลแทรกซ้อนระยะยาว ถึงแม้ผู้ป่วยจะสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันหลังการปลูกถ่ายฯ ได้แล้ว ผู้ป่วยยังมีความจำเป็นต้องมาตรวจติดตามอาการสม่ำเสมอในระยะยาว และต้องตรวจจำเพาะ ได้แก่ ตรวจตา ตรวจการได้ยิน ตรวจสุขภาพฟัน echocardiogram เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจ ตรวจสมรรถภาพการทำงานของปอด ตรวจมวลกระดูก และตรวจฮอร์โมนต่างๆ อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง เนื่องจากผลแทรกซ้อนระยะยาวหลังการปลูกถ่ายฯ อาจมีได้ดังนี้

- Airway and pulmonary diseases
- Autoimmune disorders
- Neuroendocrine dysfunction
- Impairment of growth and development
- Infertility

- Cardiac diseases
- Ocular problems
- Musculoskeletal diseases
- Dental problems
- Dysfunction of genitourinary tract
- Gastrointestinal and hepatic complications
- Post-transplant malignancies

เรื่องนำรู้หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตซ้ำ

ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาต่อต้านไม่รับเซลล์ฯ จากผู้บริจาคและกลับมาเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียซ้ำ แพทย์สามารถพิจารณาให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ เป็นครั้งที่ 2 ได้ แต่ควรเว้นระยะเวลาให้ผู้ป่วยฟื้นตัวจากผลแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการปลูกถ่ายฯ ครั้งแรกเสียก่อน โดยส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลาประมาณ 1 ปี

2. การเปลี่ยนแปลงหมู่เลือด ABO หลังการปลูกถ่ายฯ

หากผู้ป่วยมีหมู่เลือด ABO ไม่ตรงกับผู้บริจาค ระยะ 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายฯ จะเป็นระยะที่หมู่เลือดของผู้ป่วยจะเปลี่ยนไปโดยมีความก้ำกึ่งระหว่างหมู่เลือดเดิมของผู้ป่วยกับหมู่เลือดของผู้บริจาค ดังนั้นหากผู้ป่วยต้องได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับจากธนาคารเลือดที่มีประสิทธิภาพการหาส่วนประกอบของเลือดให้แก่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ เมื่อเลย 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายฯ แล้วหมู่เลือดของผู้ป่วยจะเปลี่ยนไปเป็นหมู่เลือดของผู้บริจาคอย่างถาวร

3. การถ่ายทอดโรคธาลัสซีเมียไปสู่ลูกหลาน

การที่ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหายขาดจากโรคด้วยการปลูกถ่ายฯ มิได้แปลว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถส่งต่อความผิดปกติทางพันธุกรรมของโรคนี้อีกต่อไป เนื่องจากเซลล์ที่ได้รับการแก้ไขให้กลายเป็นปกติหรือเป็นเพียงแค่พาหะของโรคจากการปลูกถ่ายฯ คือเซลล์เม็ดโลหิตเท่านั้น ในขณะที่เซลล์อื่นในร่างกายรวมถึงเซลล์สืบพันธุ์ (ไข่และสเปิร์ม) ยังคงมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมียเดิมของผู้ป่วย แม้ผู้ป่วยหลายรายหลังการปลูกถ่ายฯ มีโอกาสเป็นหมัน แต่ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยสามารถมีบุตรหรือตั้งครรภ์ได้ตามปกติ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักในการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยว่าความเสี่ยงของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายฯ และสามารถ/ภรรยาในการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะต้องคิดเสมือนว่าผู้ป่วยยังเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงแบบเดิมอยู่

ผลการรักษาโรคธาลัสซีเมียด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ

รายงานผลการรักษาโรคธาลัสซีเมียด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ แบบ HLA-matched related donor HSCT ทั้งในต่างประเทศและประเทศไทยพบว่า อัตราการรอดชีวิต 5 ปีโดยปราศจากโรคธาลัสซีเมีย (5-years thalassemia-free survival) ประมาณร้อยละ 85^(7, 9) ส่วนอัตราการรอดชีวิต 5 ปี โดยปราศจากโรคธาลัสซีเมียจากการรายงานของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2014 ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายแบบ HLA-matched unrelated HSCT ประมาณร้อยละ 82⁽⁷⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 2016 คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดลได้รายงาน

ผลการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียด้วย HLA-haploidentical HSCT พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต 2 ปี โดยปราศจากโรคธาลัสซีเมีย ประมาณร้อยละ 90⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ยังต้องได้รับการติดตามระยะยาวต่อไป

ในการนี้คณะผู้จัดทำได้รวบรวมข้อมูลผลการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบต่าง ๆ จากทั้ง 7 โรงพยาบาลของรัฐที่เปิดให้บริการปลูกถ่ายฯ จวบจนถึงเดือนธันวาคมปี พ.ศ. 2561 ได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช (ตั้งแต่ พ.ศ. 2531 รวม 138 ราย) โรงพยาบาลรามาธิบดี (ตั้งแต่ พ.ศ. 2545 รวม 135 ราย) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ตั้งแต่ พ.ศ. 2531 รวม 25 ราย) โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 รวม 10 ราย) โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ (ตั้งแต่ พ.ศ. 2556 รวม 13 ราย) โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 รวม 1 ราย) และโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 รวม 2 ราย) ดังแสดงในตารางที่ 1

ถึงแม้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ จะสามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ แต่จะเห็นว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยอาจประสบผลล้มเหลวจากการรักษาทำให้โรคกลับเป็นซ้ำ และบางรายเกิดอาการแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายฯ ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตหรืออาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายฯ และครอบครัวควรได้รับการส่งตัวมาเพื่อขอรับคำปรึกษาถึงความเสี่ยงต่าง ๆ จากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในโรงพยาบาลที่สามารถทำการปลูกถ่ายฯ ก่อนเข้าสู่กระบวนการขั้นตอนต่อไป นอกจากนั้นแพทย์ผู้ดูแลหลักควรให้ความสำคัญกับการให้เลือดและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยใช้ยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมออยู่ตลอดเพื่อลดโอกาสการเกิดอาการแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายฯ

ค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

ในปี พ.ศ. 2563 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้สิทธิการเบิกจ่ายครอบคลุมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่มีอายุน้อยกว่า 10 ปีและมีผลตรวจ HLA เข้ากันได้กับพี่น้องหรือผู้ขึ้นทะเบียนบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ กับศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติสภากาชาดไทย โดยผู้ป่วยยังต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในกระบวนการทำ HLA class I, II typing และ matching เอง ผู้ป่วยและผู้บริจาคราคาคนละประมาณ 20,000 บาท ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 10 ปีที่มีความประสงค์จะปลูกถ่ายฯ หรือผู้ป่วยที่ไม่มีผู้บริจาคที่มีผลตรวจ HLA ตรงกันแต่ประสงค์จะทำการปลูกถ่ายฯ จากบิดามารดา จะต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายเองทั้งหมด กรณีหลังนี้หากปลูกถ่ายฯ จากผู้บริจาคที่ขึ้นทะเบียนกับสภากาชาดไทย จะต้องมียาใช้จ่ายในการตรวจร่างกายผู้บริจาคและการเก็บเซลล์ฯ จากผู้บริจาคประมาณ 200,000-300,000 บาท ค่าปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ จะขึ้นอยู่กับชนิดของการปลูกถ่ายฯ และแปรผันตรงกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ในผู้ป่วยเด็กน้ำหนัก 15 กก.ที่ทำการปลูกถ่ายฯ ในโรงพยาบาลรัฐบาล HLA-matched related HSCT ประมาณ 1,200,000-1,500,000 บาท ส่วน HLA-matched unrelated HSCT และ HLA-haploidentical HSCT ประมาณ 1,800,000-2,400,000 บาท ทั้งนี้ราคาอาจมากหรือน้อยกว่านี้ขึ้นกับภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นหลังการปลูกถ่ายฯ ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิเบิกจ่ายแบบข้าราชการหรือรัฐวิสาหกิจสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้โดยมีค่าใช้จ่ายส่วนเกินบางส่วนที่ต้องรับผิดชอบ ส่วนโรงพยาบาลของรัฐสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลกลับได้ตามสิทธิ โดยใช้กลไกกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม (Diagnosis Related Groups: DRGs) เป็นตัวกลางในการคำนวณ

โดยสรุปแล้วการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ เป็นวิธีรักษาโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดที่เป็นมาตรฐานเพียงวิธีเดียวในปัจจุบัน ในระยะกว่า 30 ปีที่ผ่านมาถึงแม้ประเทศไทยจะมีโรงพยาบาลของรัฐที่สามารถให้บริการปลูกถ่ายฯ มากขึ้นถึง 7 แห่ง แต่จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายฯ ก็ยังถือว่ามียาจำนวนน้อยมากหากเทียบกับจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทยที่มีอยู่กว่า 100,000 ราย ดังนั้นการให้เลือดและการขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอก็ยังเป็น

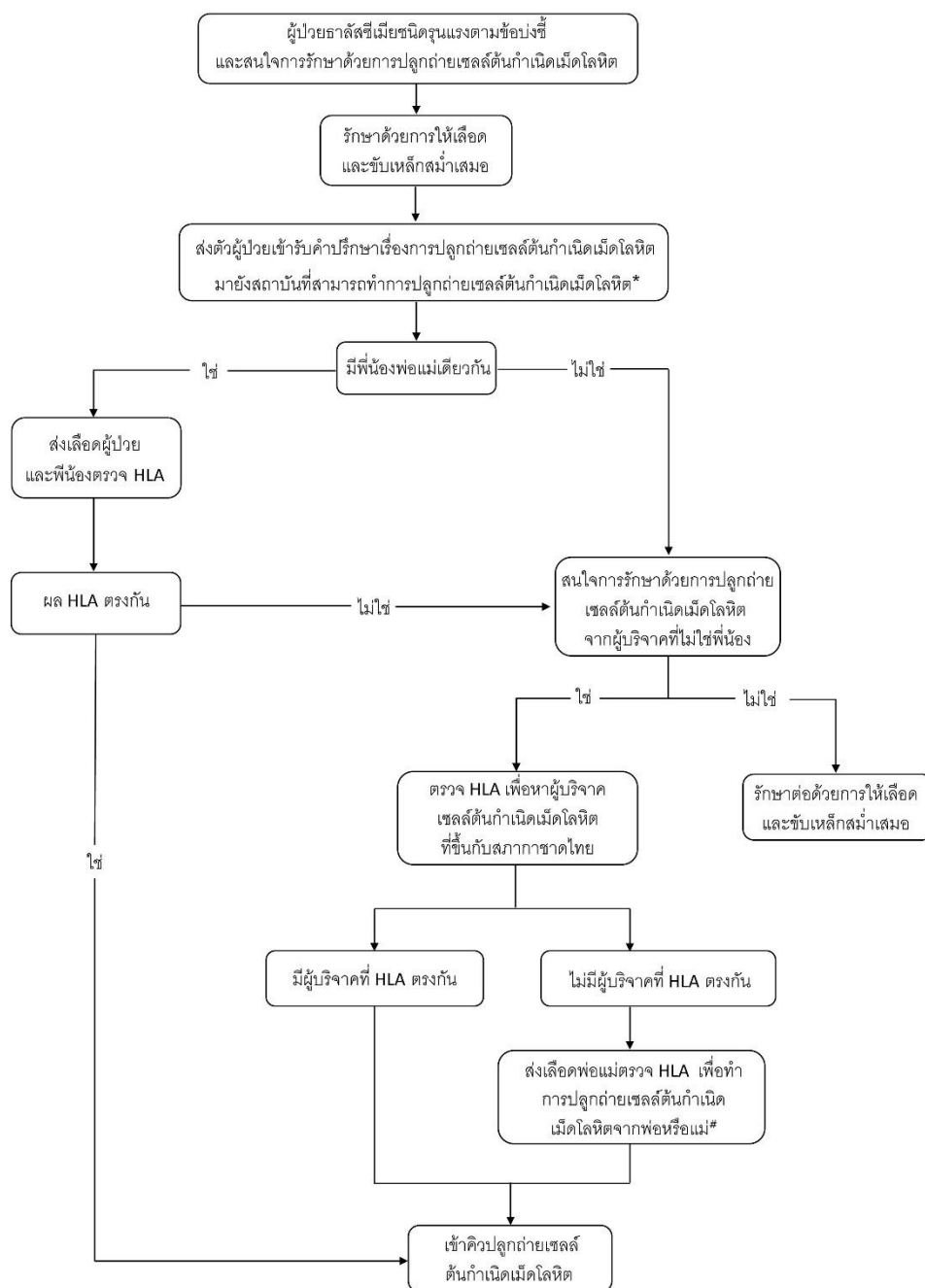
การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้และสามารถเบิกจ่ายได้ตามสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า อีกทั้งการให้เลือดและการขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอยังเป็นประโยชน์ในการลดอาการแทรกซ้อนหากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายฯ ในเวลาต่อมา บทบาทสำคัญของแพทย์ผู้ดูแลหลัก สำหรับการปลูกถ่ายฯ คือ การทราบข้อบ่งชี้สำหรับการปลูกถ่ายฯ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย รู้จักภาพรวมของกระบวนการปลูกถ่ายฯ เพื่อให้คำปรึกษาเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยและครอบครัว หลังจากนั้นจึงส่งตัวผู้ป่วยและครอบครัวที่สนใจการปลูกถ่ายฯ มายังสถาบันที่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ ได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Porter J. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):361-70.
2. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, Cairo MS, Bhatia M, Kurtzberg J, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(9):1375-82.
3. Shenoy S, Walters MC, Ngwube A, Soni S, Jacobsohn D, Chaudhury S, et al. Unrelated Donor Transplantation in Children with Thalassemia using Reduced-Intensity Conditioning: The URTM Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(6):1216-22.
4. Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable Outcomes of Allogeneic Peripheral Blood versus Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Major Thalassemia: A Multivariate Long-Term Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(2):307-12.
5. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N Engl J Med. 1990;322(7):417-21.
6. Mathews V, George B, Deotare U, Lakshmi KM, Viswabandya A, Daniel D, et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(8):889-94.
7. Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(12):2066-71.
8. Andreani M, Testi M, Gaziev J, Condello R, Bontadini A, Tazzari PL, et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. Haematologica. 2011;96(1):128-33.

9. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811-20.
10. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous β -thalassemia and β -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):813-8.

แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วยเพื่อรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต



*โรงพยาบาลของรัฐที่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

1. สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
2. สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
3. สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
5. สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

6. สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

7. แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

#เปิดให้บริการเฉพาะ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล
รามธิบดี

ตารางที่ 1 ผลการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ในประเทศไทย

(พ.ศ. 2530-2561)

ชนิดของการปลูก ถ่ายเซลล์ต้น กำเนิดเม็ดโลหิต	จำนวนผู้ป่วย		หายขาดจากโรค		มีชีวิตรอยู่ แต่โรคกลับเป็นซ้ำ		มีชีวิตรอยู่ แต่มีอาการแทรก ซ้อนจากการปลูก ถ่ายฯ ซึ่งรบกวน คุณภาพชีวิต		เสียชีวิต	
	ราย	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ	ราย**	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ
ใช้เซลล์จากพี่น้อง	213	100	178	83.6	16	7.5	3	1.4	19	8.9
ใช้เซลล์จากผู้ บริจาคที่ไม่ใช่พี่ น้อง หรือพ่อแม่	77	100	62	80.5	7	9.0	2	2.6	8	10.0
ใช้เซลล์จากพ่อ หรือแม่	35	100	30	85.7	2	5.7	3	8.6	3	8.6
รวม	325	100	270	83.1	25	7.7	8*	2.5	30	9.2

*ทุกรายมีภาวะ cGVHD,

**เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มมีชีวิตรอยู่แต่โรคกลับเป็นซ้ำหรือหายขาดจากโรค

บทที่ 7

ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเกิดได้จากตัวเองและเกี่ยวเนื่องจากการรักษา บทนี้ได้กล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนทั้งในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) และที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (NTDT) ดังนี้

- 7.1 การติดเชื้อ
- 7.2 ตับอักเสบและนิ่วในถุงน้ำดี
- 7.3 ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ
- 7.4 ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ
- 7.5 การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก
- 7.6 แผลเรื้อรังที่ขา
- 7.7 ภาวะความดันโลหิตสูง

7.1 การติดเชื้อ

การติดเชื้อพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเทศไทยและเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่ง ขณะที่ในต่างประเทศเป็นสาเหตุอันดับสองรองจากภาวะหัวใจล้มเหลว⁽¹⁻³⁾ โดยปัจจัยที่ส่งผลทำให้มีการติดเชื้อในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียคือ^(4, 5)

1. การเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกัน มีการศึกษาในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียพบว่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนและการทำงานของเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด T cell และ B cell มีการสร้าง immunoglobulin ลดลง มีการก่อกำเนิด complement และมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ NK cell ทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอระยะเวลานาน จะมีโอกาสเกิด alloantigenic stimulation แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิด T cell, B cell, macrophage และ NK cell

2. ภาวะธาตุเหล็กเกิน ทั้งจากตัวโรคธาลัสซีเมียเอง และได้จากเลือด เนื่องจากทั้งเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา เชื้อโปรโตซัว ใช้ธาตุเหล็กในการแบ่งตัวและมีชีวิต และพบว่าเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei*, *Salmonella* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes* และ *Yersinia enterocolitica* มี virulence มากขึ้นเมื่ออยู่ในภาวะธาตุเหล็กเกิน ส่วนเชื้อไวรัส แม้ว่าจะไม่ต้องการธาตุเหล็กในการแบ่งตัว แต่ก็พบว่าธาตุเหล็กเพิ่มโอกาสการติดเชื้อไวรัสมากขึ้น และทำให้การตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อไวรัสลดลง⁽⁵⁻⁷⁾ นอกจากนี้ภาวะธาตุเหล็กเกินทำให้การทำงานของ macrophage และการหลั่ง interferon gamma น้อยลง ทำให้ลดการ phagocytosis มีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ CD4/CD8 T cell และทำให้การสร้าง immunoglobulin น้อยลง รวมทั้งยังก่อกำเนิดการทำงานของ complement⁽⁸⁾ จึงมีความจำเป็นที่ต้องลดระดับธาตุเหล็กในเลือด ผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินและได้รับยาขับธาตุเหล็กชนิด desferrioxamine (DFO) จะมีโอกาสเสี่ยงติดเชื้อ *Y. enterocolitica* และเชื้อรา (Mucormycosis) เพิ่มขึ้นเนื่องจากผนังเซลล์ของเชื้อมี receptor ต่อสารประกอบในยา

DFO และยาขับธาตุเหล็ก DFO จะมีการกดการสร้าง cytokine ต่างๆ ส่วนยาขับธาตุเหล็กชนิด deferiprone (DFP) ไม่พบการกดการสร้าง cytokine แต่ยา DFP นั้นมีโอกาสเกิด agranulocytosis และ neutropenia ได้⁽⁹⁻¹¹⁾

3. การติดเชื้อจากการให้เลือด มีโอกาสติดเชื้อไวรัส ได้แก่ ไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัส CMV Parvovirus B19 และไวรัสซิกา เชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ ซิฟิลิส และแบคทีเรียแกรมลบ และเชื้อปรสิต ได้แก่ plasmodium, babesia และ trypanosome แต่อย่างไรก็ตามกระบวนการรับบริจาคเลือด มีการชักประวัติเกี่ยวกับการติดเชื้อ การเดินทางไปในพื้นที่ระบาดของโรค การใช้ยาปฏิชีวนะ โรคประจำตัวและมีการตรวจคัดกรองเชื้อไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี ตับอักเสบบี และซิฟิลิสด้วยวิธีระดับโมเลกุล คือ Nucleic acid amplification technology (NAT) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 ทำให้โอกาสติดเชื้อน้อยลงอย่างมาก นอกจากนี้การให้เลือดชนิดลดเม็ดเลือดขาว (leukocyte depletion) จะลดโอกาสติดเชื้อไวรัส CMV และเชื้ออื่น ๆ ได้ รวมทั้งการเก็บเลือดในอุณหภูมิที่เหมาะสม จะช่วยป้องกันการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย

4. การตัดม้าม ม้ามมีหน้าที่ในการกำจัดเม็ดเลือดที่ผิดปกติและเชื้อโรค รวมทั้งมีหน้าที่สร้างเม็ดเลือดและสารต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันและกำจัดเชื้อ เมื่อมีการตัดม้ามทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะระบบ complement และการสร้างอิมมูโนโกลบูลิน ทำให้มีโอกาสเกิด overwhelming post-splenectomy infection ซึ่งมีอาการติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และปอดอักเสบ จากเชื้อกลุ่ม encapsulated bacteria โดยเฉพาะเชื้อ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* โดยพบว่าโอกาสเกิดการติดเชื้อนี้มากกว่าคนทั่วไปถึง 50 เท่า⁽¹²⁾ แต่อาจพบเชื้อแกรมลบอื่นๆ เช่น *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp. และ *Ehrlichia* spp.

5. ภาวะขาดสารอาหาร โดยเฉพาะการขาดธาตุสังกะสี จะทำให้ต่อมไทมัสสร้างฮอร์โมนผิดปกติ ส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ ทำให้มีการกำจัดเชื้อโรคเปลี่ยนแปลง⁽¹³⁾

การติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

1. การติดเชื้อแบคทีเรีย

การติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีอาการหลากหลาย ได้แก่ การติดเชื้อเฉพาะที่ ไชน์ส อักเสบ ปอดอักเสบ ฝีหนองบริเวณอวัยวะต่างๆ กระดูกอักเสบ ลำไส้อักเสบ ระบบน้ำดีอักเสบ สมออักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือด เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญคือ เชื้อแกรมลบ ได้แก่ *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas* spp. และ *Salmonella* spp. การรักษาคือการให้ยาฆ่าเชื้อที่ครอบคลุมเชื้อ และ surgical intervention ตั้งแต่แรกถ้ามีข้อบ่งชี้^(1, 14-17)

ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และออสเตรเลีย และภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย มีรายงานผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีความเสี่ยงเป็นโรคเมลิออยด์จากการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ได้ ซึ่งมีอาการและอาการแสดงแบบเฉพาะที่ เช่น ฝีหนอง ปอดอักเสบ หรือแบบติดเชื้อในกระแสเลือดก็ได้^(18, 19)

ในประเทศแถบตะวันตก มีรายงานการติดเชื้อ *Y. enterocolitis* ได้บ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา DFO แต่ในประเทศแถบตะวันออกพบน้อย การติดเชื้อนี้สามารถติดเชื้อได้ในหลายอวัยวะ ได้แก่ ลำไส้อักเสบ ข้อมอักเสบ คออักเสบ ทอนซิลอักเสบ และในรายที่มีอาการรุนแรง จะมีการติดเชื้อในกระแสเลือด ฝีในตับหรือม้าม กระดูกอักเสบ

ติดเชื้อในหัวใจ และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ สำหรับการเพาะเชื้อในเลือดหรืออุจจาระ จำเป็นต้องอยู่ในอุณหภูมิที่เหมาะสมคือ 22 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง ดังนั้นควรแจ้งทางห้องปฏิบัติการเมื่อส่งผลการติดเชื้อนี้ การรักษานั้นใช้ยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) และ gentamicin ในรายที่มีอาการรุนแรง ส่วนอาการเฉพาะที่สามารถให้ ceftriaxone หรือ ciprofloxacin ได้ รวมทั้งควรหยุดให้ยา DFO

ส่วนผู้ป่วยตัดม้ามมีจะโอกาสติดเชื้อแบคทีเรียชนิด encapsulated ได้แก่ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* และ *N. meningitidis* มากขึ้น เกิดภาวะ overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) มักจะมีอาการนำมาด้วยไข้ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และจะมีอาการติดเชื้อแบบรุนแรงตามมาคือการติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยบางรายอาการอาจรุนแรงจนเข้าสู่ภาวะโคม่าภายใน 24-48 ชั่วโมง เนื่องจากภาวะช็อก น้ำตาลต่ำ เลือดเป็นกรด และ disseminated intravascular coagulation

2. การติดเชื้อไวรัส

ปัจจุบันมีโอกาสดูแลเชื้อไวรัสเอชไอวี ตับอักเสบบี ตับอักเสบซีจากการให้เลือดลดลงอย่างมาก เนื่องจากมีการตรวจคัดกรองโดยใช้เทคนิคระดับโมเลกุล Nucleic acid amplification technology (NAT) ในการตรวจเลือดผู้บริจาค รวมทั้งผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่แรกเกิด

ส่วนไวรัสอื่น ๆ เช่น Parvovirus B19 สามารถติดต่อได้ทางการหายใจ หรือจากได้รับเลือด อาการทั่วไปมีไข้ ผื่นขึ้น ปวดเมื่อยตามตัว แต่หากมีการติดเชื้อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เม็ดเลือดแดงอายุสั้นกว่าปกติ จะมีโอกาสเกิด transient aplastic crisis ได้ ให้เฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดบ่อยกว่าปกติ เมื่อพิจารณาแล้วว่าไม่มีสาเหตุอื่น เช่น alloimmunization หรือ hypersplenism^(4, 5)

Cytomegalovirus (CMV) สามารถติดต่อจากการได้รับเลือดที่มีเม็ดเลือดขาวที่มีไวรัส โดยผู้ที่ติดเชื้อ CMV จะมีโอกาสดูแลเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ไวรัสเดงกี ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้เลือดออกมากขึ้น แต่มีโอกาสดังกล่าวจะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้ โดยเฉพาะการเกิดโลหิตจาง ตับอักเสบบี และไตวาย รวมทั้งมีโอกาสดังกล่าวจะได้รับเลือดมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ติดเชื้อไวรัสเดงกี ต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด^(20, 21)

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ผู้ป่วยธาลัสซีเมียไม่ได้เสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น ส่วนความเสี่ยงต่อโรครุนแรง ข้อมูลไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามอาจมีความเสี่ยงต่อโรครุนแรงกรณีผู้ป่วยที่ต้องให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ได้ยาขับธาตุเหล็ก หรือตัดม้าม⁽²²⁾

3. การติดเชื้อรา

ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราฟิธิโอซิส (Pythiosis) ซึ่งเกิดจากเชื้อ *Pythium insidiosum* รายงานเป็นครั้งแรกในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2528 โดยมีอาการและอาการแสดง 4 แบบ คือ^(4, 23, 24)

- (1) การติดเชื้อบริเวณผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง (cutaneous/subcutaneous pythiosis) เป็นแผลอักเสบเรื้อรัง ลักษณะเป็น granulomatous ulceration หรือ abscess-like หรือ cellulitis พบบริเวณรอบตา หน้า แขน ขา

- (2) การติดเชื้อที่ดวงตา (ophthalmic pythiosis) อาการคือ ปวด บวม ระคายเคืองที่บริเวณดวงตา และเกิดเป็นแผลที่กระจกตา (corneal ulcer หรือ keratitis) เชื้อมักลุกลามอย่างรวดเร็ว จนถึงขั้นอาจทำให้ตาบอดได้ การติดเชื้อนี้มักเกิดจากอุบัติเหตุบริเวณดวงตา
- (3) การติดเชื้อบริเวณหลอดเลือดแดง (vascular pythiosis) มักจะพบเชื้อบริเวณหลอดเลือดแดงใหญ่บริเวณขา (femoral) เมื่อเชื้อมีจำนวนมากขึ้น ทำให้เกิดการอุดตันในหลอดเลือด (arterial occlusion หรือ aneurysm) นำไปสู่การเกิด gangrene หรือเกิดการฉีกขาดของหลอดเลือด หลังจากนั้นเชื้อจะแพร่ไปตามหลอดเลือดแดงอย่างรวดเร็ว จนสุดท้ายจะไปเจริญที่หลอดเลือดแดงใหญ่บริเวณหัวใจ (aorta) ส่วนใหญ่มักเสียชีวิต โดยพยาธิสภาพนี้พบมากที่สุด ในคนไข้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย การวินิจฉัยสามารถตรวจ serological หรือ PCR การรักษาค่อนข้างยาก โดยใช้ยาฆ่าเชื้อรา ผ่าตัด และการใช้วัคซีนที่ทำจากแอนติเจนของเชื้อกระตุ้นภูมิ (immunotherapeutic vaccine)⁽²⁵⁾
- (4) การติดเชื้อที่บริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย (disseminated pythiosis) มีรายงานการติดเชื้อที่สมอง ปอด ไพรงจมูก ตับ ไต กระเพาะอาหาร เป็นต้น

ในประเทศไทยพบผู้ป่วยติดเชื้อฟิโรซิสได้บ่อยกว่าประเทศตะวันตก เนื่องจากประเทศไทยมีอากาศร้อนชื้นตลอดปี มีดินและแหล่งน้ำขังตามธรรมชาติที่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อนี้ โดยพบมากในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่สัมผัสดินและน้ำ โดยเฉพาะผู้ที่ประกอบอาชีพเกษตรกรรม

4. การติดเชื้อมาลาเรีย

แม้ว่าพาหะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย จะป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียชนิดรุนแรง แต่ผู้ป่วยที่เป็น β -thalassemia major และ intermedia จะไม่มีการป้องกันมาลาเรียอย่างรุนแรง และเมื่อมีการติดเชื้อมาลาเรียมีแนวโน้มที่จะมีภาวะโลหิตจางรุนแรงด้วย^(4, 26)

ข้อแนะนำในการป้องกันการติดเชื้อแก่ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ให้วัคซีนตามอายุ โดยเฉพาะ
 - 1.1 วัคซีนตับอักเสบบี แนะนำให้ทั้งหมดอย่างน้อย 3 เข็ม ที่เดือนที่ 0, 1 และ 6 โดยหลังจากฉีดวัคซีนครบแล้ว 1-2 เดือน ควรตรวจเลือด anti-HBs เพื่อดูว่ามีการตอบสนองต่อวัคซีนหรือไม่ โดยถ้าตรวจพบว่าระดับ anti-HBs < 10 mIU/mL ให้พิจารณาฉีดวัคซีนซ้ำอีก 1 เข็ม และตรวจเลือดซ้ำที่ 1-2 เดือน หากผล anti-HBs > 10 mIU/mL ถือว่ามีภูมิคุ้มกันต่อตับอักเสบบี แต่หากผล anti-HBs < 10 mIU/mL ให้ฉีดวัคซีนเพิ่มอีก 2 เข็ม (รวมทั้งหมด 6 เข็ม) และตรวจเลือดซ้ำ หากผลเลือด anti-HBs < 10 mIU/mL ถือว่าเป็นกลุ่ม nonresponder ให้พิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ⁽²⁷⁾
 - 1.2 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส มี 2 ชนิดคือ ชนิดคอนจูเกต (Pneumococcal conjugate vaccine -PCV) และ ชนิดโพลีแซคคาไรด์ 23 ซีโรทัยป์ (23-valent polysaccharide vaccine-

PPSV23) โดยแนะนำฉีดวัคซีน PCV ตามตารางที่ 1 และกรณีที่มีภาวะการทำงานของม้ามบกพร่อง แนะนำว่าเมื่ออายุมากกว่า 2 ปี ให้ฉีด PPSV23 ห่างจากเข็มสุดท้ายของวัคซีน PCV อย่างน้อย 2 เดือน และให้กระตุ้น PPSV23 อีก 1 ครั้ง 5 ปีถัดมา

โดยปัจจุบันวัคซีน PCV ในไทยมีหลายชนิดได้แก่ ชนิด 10 สายพันธุ์ (Synflorix™, Pneumosil™), 13 สายพันธุ์ (Prevnar™, Weuphoria™) และ 15 สายพันธุ์ (Vaxneuvance™) อย่างไรก็ตาม วัคซีน Pneumosil™ และ Weuphoria™ ยังไม่มีข้อมูลในกลุ่มเสี่ยงจึงไม่แนะนำให้ใช้ ในอนาคตจะมีวัคซีน PCV 20 สายพันธุ์ หากได้รับวัคซีนชนิดนี้ในการฉีดปฐมภูมิอย่างน้อย 1 เข็ม จะไม่ต้องฉีดวัคซีนชนิด PPSV23 เป็นเข็มกระตุ้น⁽²⁸⁾

ตารางที่ 1 คำแนะนำการให้วัคซีน PCV ในเด็กที่อายุต่างๆ

อายุเริ่มที่รับวัคซีน	การฉีดแบบปฐมภูมิ (primary series)	การฉีดกระตุ้น
2-6 เดือน	PCV 3 เข็ม ห่างกัน 4-8 สัปดาห์	PCV เมื่ออายุ 12-15 เดือน
7-11 เดือน	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 4-8 สัปดาห์	PCV เมื่ออายุ 12-15 เดือน
12-23 เดือน	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 4-8 สัปดาห์	ไม่ต้องฉีด
2-6 ปี	PCV 2 เข็ม ห่างกัน 8 สัปดาห์	ไม่ต้องฉีด
>6-18 ปี	PCV 1 เข็ม	ไม่ต้องฉีด

*ดัดแปลงมาจากตารางวัคซีนในเด็กไทย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย 2567⁽²⁹⁾

1.3 วัคซีนไขหวัดใหญ่ ปีละ 1 ครั้ง โดยฉีดได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป หากฉีดครั้งแรกอายุน้อยกว่า 9 ปี แนะนำให้ฉีด 2 เข็มห่างกัน 1 เดือนในปีแรก และหลังจากนั้นฉีดปีละ 1 ครั้ง

1.4 แนะนำการให้วัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มเติม เพื่อรักษาไม่ให้เกิดปัญหากับตับ

2. ผู้ป่วยที่จะตัดม้ามควรให้วัคซีนเพื่อป้องกันโรคนิวโมคอคคัส ฮิบ (Hemophilus influenzae type B, Hib) และ

ใช้กาฬหลังแอนอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด หากไม่สามารถรอได้พิจารณาให้ฉีดเร็วที่สุดหลังผ่าตัดเมื่ออาการคงที่ ดังนี้⁽²⁸⁾

2.1 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส โดยให้วัคซีนตามอายุและประวัติการให้วัคซีนก่อนหน้านี้ รวมทั้งต้องให้ PPSV23 ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี และห่างจากเข็มสุดท้ายของวัคซีน PCV อย่างน้อย 2 เดือน และให้กระตุ้น PPSV23 อีก 1 ครั้ง 5 ปีถัดมา แต่ถ้าหากได้รับวัคซีน PCV 20 ในการฉีดปฐมภูมิอย่างน้อย 1 เข็ม จะไม่ต้องฉีดวัคซีนชนิด PPSV23 เป็นเข็มกระตุ้น (ตารางที่ 2)⁽²⁸⁻³⁰⁾

ตารางที่ 2 คำแนะนำการให้วัคซีน PCV และ PPSV23 สำหรับผู้ป่วยดัดม้าม

อายุที่เริ่มให้วัคซีน	ประวัติวัคซีนที่เคยได้รับ	คำแนะนำในการฉีดวัคซีน
2-6 ปี	4 เข็ม ของ PCV 13, PCV 15 หรือ PCV 20	ถ้าไม่มีเข็มใดเข็มหนึ่งใน 4 เข็ม เป็น PCV 20 แนะนำให้ฉีด PPSV23 หรือ PCV 20 จำนวน 1 เข็ม โดยต้องห่างจาก PCV 13 หรือ PCV 15 อย่างน้อย 8 สัปดาห์ ถ้ามีเข็มใดเข็มหนึ่งใน 4 เข็ม เป็น PCV 20 ไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีน PPSV23 เพิ่ม
	3 เข็ม ของ PCV 13, PCV 15 หรือ PCV 20 ก่อนอายุ 2 ปี	1 เข็มของ PCV 15 หรือ PCV 20 โดยถ้าเลือกฉีด PCV 15 และไม่เคยได้ PCV 20 แนะนำให้ฉีด PPSV23 จำนวน 1 เข็มหลัง PCV 15 อย่างน้อย 8 สัปดาห์ หรือถ้าเลือกฉีด PCV 20 ในเข็มนี้ หรือเคยได้รับมาก่อน ไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีน PPSV23 เพิ่ม
	< 3 เข็ม ของ PCV 13, PCV 15 หรือ PCV 20 ก่อนอายุ 2 ปี	2 เข็มของ PCV 15 หรือ PCV 20 ห่างกัน 8 สัปดาห์ โดยถ้าเลือกฉีด PCV 15 และไม่เคยได้ PCV 20 แนะนำให้ฉีด PPSV23 1 เข็มหลัง PCV 15 อย่างน้อย 8 สัปดาห์ หรือถ้าฉีด PCV 20 ในเข็มนี้ ไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีน PPSV23 เพิ่ม
	PPSV23 1 เข็ม	2 เข็มของ PCV 15 หรือ PCV 20 ห่างกัน 8 สัปดาห์ โดยควรห่างจาก PPSV-23 อย่างน้อย 8 สัปดาห์
>6 ปี	ไม่เคยได้รับ PCV หรือ PPSV	1 เข็มของ PCV 15 ตามด้วย PPSV 23 ห่างอย่างน้อย 8 สัปดาห์ และอีก 5 ปี อีก 1 เข็ม หรือ 1 เข็มของ PCV 20 และไม่ต้องฉีดวัคซีน PPSV23 เพิ่ม
	1 เข็มของ PCV13, PCV 15 หรือ PCV 20	กรณีเข็มก่อนเป็น PCV 13 หรือ PCV 15 แนะนำให้ฉีด PPSV23 ห่างอย่างน้อย 8 สัปดาห์ 1 เข็ม และเข็มที่ 2 ห่างอย่างน้อย 5 ปี กรณีเข็มก่อนเป็น PCV 20 ไม่ต้องฉีดวัคซีน PCV หรือ PPSV23 เพิ่ม

	PPSV23 อย่างน้อย 1 เข็ม และไม่เคยได้รับวัคซีน PCV 13, PCV 15 หรือ PCV 20	1 เข็มของ PCV 15 หรือ PCV 20 โดยห่างจาก PPSV23 เข็มก่อนอย่างน้อย 8 สัปดาห์ และถ้าฉีดเข็ม PPSV23 เข็ม 2 ต้องห่างกับ PPSV23 เข็มแรกอย่างน้อย 5 ปี
--	--	---

*ดัดแปลงมาจาก American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 810-22⁽³⁰⁾

2.2 วัคซีนป้องกันโรคฮิบ ควรได้รับอย่างน้อย 1 เข็ม อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนผ่าตัดหากไม่เคยได้รับมาก่อน หรือไม่ได้รับการกระตุ้นหลังอายุ 14 เดือน⁽³¹⁾

ตารางที่ 3 คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคฮิบ สำหรับผู้ป่วยตัดม้าม

อายุที่เริ่มให้วัคซีน	ประวัติวัคซีนฮิบที่เคยได้รับ	วัคซีนฮิบ
1-5 ปี	ไม่เคยได้รับวัคซีน หรือได้รับเพียง 1 เข็ม ก่อนอายุ 12 เดือน	2 เข็มห่างกัน 2 เดือน
	เคยได้รับมากกว่า 1 เข็มก่อนอายุ 12 เดือน	1 เข็ม
>5 ปี	ไม่เคยได้รับวัคซีน	1 เข็ม

* ดัดแปลงมาจาก American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 400-9⁽³¹⁾

2.3 วัคซีนป้องกันโรคไขกัฟหลังแอ่น โดยมีวัคซีนทั้งหมด 3 แบบคือ 1) วัคซีนที่ป้องกัน 4 ซีโรกรุ๊ปคือ A, C, Y, W-13 มี 2 ชนิดคือ ชนิดโพลีแซคคาไรด์ (Meningococcal polysaccharide vaccine; MPSV) คือ Menomune และชนิดคอนจูเกต (Meningococcal conjugate vaccine; MCV) ได้แก่ MenACWY-D (Menactra), MenACWY-CRM (Menveo) และ MenACWY-TT (MenQuadfi) 2) วัคซีนที่ป้องกันเฉพาะซีโรกรุ๊ป B เป็นวัคซีนชนิดโปรตีน ได้แก่ MenB-4C (Bexsero) และ MenB-FHbp (Trumenba) ซึ่งใช้เทคโนโลยีในการผลิตที่แตกต่างกัน และ 3) วัคซีนที่ป้องกัน 5 ซีโรกรุ๊ป ได้แก่ Men ABCWY ซึ่งแนะนำเฉพาะอายุ 10-25 ปี ในประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันโรคไขกัฟหลังแอ่น คือ MenACWY-D, MenACWY-TT และจะมี MenB-4C ภายในต้นปี 2568 และข้อมูลจากสำนักกระบาดวิทยา ปี พ.ศ. 2554 พบว่าการระบาดในประเทศไทยนั้นส่วนใหญ่เป็นซีโร กรุ๊ป B สำหรับซีโรกรุ๊ปอื่นที่เคยพบในประเทศไทยคือ Y, W-135 โดยคำแนะนำชนิดวัคซีนและช่วงอายุที่ควรจะให้ขึ้นกับระบาดวิทยาของแต่ละประเทศ

ตารางที่ 4 คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคไขกาทหลังแอ่น สำหรับผู้ป่วยตัดม้าม

ชนิดของวัคซีน	คำแนะนำ
MenACWY	MenACWY-D และ MenACWY-TT ไม่แนะนำให้ฉีดอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากมีผลต่อการตอบสนองของวัคซีน PCV อายุ ≥ 2 ปี แนะนำฉีด 2 เข็มห่างกัน 8-12 สัปดาห์ หากฉีด 2 เข็มแรกช่วงอายุ 2-6 ปี แนะนำให้ฉีดกระตุ้นอีกครั้ง 3 ปี และหลังจากนั้นซ้ำทุก 5 ปี หากฉีด 2 เข็มแรกในอายุ ≥ 7 ปี แนะนำให้ฉีดกระตุ้นทุก 5 ปี
MenB	MenB-4C อายุ ≥ 10 ปี 2 เข็มห่างกัน 4 สัปดาห์ (เนื่องจากในสหรัฐอเมริกามีการระบาดของ MenB ในเด็กเล็กน้อย จึงมีคำแนะนำให้เฉพาะเด็กอายุ ≥ 10 ปี) อย่างไรก็ตามวัคซีน MenB-4C สามารถให้ได้ในเด็กตั้งแต่อายุ 2 เดือนขึ้นไป 2 เข็มห่างกัน 8 สัปดาห์ หากฉีด 2 เข็มแรกในช่วงอายุน้อยกว่า 12 เดือนแนะนำให้กระตุ้นอีก 1 เข็มในช่วงอายุ 13-24 เดือน

*ดัดแปลงมาจาก American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 585-99⁽³²⁾

- ผู้ป่วยที่ตัดม้าม แนะนำให้ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันติดเชื้อนิวโมคอคคัส แม้ว่าจะได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัส โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 3 ปีแรกหลังตัดม้าม ถ้าผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ควรรับประทานยาอย่างน้อยถึงอายุ 5 ปี อย่างไรก็ตามบางคำแนะนำให้ตลอดชีวิต⁽³³⁾ ยาที่แนะนำคือ penicillin ขนาด 125 mg วันละ 2 ครั้ง ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี และขนาด 250 mg วันละ 2 ครั้งในเด็กอายุมากกว่า 3 ปี หรือผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำ amoxycillin ขนาด 20 mg/kg/day (ขนาดสูงสุด 1,000 mg/day) แทนได้ ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin สามารถเลือก erythromycin ขนาด 250 mg วันละ 2 ครั้ง³⁰ ยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT เกี่ยวกับใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมทั้งคำนึงถึงข้อจำกัดและผลเสียที่จะตามมา ได้แก่ ความสม่ำเสมอในการกินยาเป็นเวลานาน และการเกิดเชื้อดื้อยา
- การรับเลือด โดยผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ได้รับนั้น ได้ผ่านมาตรฐานของการบริการโลหิตและธนาคารเลือดของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ นั่นคือผ่านการคัดกรองโรคติดเชื้อต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น
- เจาะเลือดติดตามว่ามีการติดเชื้อตับอักเสบบี (HBsAg) ตับอักเสบบีซี (anti-HCV) และเอชไอวี (anti-HIV) ปีละครั้งหากมีการติดเชื้อดังกล่าวให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ⁽³³⁾
- เจาะเลือดติดตามว่ามีภูมิคุ้มกันตับอักเสบบี (anti-HBs) ปีละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แนะนำให้ฉีดวัคซีนกระตุ้นหากระดับภูมิคุ้มกัน anti-HBs < 10 mIU/mL แต่ใน

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดเป็นประจำ มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อน้อย ไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีนกระตุ้น เนื่องจาก ร่างกายจะมีการตอบสนองต่อเชื้อแม้ว่าจะมีระดับ anti-HBs น้อยกว่าค่าที่กำหนด (amnestic response)

7. รักษาภาวะธาตุเหล็กเกินให้ได้ผลดีเพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานได้ดี

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเมื่อมีไข้หรือสงสัยว่ามีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม หากสาเหตุของการติดเชื้อโดยซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจสิ่งต่างๆ ตามความจำเป็น และรีบให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อที่พบบ่อยทั้งแกรมบวกและแกรมลบ จนกว่าจะได้หลักฐานการติดเชื้อจึงให้การรักษาตามหลักฐาน
2. หากมีอาการท้องเสียร่วมด้วยควรตรวจอุจจาระ เพาะเชื้ออุจจาระ และรีบให้การรักษาครอบคลุมเชื้อ *Salmonella* ด้วย เช่น trimethoprim/sulfamethoxazole, 3rd generation cephalosporin
3. หากอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อโรคเมลิออยด์ ให้ตรวจเพาะเชื้อในเลือด และให้การรักษาครอบคลุมเชื้อ *B. pseudomallei* ด้วย ได้แก่ ceftazidime
4. ผู้ป่วยตัดม้าม หากมีไข้ ถือว่าเป็นภาวะเร่งด่วน ฝ้าระวังภาวะ overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) ต้องให้อนุรักษในโรงพยาบาล และให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ เช่น กลุ่ม 3rd generation cephalosporin อาจพิจารณาร่วมกับ gentamicin⁽⁵⁾
5. หากได้รับยาขับธาตุเหล็กอยู่ ให้แจ้งแพทย์ และควรหยุดยาขับธาตุเหล็กทุกชนิดระหว่างรักษาภาวะติดเชื้อ
6. ผู้ป่วยที่มีอาการไข้สูง ความดันโลหิตต่ำระหว่างหรือหลังการให้เลือด ให้สงสัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียจากการให้เลือด แนะนำให้หยุดการให้เลือดทันที ให้น้ำเลือดจากถุงเลือด และเลือดผู้ป่วยส่งเพาะเชื้อ และให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อแกรมลบ เช่น 3rd generation cephalosporin และถ้าสงสัยเชื้อดื้อยา พิจารณาให้ยาในกลุ่ม carbapenem⁽⁵⁾
7. ให้การรักษาประคับประคอง เช่น หากมีภาวะโลหิตจางต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยด้วย ให้อาลดไข้ และฝ้าระวังภาวะ hemolytic crisis

เอกสารอ้างอิง

1. Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):581-7.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89(10):1187-93.
3. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005;1054:40-7.

4. Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(4):226-33.
5. Aydinok Y, Fucharoen S, Cappellini MD. Infections. In: Cappellini MD, Cohen A, J. P, editors. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TD)* [Internet]. 3rd ed. Nicosia, CY: Thalassaemia International Federation; 2014.
6. Miles AA, Khimji PL, Maskell J. The variable response of bacteria to excess ferric iron in host tissues. *Journal of medical microbiology*. 1979;12(1):17-28.
7. Weinberg ED. Microbial pathogens with impaired ability to acquire host iron. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2000;13(1):85-9.
8. de Sousa M. Immune cell functions in iron overload. *Clinical and experimental immunology*. 1989;75(1):1-6.
9. Baumler AJ, Hantke K. Ferrioxamine uptake in *Yersinia enterocolitica*: characterization of the receptor protein FoxA. *Molecular microbiology*. 1992;6(10):1309-21.
10. Autenrieth IB, Bohn E, Ewald JH, et al. Deferoxamine B but not deferoxamine G1 inhibits cytokine production in murine bone marrow macrophages. *The Journal of infectious diseases*. 1995;172(2):490-6.
11. Loebstein R, Dalal I, Nisbet-Brown E, et al. Immune function in patients with beta thalassaemia receiving the orally active iron-chelating agent deferiprone. *British journal of haematology*. 1997;98(3):597-600.
12. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2001;4(2):105-21.
13. Cunningham-Rundles S, Bockman RS, Lin A, et al. Physiological and pharmacological effects of zinc on immune response. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;587:113-22.
14. Wang SC, Lin KH, Chern JP, et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(7):984-8.
15. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Sirijerachai C, et al. Severe bacterial infections in patients with non-transfusion-dependent thalassemia: prevalence and clinical risk factors. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2015;39:53-6.

16. Chung BH, Ha SY, Chan GC, et al. Klebsiella infection in patients with thalassemia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(5):575-9.
17. Chan GC, Chan S, Ho PL, et al. Effects of chelators (deferoxamine, deferiprone and deferasirox) on the growth of *Klebsiella pneumoniae* and *Aeromonas hydrophila* isolated from transfusion-dependent thalassemia patients. *Hemoglobin*. 2009;33(5):352-60.
18. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, et al. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(2):408-13.
19. Fong SM, Wong KJ, Fukushima M, et al. Thalassemia major is a major risk factor for pediatric melioidosis in Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12):1802-7.
20. Natesirinkul R, Tantiworawit A, Charoenkwan P. Clinical course of dengue in patients with thalassaemia. *Paediatrics and international child health*. 2013;33(1):32-6.
21. Pongtanakul B, Narkbunnam N, Veerakul G, et al. Dengue hemorrhagic fever in patients with thalassemia. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88 Suppl 8:S80-5.
22. CDC. Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. (Accessed 7 December 2024). Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>
23. Sathapatayavongs B, Leelachaikul P, Prachaktam R, et al. Human pythiosis associated with thalassemia hemoglobinopathy syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 1989;159(2):274-80.
24. Thianprasit M, Chaiprasert A, Imwidthaya P. Human pythiosis. *Current topics in medical mycology*. 1996;7(1):43-54.
25. Sudjaritruk T, Sirisanthana V. Successful treatment of a child with vascular pythiosis. *BMC infectious diseases*. 2011;11:33.
26. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsihirunrat K, et al. Coexistence of Malaria and Thalassemia in Malaria Endemic Areas of Thailand. *The Korean journal of parasitology*. 2015;53(3):265-70.
27. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 437-57.
28. American Academy of Pediatrics. Immunization and other considerations in immunocompromised children. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer

- MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 93-109.
29. ตารางการให้วัคซีนในเด็กไทยปกติปี พ.ศ. 2567 แนะนำโดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย (Accessed 7 December 2024). Available from <https://www.pidst.or.th/A1406.html>
 30. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 810-22.
 31. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 400-9.
 32. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2024. p. 585-99.
 33. Luu S, Spelman D, Woolley IJ. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions. *Infect Drug Resist.* 2019 Sep 12;12:2839-2851.
 34. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):e162-9.

7.2 ตับอักเสบและนิ่วในถุงน้ำดี

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีความเสี่ยงในการเกิดโรคตับได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากภาวะธาตุเหล็กเกิน จากภาวะชดทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น จากการได้รับยาบางชนิดหรือสารพิษที่มีผลต่อตับ และที่สำคัญคือผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงนั้น ต้องได้รับเลือดเป็นประจำทำให้มีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและตับอักเสบซีสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยความชุกของไวรัสตับอักเสบบี และซี ในประเทศไทย พบประมาณร้อยละ 5 และร้อยละ 1 ตามลำดับ⁽¹⁾ ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการรักษาและป้องกันซึ่งจะช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC) ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยอุบัติการณ์สะสมของมะเร็งตับนั้นอยู่ที่ร้อยละ 1 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย⁽²⁾ และมีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽³⁾ และมีภาวะธาตุเหล็กเกิน⁽²⁾

โรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทุกคนควรได้รับการตรวจเลือดหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยทำการประเมินก่อนให้การรักษาโดยการให้เลือด และหากได้รับเลือดเป็นประจำควรต้องมีการตรวจเลือดประเมินทุกปี คือ ตรวจ Hepatitis B surface antigen (HBsAg) หากตรวจพบ HBsAg ให้ผลบวกจะต้องมีการประเมินดูภาวะโรคของผู้ป่วย โดยส่ง Hepatitis B core antibody (Anti-HBc), Hepatitis B e antigen (HBe Ag), Hepatitis B e antibody (Anti-HBe) และตรวจปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HBV DNA viral load) เพิ่มเติม นอกจากนั้นจะต้องมีการตรวจการทำงานของตับ โดยการตรวจระดับ alanine aminotransferase (ALT) ทุก 3-6 เดือน และควรตรวจประเมินระยะของโรคตับด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) หรือตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง transient elastography ทุก 6-12 เดือน (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)⁽⁴⁻⁶⁾

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังดังต่อไปนี้ ควรพิจารณาส่งต่อเพื่อรับการรักษาที่แพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินอาหารและโรคตับ^(5, 6)

1. ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี (HBV DNA) > 2,000 IU/mL, ALT > ULN และ/หรือ มีพังผืดในตับตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I)
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (compensated or decompensated cirrhosis) ร่วมกับการตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี (detectable HBV DNA) (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I)
3. ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีสูงมากกว่า 20,000 IU/mL และ ALT > 2xULN (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)
4. กรณีอื่นๆ เช่น ตรวจพบ HBV DNA < 2,000 IU/mL, ค่า ALT ปกติ และไม่พบพังผืดในตับ อาจตรวจติดตามทุกๆ 6-12 เดือน (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

นอกจากนั้น ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ควรดื่มน้ำแอลกอฮอล์ และควรต้องทำการตรวจหาไวรัสตับอักเสบอื่น ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C antibody, anti-HCV) และ ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis A antibody, anti-HAV) รวมถึงไวรัสเอชไอวี (HIV antibody, anti-HIV) หากยังไม่มีภูมิคุ้มกันของไวรัสตับอักเสบบี แนะนำให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีด้วย⁽⁴⁻⁶⁾

การป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ทำได้โดยการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี (HBV vaccine) โดยแนะนำให้วัคซีนทั้งหมด 3 เข็ม โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ที่ 0, 1 และ 6 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนไม่ตรงเวลาหรือไม่ครบตามที่กำหนด ไม่จำเป็นต้องนับเริ่มใหม่ หากผู้ป่วยต้องการฉีดต่อให้นับต่อได้เลย

ในกรณีที่ผู้ป่วยตรวจ anti-HBs ได้ผลลบ (anti-HBs titer < 10 mIU/mL) นั้น โดยปกติร่างกายจะมีความจำต่อวัคซีนที่เคยได้รับและมีการตอบสนองเมื่อได้รับการกระตุ้นอีกครั้ง (anamnestic response) ดังนั้นในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่ได้รับเลือดเป็นประจำ (NTDT) ไม่มีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีนกระตุ้น แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง คือกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำ ควรมีการตรวจระดับ anti-HBs titer หลังฉีดวัคซีนครบ 1-2 เดือน เพื่อดูการตอบสนองต่อวัคซีน และตรวจ anti-HBs titer ต่อเนื่อง หากระดับ anti-HBs titer < 10 mIU/mL แนะนำให้ฉีดวัคซีน 1 เข็มอีกครั้ง แล้วตรวจระดับ anti-HBs titer ซ้ำอีก 1-2 เดือน ถ้ายังไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคติดเชื้อหรือทางเดินอาหารและตับ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

โรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis C)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis C virus, HCV) แต่ปัจจุบันนี้ความเสี่ยงในการติดเชื้อลดลง เนื่องจากมีการตรวจคัดกรอง anti-HCV ในผู้บริจาคโลหิต ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 และเริ่มตรวจ Nucleic acid test (NAT) เป็นมาตรฐานทั่วประเทศตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553^(7, 8)

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทุกคนควรได้รับการตรวจเลือดประเมินการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนการให้เลือด และหากได้รับเลือดเป็นประจำควรตรวจเลือด anti-HCV คัดกรองการติดเชื้อทุกปี หาก anti-HCV ให้ผลบวกจะต้องมีการตรวจปริมาณไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis C virus ribonucleic acid, HCV RNA) โดยหากตรวจไม่พบ HCV RNA ให้ทำการตรวจซ้ำที่ 12 และ 24 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I) ถ้ายังไม่พบไวรัส แสดงว่าเป็นผลบวกлож (false positive) หรือผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว แต่หากตรวจพบ HCV RNA ให้พิจารณาประเมินสถานะโรคของตับ ด้วยการตรวจเลือดเพื่อการทำงานของตับ (liver function test, LFT) และตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การทำ ultrasonography, ตรวจวัด liver stiffness ด้วย transient elastography เป็นต้น (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I)^(3, 9, 10)

นอกจากนี้ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจะต้องมีการประเมินหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอื่น (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV) และไวรัสเอชไอวี (anti-HIV) ร่วมด้วย ถ้าไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดอื่น รวมถึงไม่มีภูมิคุ้มกัน แนะนำให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีและวัคซีนไวรัสตับอักเสเบอร่วมด้วย (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทุกรายควรส่งต่อเพื่อรับการรักษากับแพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินอาหารและโรคตับ และทำการตรวจสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบบี (HCV genotype) เพื่อใช้ในการวางแผนการรักษาต่อไป^(3, 9, 11, 12) (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

ในผู้ป่วยเด็กมีโอกาสหายได้เองหลังจากมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ถึงร้อยละ 6-12 โดยเฉพาะในเด็กเล็กน้อยกว่า 3 ปี จึงแนะนำให้มีการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเด็กที่อายุมากกว่า 3 ปี (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)⁽¹³⁾

ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ดังนั้นจึงควรป้องกันตามหลัก universal precaution เพื่อลดการแพร่กระจายของโรค

ข้อปฏิบัติในการดูแลตัวเองของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี⁽⁴⁾

1. ควรงดการดื่มแอลกอฮอล์หรือเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ทุกชนิด
2. ควรรับประทานอาหารที่ถูกสุขลักษณะ และครบ 5 หมู่ ไม่กินของสุกๆดิบๆเนื่องจากอาจมีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับได้ ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีสารอะฟลาทอกซิน (Aflatoxin) ปนเปื้อน เช่น ถั่วลิสงที่เก็บไว้นานหรือขึ้น
3. ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยาและอาหารเสริมที่ไม่จำเป็น ที่อาจส่งผลต่อการทำงานของตับ รวมถึงยาลูกกลอน ยาชุดและยาสมุนไพร
4. ควรตรวจว่าหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีและตับอักเสบบี หากยังไม่มีควรได้รับการฉีดวัคซีนตับอักเสบบีและตับอักเสบบี
5. คู่ครองของผู้ป่วยทุกราย ควรได้รับการตรวจหาว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยหรือไม่
6. ผู้ป่วยและคู่ครองของผู้ป่วยทุกราย จะต้องมีการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาไวรัสตับอักเสบบีและซี และภายหลังหยุดการรักษาไปนาน 6 เดือน
7. การลดความเสี่ยงในการแพร่กระจายเชื้อไวรัสให้ผู้อื่น
 - ไม่ควรใช้แปรงสีฟันและของมีคมร่วมกับผู้อื่น
 - ไม่ควรบริจาคเลือด อวัยวะ เนื้อเยื่อ หรือน้ำอสุจิ
 - เลิกการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น
 - ควรมีการป้องกันทุกครั้งขณะมีเพศสัมพันธ์

นิ่วในถุงน้ำดี

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) เกิดการตกตะกอนของสารบิลิรูบินในน้ำดีสูงขึ้น จึงตกผลึกเป็นก้อนนิ่วชนิด pigmented stone หรือ bilirubin stone⁽¹⁴⁾ ส่วนประกอบหลักคือสารบิลิรูบินประมาณร้อยละ 40-60 นอกจากนั้นยังประกอบด้วยโคเลสเตอรอล และเกลือแคลเซียม ก้อนนิ่วอาจมีได้ตั้งแต่ 1 ก้อนจนไปถึงหลายสิบก้อน ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสเกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้สูงถึงร้อยละ 60-70 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมักไม่มีอาการใดๆ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy) ก็ต่อเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนของนิ่วในถุงน้ำดี⁽¹⁵⁾ ได้แก่ อาการของภาวะถุงน้ำดีอักเสบ (acute cholecystitis), ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) หรือภาวะท่อตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากนิ่ว (gallstone pancreatitis) (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I) และหากผู้ป่วยมีนิ่วในท่อน้ำดี (CBD stone) ควรจะได้รับการทำการส่องกล้องตรวจรักษาท่อน้ำดีและตับอ่อน (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) เพื่อเอานิ่วออก และจะต้องมีการเฝ้าระวังภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis)⁽¹⁴⁾ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดนิ่วในถุงน้ำดี^(13, 15) คือ อายุที่มากขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้าม และผู้ที่เป็ Gilbert syndrome ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Leroi C, Adam P, Khamduang W, Kawilapat S, Ngo-Giang-Huong N, Ongwandee S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in Thailand: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;51:36-43.
2. Finianos A, Matar CF, Taher A. Hepatocellular Carcinoma in β -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
3. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S79-90.
4. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2558. นนทบุรี: ภาพพิมพ์; 2558.
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
6. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int.* 2012;6(3):531-61.
7. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutkul K, Mairiang P, Permpikul P, Poovorawan Y. Risk factors of hepatitis C virus infection in blood donors in Thailand: a multicenter case-control study. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 5:S79-83.
8. ทศนีย์ สกลดำรงค์พานิช, สีนินาฏ อุทา, พัทธกร กรำกระโทก, รัชนิ เชื้อนแก้ว, พรทิพย์ รัตจักร, ศิริลักษณ์ เพ็ญขุนทด, et al. การคัดกรองโลหิตบริจาคด้วยวิธี NAT เพื่อตรวจหาเชื้อ HIV-1, HCV และ HBV โดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ และภาคบริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต.* 2012;22:93-100.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
10. Omata M, Kanda T, Yu ML, Yokosuka O, Lim SG, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012;6(2):409-35.
11. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, Borgna-Pignatti C, Telfer P, Harmatz P, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood.* 2010;116(16):2875-83.
12. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838-55.
13. Shahramian I, Behzadmehr R, Afshari M, Allahdadi A, Delaramnasab M, Bazi A. Cholelithiasis in Thalassemia Major Patients: A Report from the South-East of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(2):117-22.

14. Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):229-44, viii.
15. Origa R, Galanello R, Perseu L, Tavazzi D, Domenica Cappellini M, Terenzani L, et al. Cholelithiasis in thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2009;82(1):22-5.

โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

7.3 ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ

ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำและมีธาตุเหล็กเกินในร่างกาย โดยธาตุเหล็กจะสะสมที่ระบบต่อมไร้ท่อต่าง ๆ ทำให้เกิดภาวะ delayed puberty การเจริญเติบโตช้า เบาหวาน ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน ภาวะขาดพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ภาวะขาดฮอร์โมนของต่อมหมวกไต การขาดวิตามินดีและ low bone mass⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังสามารถพบในผู้ป่วยที่ไม่พึงพาการให้เลือด (NTDT) ซึ่งเกิดจากภาวะเหล็กเกิน และยังพบว่าสัมพันธ์กับภาวะ chronic tissue hypoxia ที่เนื่องมาจากภาวะซีดเรื้อรัง

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบต่อมไร้ท่อที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีดังนี้

ภาวะตัวเตี้ย (Short stature)

ภาวะตัวเตี้ยพบได้ร้อยละ 20-40 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เกิดจากหลายปัจจัย (multifactorial)^(2, 3) ดังนี้

- ภาวะซีด
- ภาวะ hyperinsulinism
- ภาวะธาตุเหล็กเกิน จากการที่ได้รับเลือดเป็นประจำ แต่ได้ยาขับธาตุเหล็กไม่พอทำให้มีเหล็กในร่างกาย

มากเกินไป (iron overload) ธาตุเหล็กส่วนที่เกินจะอยู่ในรูปของธาตุเหล็กอิสระซึ่งไม่จับกับ transferrin และจะสะสมที่ไฮโปธาลามัสและหรือต่อมใต้สมอง มีผลทำให้ไฮโปธาลามัสและหรือต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติ ความผิดปกติที่พบได้แก่ การหลั่งฮอร์โมนการเจริญเติบโตจากต่อมใต้สมองลดลง อย่างไรก็ตามเมื่อประเมิน growth hormone (GH)-insulin-like growth factor (IGF)-I axis ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียบางรายมีการตอบสนองต่อ GH stimulation test ที่ปกติ แต่มีระดับ IGF-1, insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) ที่ต่ำบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อฮอร์โมนการเจริญเติบโต (GH resistance) ทำให้ผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกินมีอัตราการเพิ่มความสูงช้าลง นอกจากนี้การสะสมของธาตุเหล็กที่ตับทำให้การสร้าง IGF-I และ IGFBP-3 จากตับลดลงส่งผลให้อัตราการเพิ่มความสูงช้าลงด้วย

- พิษจาก desferrioxamine (DFO) ยาขับธาตุเหล็ก DFO มีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA การเพิ่มขึ้นของ fibroblast และการสร้าง collagen ทำให้เกิด platyspondylosis กระดูกสันหลังแบนลง (flattening) ส่งผลให้การเจริญของกระดูกสันหลังผิดปกติ ทำให้มี disproportionate short stature คือมีลำตัวสั้นผิดปกติ (short trunk) สัดส่วนที่ผิดปกตินี้พบได้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียตั้งแต่อายุ 2-5 ปี และความผิดปกติจะรุนแรงขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุ 15-20 ปี

ภาวะ delayed puberty^(4, 5)

พบภาวะ delayed puberty ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และมักสัมพันธ์กับภาวะธาตุเหล็กเกินทำให้เหล็กไปสะสมที่ไฮโปธาลามัสและหรือต่อมใต้สมอง เด็กหญิงที่ไม่มีเต้านมภายในอายุ 13 ปี หรือเด็กชายที่ขนาดของอัณฑะน้อยกว่า 4 มล. เมื่ออายุ 14 ปีแล้ว ถือว่ามีภาวะ delayed puberty อย่างไรก็ตามผู้ป่วยธาลัสซีเมียอาจเข้าวัยรุ่นได้เองแต่มีการพัฒนาการของการเข้าวัยรุ่นหนุ่มสาวที่ผิดปกติ (pubertal arrest) เช่น เด็กหญิงอาจมี secondary amenorrhea, oligomenorrhea หรือมี irregular menses ได้

เด็กกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับการตรวจฮอร์โมนเพิ่มเติม ซึ่งถ้าพบว่าระดับซีรัม LH, FSH ต่ำ จะเข้าได้กับ central hypogonadism นอกจากนี้ภาวะ delayed puberty ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียอาจเกิดจากความผิดปกติของต่อมเพศ (อวัยวะหรือรังไข่) อันเป็นผลจากการที่มีเหล็กไปสะสมที่ต่อมเพศ ทำให้เกิด testicular dysfunction หรือ ovarian failure (primary gonadal failure) ได้ ซึ่งความผิดปกติลักษณะนี้พบได้น้อยกว่า central hypogonadism ระดับซีรัม LH, FSH มักจะสูงใน primary gonadal failure

ผู้ป่วยที่มีภาวะ delayed puberty ควรได้รับฮอร์โมนเพศทดแทนโดยการให้ testosterone ในเพศชายและ estrogen ในเพศหญิง เพื่อผู้ป่วยจะได้มี secondary sex characteristics ที่เหมาะสม มี growth spurt และป้องกันภาวะกระดูกพรุนด้วย นอกจากนี้ภาวะธาตุเหล็กเกินจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ delayed puberty แล้ว ยังพบว่ามีปัจจัยอื่นๆ เช่น ความผิดปกติของการทำงานของตับ การขาดออกซิเจนเรื้อรัง เบาหวานและการขาดแร่ธาตุสังกะสี ก็มีส่วนทำให้เกิดภาวะ delayed puberty ด้วย

ภาวะกระดูกบาง (Low bone mass)

ปัญหากระดูกบางพบได้บ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เกิดจากปัจจัยร่วมต่าง ๆ เช่น การขยายตัวของไขกระดูก (bone marrow expansion) ภาวะ hypogonadism ความผิดปกติของ GH-IGF-I axis การขาดวิตามินดี การที่มีเหล็กไปสะสมที่กระดูกและพิษของยาขับเหล็กเอง นอกจากนี้ ปัจจัยทางพันธุกรรมเองก็มีผลต่อการเกิดภาวะกระดูกบาง เช่น polymorphism ของ vitamin D receptor gene และ collagen type 1A gene⁽⁶⁾

พบภาวะกระดูกบางของกระดูกสันหลังเอว L2-L4 ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นธาลัสซีเมียที่เป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (beta-thalassemia/Hb E disease) ชนิดที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion dependent thalassemia, NTDT) และยังไม่มีการธาตุเหล็กเกินประมาณร้อยละ 20 โดยภาวะกระดูกบางมีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินในเลือด ระดับฮีโมโกลบินในเลือดที่ต่ำ (น้อยกว่า 8 g/dL) จะพบภาวะกระดูกบางมากขึ้น⁽⁷⁾

การป้องกันการเกิดภาวะกระดูกบาง คือ การให้ hypertransfusion เพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยอยู่ที่ 9-11 g/dL ผู้ป่วยควรได้รับปริมาณแคลเซียมและวิตามินดีที่เพียงพอกับความต้องการในแต่ละวัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหนุ่มสาวล่าช้าควรได้รับฮอร์โมนเพศทดแทนในขนาดที่เหมาะสม ผู้ป่วยควรได้รับยาขับธาตุเหล็กเพียงพอเพื่อไม่ให้เหล็กไปสะสมที่กระดูกทำให้เกิด focal osteomalacia อย่างไรก็ตามถึงแม้ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะได้รับการรักษาดังกล่าว ผู้ป่วยจำนวนมากก็ยังคงมีภาวะกระดูกบาง มีการศึกษาถึงการให้ bisphosphonate เพื่อลด bone resorption เช่น pamidronate, zoledronate แต่การศึกษายังคงเป็นระยะสั้น คือ 1-2 ปี

ในปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางใช้การวัดความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density, BMD) ด้วยเครื่องวัดความหนาแน่นกระดูก (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) โดยเปรียบเทียบกับ BMD ของเด็กปกติที่อายุ เพศและเชื้อชาติเดียวกัน และใช้ DXA รุ่นเดียวกัน ถ้า Z-score ของความหนาแน่นกระดูก (BMD) มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ -2 ถือว่าผู้ป่วยมี low bone mass สำหรับเด็กไทยควรใช้เปรียบเทียบกับค่าปกติของความหนาแน่นกระดูกของเด็กไทย⁽⁸⁾

ภาวะขาดวิตามินดี

การขาดวิตามินดีและภาวะกระดูกบางพบได้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกิน สันนิษฐานว่าธาตุเหล็กที่เกินจะไปสะสมที่ตับ ทำให้มีการยับยั้งขบวนการ 25-hydroxylation ที่ตับ⁽⁹⁾

อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ชนิด NTDT และไม่มีธาตุเหล็กเกินมีภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดีในเลือด $\leq 20\text{ng/mL}$) ได้มากกว่าผู้ป่วยชนิด TDT อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33 vs ร้อยละ 12) ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากเหล็กที่สัมพันธ์กับการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เช่น ระดับฮีโมโกลบินในเลือด⁽¹⁰⁾

ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับวิตามินดีในเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกรายเป็นระยะและรักษาให้ระดับวิตามินดีในเลือด $\geq 30\text{ ng/mL}$ เพื่อทำให้การสะสมมวลกระดูกใกล้เคียงปกติมากที่สุด

Glucose intolerance และเบาหวาน

อุบัติการณ์ของ impaired glucose tolerance (IGT) และเบาหวานพบได้ประมาณร้อยละ 4-20 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นตามอายุ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด IGT และเบาหวาน ได้แก่ เหล็กสะสมที่ตับและตับอ่อน โรคตับเรื้อรัง การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การเข้าสู่วัยรุ่นและปัจจัยทางพันธุกรรม⁽¹¹⁾

ระยะแรกผู้ป่วยจะมีภาวะดื้ออินซูลินโดยการทำงานที่ผิดปกติของตับและตับอ่อนทำให้เกิด hyperinsulinemia และยังมีการสะสมของเหล็กที่กล้ามเนื้อ ทำให้มี peripheral insulin resistance ต่อมา β -cells ของตับอ่อนเริ่มหลังอินซูลินลดลงทำให้เกิดภาวะขาดอินซูลิน เบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมียแตกต่างจากเบาหวานชนิดที่ 1 คือ พบภาวะ diabetic ketoacidosis ได้น้อยมากและไม่มีความสัมพันธ์กับ islet cell antibodies หรือ HLA-DR3/DR4 แต่อย่างใด การวินิจฉัยเบาหวานใช้การตรวจ fasting plasma glucose (FPG) $\geq 126\text{ mg/dL}$ หรือ Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) $\geq 200\text{ mg/dL}$ ⁽¹²⁾ ไม่ใช้การตรวจ HbA1C ทั้งในการวินิจฉัยและในการติดตามผลการรักษา เพราะมักให้ค่าต่ำกว่าความเป็นจริง (เนื่องจากเม็ดเลือดแดงมีอายุไขสั้นกว่าปกติ) ส่วนการวัดค่า serum fructosamine (การวัดน้ำตาลบนโปรตีน) หรือ serum glycated albumin (การวัดน้ำตาลบน albumin) ซึ่งไม่ถูกรบกวนด้วยภาวะ hemolysis อาจเป็นอีกทางเลือกเพื่อใช้ติดตามผลการรักษาเบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แต่ยังมีข้อมูลการศึกษาน้อยและยังไม่มีค่าอ้างอิงที่ชัดเจน⁽¹³⁾

ผู้ป่วยที่มี IGT จะไม่มีอาการ ส่วนผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอาจมีอาการและอาการแสดง เช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำ น้ำหนักลด ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูงกว่า 200 mg/dL ต้องให้การรักษาด้วยอินซูลิน

ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (Hypothyroidism)

การขาดฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียพบประมาณร้อยละ 0-18 มักเกิดในช่วงอายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่เป็นการขาดฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดปฐมภูมิที่เกิดจากภาวะธาตุเหล็กเกินและเหล็กไปสะสมที่ต่อมไทรอยด์ทำให้เกิดมีการทำลายของเซลล์ของต่อมไทรอยด์ ส่วนการขาดฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดทุติยภูมิหรือตติยภูมิ (central hypothyroidism) ที่เกิดจากธาตุเหล็กไปสะสมที่ต่อมใต้สมองและหรือไฮโปธาลามัสพบได้น้อยกว่า ควรตรวจวัดระดับ serum Free T4 และ TSH ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกปีโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (subclinical hypothyroidism) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า ขาดฮอร์โมนไทรอยด์ ควรได้รับ L-thyroxine ทดแทน⁽¹⁴⁾

ภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง (Adrenal insufficiency)

พบภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องในผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้ร้อยละ 0-46 อับัติการณ์ที่แตกต่างในแต่ละงานวิจัยขึ้นกับอายุของผู้ป่วย ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ hypertransfusion ปริมาณเหล็กที่เกิน หรือวิธีการทดสอบทาง

ฮอร์โมน ส่วนใหญ่พบ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดฮอร์โมนในร่างกาย สันนิษฐานว่า เหล็กที่เกินไปสะสมที่ต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไตทำให้การทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis บกพร่องไป การขับธาตุเหล็กที่เพียงพออาจป้องกันภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องได้⁽¹⁵⁾

ในขณะเดียวกันผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ชนิด NTDT ที่ไม่มีธาตุเหล็กเกินก็พบมีภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องได้สูงถึงร้อยละ 53.5⁽¹⁶⁾

ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่องจะต้องได้รับการรักษาด้วย glucocorticoids โดยเฉพาะเวลาที่ผู้ป่วยมีภาวะ stress เช่น มีไข้สูง ≥ 38.5 องศาเซลเซียส หรือ ได้รับการผ่าตัด เป็นต้น

ภาวะขาดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (Hypoparathyroidism)

พบได้ไม่บ่อย มักเป็นในเด็กวัยรุ่น อุบัติการณ์ร้อยละ 0-13.5 สาเหตุเกิดจากภาวะขาดฮอร์โมนทำให้เหล็กไปสะสมที่ต่อมพาราไทรอยด์เกิด tissue fibrosis และทำให้เกิด hypoparathyroidism ตามมา ส่วนน้อยเกิดจากภาวะซีดเรื้อรังทำให้การทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ผิดปกติไป^(17, 18) การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบวาระดับซีรั่มแคลเซียมต่ำและฟอสฟอรัสสูง ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ อาจปกติหรือต่ำ การรักษาคือการให้ทั้งแคลเซียมและ active vitamin D

การติดตามอาการ อาการแสดงและการตรวจระดับฮอร์โมนของภาวะความผิดปกติต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาเลือดที่มีอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)⁽¹⁹⁾

1. ชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูงเป็นระยะทุก 4-6 เดือน ผู้ป่วยที่มีอัตราการเพิ่มความสูงช้าลงและสงสัยภาวะขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต ควรส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางด้านต่อมไร้ท่อ เพื่อประเมินภาวะขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตและทำ GH provocative test ต่อไป
2. ตรวจประเมินการเข้าสู่วัยรุ่นเป็นระยะ ๆ ถ้ามีภาวะ delayed puberty ควรส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางด้านต่อมไร้ท่อ เพื่อพิจารณาให้ฮอร์โมนเพศทดแทน
3. ตรวจ serum TSH และ Free T4 ทุก 1 ปี
4. ตรวจ FPG หรือทำ Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) ทุก 1 ปี
5. ตรวจ serum Ca, P ทุก 1 ปี หากพบ hypocalcemia และ hyperphosphatemia แนะนำส่ง serum parathyroid hormone (PTH) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย
6. ตรวจ serum 25-OHD ทุก 6 เดือน
7. ตรวจ 8 AM serum cortisol ถ้าต่ำกว่า 13 ไมโครกรัม/เดซิลิตร ควรส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางด้านต่อมไร้ท่อเพื่อส่งตรวจ 1 μ g ACTH stimulation test
8. วัดความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ delayed puberty มีประวัติปวดกระดูก ปวดหลัง หรือมีกระดูกหัก ถ้าผู้ป่วยมี pathological fracture ร่วมกับ low bone mass หรือมี vertebral compression fracture ควรส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางด้านต่อมไร้ท่อเพื่อพิจารณาให้ bisphosphonates

สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึงพาการให้เลือด แม้ไม่มีภาวะธาตุเหล็กเกินก็ควรได้รับการตรวจประเมิน เช่นเดียวกับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาเลือด⁽²⁰⁾ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงต่อภาวะตัวเตี้ย การเข้าสู่วัยรุ่นช้า ภาวะวิตาามินดีต่ำ ภาวะกระดูกบางและภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง^(7, 10, 16)

โดยสรุปการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียด้วย hypertransfusion และ iron chelation ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในขณะเดียวกันความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อในเด็กกลุ่มนี้ก็มีมากขึ้น กุมารแพทย์ที่ดูแลควรติดตาม การเจริญเติบโต การเข้าสู่วัยรุ่น การคัดกรองความผิดปกติของไทรอยด์หรือเบาหวานได้อย่างถูกต้อง รวมถึงการให้ วิตามินดีและแคลเซียมอย่างเพียงพอ และส่งต่อผู้ป่วยที่จำเป็นต้องพบผู้เชี่ยวชาญด้านต่อมไร้ท่อได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1135-46.
2. Skordis N. The growing child with thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(4):467-9.
3. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, Di Gregorio F, et al. Short stature and body proportion in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 3:811-6.
4. Al-Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO, Obeidat BR. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta-thalassemia major. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;90(1):44-7.
5. Al-Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO, Al Sakaan R. Pubertal evaluation of adolescent boys with beta-thalassemia major and delayed puberty. *Fertil Steril*. 2006;86(4):886-90.
6. Mahachoklertwattana P. Bone Diseases in Thalassemia: Pathogenesis and Treatment Update. *Siriraj Medical Journal*. 2008;60:172-4.
7. Nakavachara P, Petchkul J, Jeerawongpanich K, Kiattisakthavee P, Manpayak T, Netsakulnee P, et al. Prevalence of low bone mass among adolescents with nontransfusion-dependent hemoglobin E/ β -thalassemia and its relationship with anemia severity. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1).
8. Nakavachara P, Pooliam J, Weerakulwattana L, Kiattisakthavee P, Chaichanwattanakul K, Manorompatarasarn R, et al. A normal reference of bone mineral density (BMD) measured by dual energy X-ray absorptiometry in healthy thai children and adolescents aged 5-18 years: a new reference for Southeast Asian Populations. *PLoS One*. 2014;9(5):e97218.
9. Dandona P, Menon RK, Houlder S, Thomas M, Hoffbrand AV, Flynn DM. Serum 1,25 dihydroxyvitamin D and osteocalcin concentrations in thalassaemia major. *Arch Dis Child*. 1987;62(5):474-7.
10. Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/ β -thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: a study from Thailand. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1683-8.

11. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5(2):642-8.
12. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 Guidelines: For the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
13. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S111-s25.
14. Magro S, Puzzonia P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol.* 1990;84(2):72-6.
15. Jaruratanasirikul S, Tanchotikul S, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. A low dose adrenocorticotropin test (1 microg ACTH) for the evaluation of adrenal function in children with beta-thalassemia receiving hypertransfusion with suboptimal iron-chelating therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(11):1183-8.
16. Nakavachara P, Viprakasit V. Adrenal insufficiency is prevalent in HbE/ β -thalassaemia paediatric patients irrespective of their clinical severity and transfusion requirement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):776-83.
17. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(2):138-45.
18. Karimi M, Habibzadeh F, De Sanctis V. Hypoparathyroidism with extensive intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(6):883-6.
19. Porter J, Taher A, Cappellini MD, Dimitrios F. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2022.
20. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2017.

7.4 ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยพบประมาณร้อยละ 70 ของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง⁽¹⁻³⁾ ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) จะเริ่มมีภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดจากร่างกายต้องการปริมาณเลือดออกจากหัวใจมากกว่าปกติ (high-output heart failure) ในช่วงอายุ 1-2 ปี หากไม่ได้รับเลือดอย่างเพียงพอ⁽⁴⁾ การรับเลือดอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะส่งผลให้เกิดภาวะเหล็กเกินในกล้ามเนื้อหัวใจ หากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอผู้ป่วยจะเริ่มมีภาวะธาตุเหล็กเกินในกล้ามเนื้อหัวใจได้เมื่ออายุ 7-10 ปี⁽⁵⁾ ส่วนผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) จะพบภาวะธาตุเหล็กเกินในกล้ามเนื้อหัวใจในอายุที่มากขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่พบได้ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีดังนี้

1. ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะชืดอยู่นานๆ และมีภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรัง (chronic hypoxia) ร่างกายจะเกิดการปรับตัว ทำให้มีการคั่งน้ำและเกลือ หัวใจจะขยายโตขึ้นและมีกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (cardiomyopathy) เมื่อผู้ป่วยได้รับเลือดบ่อย ๆ จะมีเหล็กสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจโดยส่วนใหญ่เหล็กจะสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (ventricle) ในบริเวณเป็นผนังหัวใจชั้นนอกสุด (epicardium)⁽⁶⁾ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวได้ลดลงและเกิด heart failure ในที่สุด
2. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) เกิดจากการมีเหล็กสะสมในกลุ่มเซลล์นำไฟฟ้าในหัวใจ (conducting cell) ทำให้การทำหน้าที่นำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติไป จนทำให้มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation, AF) เป็น cardiac arrhythmia ที่พบบ่อยที่สุด⁽⁷⁾ ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการ หรือมีอาการใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว เต้นไม่สม่ำเสมอไปจนถึงขั้นหน้ามืดเป็นลม และเกิด heart failure ได้ ส่วนภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmias) จะพบในผู้ป่วยที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลงมาก (severe left ventricular systolic dysfunction) โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) < 35%⁽⁴⁾
3. ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อย กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าน่าจะเป็นจากการติดเชื้อบางชนิด เช่น เชื้อไวรัส โดยส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เคยได้รับการตัดม้าม⁽⁸⁾ ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บหน้าอก ในรายที่มีของเหลวขังอยู่ในช่องเยื่อหุ้มหัวใจมาก (massive pericardial effusion) อาจกดทับห้องหัวใจและหลอดเลือดจนมีภาวะ cardiac tamponade เกิดขึ้นได้

อาการและอาการแสดง

1. ไม่ปรากฏอาการ (asymptomatic) ในรายที่เป็นเรื้อรังและมีการปรับสมดุลการไหลเวียนโลหิตได้ดี ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการใด ๆ เลย แม้ว่าจะมีการทำงานหัวใจที่ผิดปกติหรือมีเหล็กสะสมอยู่ในหัวใจเป็นปริมาณมากแล้วก็ตาม

2. อาการหัวใจล้มเหลว (heart failure) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย ระยะแรกอาจเป็นขณะออกกำลังกาย แต่เมื่อรุนแรงจะเหนื่อยอยู่ตลอดเวลา หอบจนนอนราบไม่ได้ มีอาการบวม ตับโต
3. ใจสั่น (palpitation) ซึ่งอาจเป็นจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เกิดได้จากหลายสาเหตุ ความรุนแรงขึ้นกับสาเหตุและชนิดของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่พบ ส่วนภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นจากภาวะหลักเกิมนั้นจะมีความรุนแรงมากและเป็นข้อบ่งชี้การให้ยาขับเกลือ
4. หน้ามืดเป็นลม (syncope) อาจเกิดจากภาวะ low cardiac output หรือเป็นจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่รุนแรงก็ได้ เช่น ventricular tachycardia
5. เจ็บแน่นหน้าอก (chest pain) เป็นอาการที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่อาจมีได้จากการมีกล้ามเนื้อหัวใจและหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (myo-pericarditis)
6. อาการปวดท้องด้านบน อาจเป็นได้จากการมีเลือดคั่งในตับ (hepatic congestion) จากภาวะหัวใจข้างขวาล้มเหลว (right-sided heart failure)

ปัจจัยพยากรณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว

- ระดับซีรัมเฟอริติน (serum ferritin) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ serum ferritin > 2,500 ng/mL สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด heart failure ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย^(1, 9) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ที่ต่ำก็สามารถเกิด heart failure ได้เช่นกัน ดังนั้นการตรวจระดับ serum ferritin อย่างเดียวไม่สามารถประเมินปริมาณเหล็กสะสมในหัวใจและความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจได้อย่างถูกต้อง⁽¹⁰⁾ จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (cardiac magnetic resonance imaging, CMRI) เพิ่มเติม
- ค่าเหล็กสะสมในหัวใจด้วยเทคนิค T2* (cardiac T2*) การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจเพื่อประเมินค่า cardiac T2* สามารถประเมินความเสี่ยงของการเกิด heart failure ได้ดี โดยสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับความเสี่ยงต่อการเกิด heart failure ดังนี้ 1) ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง คือ ผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* < 10 millisecond (ms) 2) ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลางคือ ผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* 10-20 ms และ 3) ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำคือ ผู้ป่วยที่มีค่า cardiac T2* >20 ms⁽⁴⁾

การวินิจฉัย

นอกเหนือจากการซักประวัติและตรวจร่างกายแล้ว สามารถประเมินสภาพการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด โดยการตรวจดังต่อไปนี้ (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ II)

- การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography, ECG) สามารถบอกถึงความผิดปกติของหัวใจ เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจโต เป็นต้น แนะนำให้ตรวจปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10 ปีขึ้นไป และเมื่อมีอาการทางหัวใจ
- การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจ (echocardiography) เพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว บอกถึงสาเหตุของหัวใจล้มเหลวและประเมินความรุนแรงได้ แนะนำให้ตรวจปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10 ปีขึ้นไป และเมื่อมีอาการทางหัวใจ

- การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (cardiac magnetic resonance imaging, CMRI) เพื่อประเมินปริมาณเหล็กที่สะสมในหัวใจ แนะนำให้ตรวจปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10 ปีขึ้นไป และเมื่อมีอาการทางหัวใจ
- การตรวจพิเศษอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ตรวจ Holter ECG ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือตรวจ exercise stress test เพื่อบอก สมรรถภาพของหัวใจ

สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึงพาการให้เลือดนั้น อาจไม่จำเป็นต้องตรวจ cardiac MRI เป็นประจำทุกปี เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดธาตุเหล็กสะสมในหัวใจ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยสูงอายุที่มีธาตุเหล็กเกินรุนแรง หรือในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่สงสัย⁽¹¹⁾

การรักษา

1. การให้เลือด โดยมีหลักการให้เลือดดังนี้

- 1.1 ผู้ป่วยที่ซีดจะมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจบ่อและรุนแรงกว่าผู้ป่วยที่มีค่าระดับฮีโมโกลบินใกล้เคียงปกติ ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ควรให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular blood transfusion) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ I)
- 1.2 ในผู้ป่วยที่ซีดมาก เช่น Hb <5 g/dL หรือซีดโดยมีภาวะแทรกซ้อนหัวใจอยู่ก่อน ควรให้เลือดปริมาณครั้งละน้อยๆ ไม่เกินวันละ 5 mL/kg ในเด็ก หรือ 1 ยูนิตต่อวันในผู้ใหญ่ และให้น้อยกว่าที่ซ้ำกว่าปกติ ไม่เกิน 2 mL/kg/h และให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)
- 1.3 ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายและจำเป็นต้องได้รับเลือด อาจแบ่งให้เลือดครั้งละปริมาณน้อยแต่ให้บ่อยขึ้นและควรให้จนระดับ Hb ก่อนให้เลือด (pre-transfusion Hb) สูงกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจวาย เช่น pre-transfusion Hb 10-11 g/dL เมื่อระดับเหล็กในกล้ามเนื้อหัวใจลดลงและหัวใจทำงานดีขึ้น อาจพิจารณาให้ระดับ pre-transfusion Hb 9.5-10.5 g/dL (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

2. ให้การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กอย่างเข้มข้น (intensive iron chelation therapy) เนื่องจากสาเหตุหลักของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเกิดจากภาวะธาตุเหล็กสะสมเกินที่หัวใจ (รายละเอียดหลักการให้ยาขับธาตุเหล็กดูในหัวข้อ การให้ยาขับธาตุเหล็ก) ซึ่งการขับธาตุเหล็กออกจากหัวใจจะต้องอาศัยระยะเวลาที่นาน โดยปกติร่างกายจะขับธาตุเหล็กออกจากหัวใจเฉลี่ยร้อยละ 1.1-5 ของปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจต่อเดือน ดังนั้นผู้ป่วยที่เคยมี heart failure จะมีโอกาสเกิดซ้ำได้อีก⁽¹²⁾ จึงจำเป็นต้องให้ intensive iron chelation therapy ต่อเนื่องไปจนกว่าค่า cardiac iron T2* กลับมาเป็นปกติ ในผู้ป่วยที่มีหัวใจวายเฉียบพลันจากธาตุเหล็กเกิน แนะนำให้ desferrioxamine ขนาด 50-60 mg/kg/day แบบ continuous intravenous/subcutaneous infusion เป็นเวลา 24 ชม. โดยสามารถให้ร่วมกับ deferiprone ขนาด 75 mg/kg/day⁽¹³⁾ นอกจากนี้การให้ยาขับธาตุเหล็กอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอในผู้ป่วยที่มีค่า cardiac iron T2* ต่ำที่ยังไม่มีอาการ heart failure สามารถป้องกันการเกิด heart failure ในอนาคตได้⁽¹⁴⁾

3. ปรีกษากุมารแพทย์/อายุรแพทย์โรคหัวใจร่วมดูแลรักษาเพื่อตรวจประเมินสภาพการทำงานหัวใจและความรุนแรงของโรค
4. ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย ให้หลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ เช่น การสูบบุหรี่หรือดื่มสุรา เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331(9):574-8.
2. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet*. 2000;355(9220):2051-2.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
4. Auger D, Pennell DJ. Cardiac complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):56-64.
5. Fernandes JL, Fabron A, Jr., Verissimo M. Early cardiac iron overload in children with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2009;94(12):1776-7.
6. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519-28.
7. Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, Buratti P, Cairo G. Iron-induced damage in cardiomyopathy: oxidative-dependent and independent mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:230182.
8. Master J, Engle MA, Stern G, Smith CH. Cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. I. Acute pericarditis of unknown etiology. *J Pediatr*. 1961;58:455-63.
9. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110(4):971-7.
10. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9.
11. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2023.

12. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):12.
13. Porter J, Taher A, Cappellini MD, Dimitrios F. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2022.
14. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(14):1876-84.

7.5 การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก

การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis, EMH) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ประมาณร้อยละ 10-30 ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย⁽¹⁻³⁾ โดยพบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) ได้บ่อยกว่าโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) และมักพบในกลุ่มปิตา-ธาลัสซีเมียได้บ่อยกว่ากลุ่มแอลฟา-ธาลัสซีเมีย⁽⁴⁾ โดยกลไกหลักในการเกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกคือการสร้างเลือดที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ภาวะการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกทำให้เกิดเป็นก้อน (EMH mass or pseudotumours) ซึ่งสามารถพบได้ในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ต่อม้ำเหลือง เยื่อหุ้มปอด ช่องอก ช่องท้อง ไชสันหลัง และระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น⁽⁵⁻⁹⁾ โดยตำแหน่งที่สำคัญคือบริเวณแนวกระดูกสันหลัง (paraspinal area) ถึงแม้ภาวะนี้จะพบไม่บ่อยแต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและหากไม่ได้รับการรักษาที่ทันต่อที่ อาจนำไปสู่การทำลายของระบบประสาทอย่างถาวรและเกิดความพิการต่อไปในอนาคต โดยกลไกการเกิด paraspinal EMH mass ยังไม่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจากเนื้อเยื่อเม็ดเลือดที่อยู่บริเวณแกนกลางกระดูกสันหลัง (vertebral body) ซึ่งถูกกระตุ้นโดยภาวะซีดเรื้อรังถูกผลักออกมาผ่านกระดูกเนื้อโปร่ง (trabecular bone) ทำให้เกิดก้อนเนื้อเยื่อเม็ดเลือดล้อมรอบไขสันหลัง บางทฤษฎีเชื่อว่ามีเศษเนื้อเยื่อของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell remnants) อยู่บริเวณช่องว่างเหนือเยื่อหุ้มไขสันหลังชั้นนอก (epidural space) ซึ่งถูกกระตุ้นตลอดเวลาจากการที่มีภาวะซีดเรื้อรังทำให้เกิดเป็นก้อนเนื้อเยื่อเม็ดเลือดกดบริเวณไขสันหลัง ส่วนตำแหน่งของไขสันหลังที่พบว่ามีอาการจากภาวะไขสันหลังถูกกดทับจากการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกได้บ่อย คือ บริเวณกระดูกสันหลังช่วงอกระดับล่าง (lower thoracic spine) ซึ่งอาจเกิดจากช่องว่างใต้เยื่ออะแร็กนอยด์ (subarachnoid space) และช่องโพรงกระดูกสันหลัง (spinal canal) บริเวณกระดูกสันหลังช่วงอกระดับล่างแคบกว่าตำแหน่งอื่น ๆ ทำให้จำกัดการเคลื่อนที่ของเนื้อเยื่อเม็ดเลือด ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดอาการแม้ว่าก้อนเนื้อเยื่อเม็ดเลือดที่กดทับมีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่นของไขสันหลัง ซึ่งผู้ป่วยจะเกิดอาการถูกกดทับเมื่อก้อนเนื้อเยื่อเม็ดเลือดมีขนาดใหญ่กว่า

อาการและอาการแสดง

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 ที่มีภาวะ EMH mass นั้นไม่แสดงอาการและมักถูกพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางรังสี สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการนั้น อาการที่เกิดขึ้นมักแปรผันตามการดำเนินโรคที่เป็นมากขึ้น⁽¹⁰⁾ อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับว่า EMH mass ดังกล่าวเกิดขึ้นที่ตำแหน่งใดของร่างกาย เช่น

1. การเกิด EMH mass ตามแนวกระดูกสันหลังจนทำให้เกิดการกดทับรากประสาทหรือไขสันหลังจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดหลัง ชา แขนอ่อนแรง ขาอ่อนแรง กลั้นปัสสาวะหรือกลั้นอุจจาระไม่ได้
2. อาการชักถ้ามี EMH mass เกิดขึ้นในสมอง
3. อาการหอบ เหนื่อยง่าย หายใจเร็ว เนื่องจากมี EMH mass ขนาดใหญ่ หรือหลายก้อนในช่องอก

ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

1. อายุมาก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ EMH สูงขึ้นตามอายุ โดยพบได้บ่อยในช่วงอายุ 30-40 ปี^(2, 11, 12)

2. ภาวะโลหิตจางเรื้อรังและการได้รับเลือดไม่สม่ำเสมอ^(2, 12)
3. ภาวะธาตุเหล็กเกินและการที่ไม่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก⁽¹²⁾
4. ผู้ป่วยโรคปิตา-ธาลัสซีเมียที่มีระดับ fetal hemoglobin (Hb F) ต่ำ⁽¹³⁾

การวินิจฉัย

หากมีอาการที่สงสัยจากการกดเบียดของ EMH mass การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการซักประวัติ โรคประจำตัว การตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสี เช่น เอกซเรย์ปอด การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography scan, CT scan) หรือการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ถือเป็นวิธีการวินิจฉัยที่สะดวกและให้ผลดีเนื่องจากสามารถให้ข้อมูลตำแหน่งและขอบเขตของก้อนได้ชัดเจน (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I) ในกรณีที่สามารถเข้าถึงได้ แนะนำให้ทำการตรวจด้วย MRI ซึ่งถือเป็น method of choice สำหรับการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วยที่มีไขสันหลังถูกกดทับ (spinal cord compression) จาก paraspinal EMH mass เนื่องจากมีความไว (sensitivity) ค่อนข้างสูงและสามารถให้ความละเอียดของทั้งตำแหน่ง EMH mass ตำแหน่งที่ไขสันหลังถูกกดทับ รวมถึงพบบอกได้ว่า EMH นั้นเป็นก้อนที่ active หรือ inactive^(8, 14)

การรักษา

เนื่องจากภาวะไขสันหลังถูกกดทับจากการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย ปัจจุบันจึงยังไม่มีแนวทางการรักษามาตรฐาน การรักษาจึงนิยมใช้หลายการรักษาร่วมกัน โดยการเลือกวิธีการรักษาขึ้นกับอาการและความรุนแรงของผู้ป่วยดังนี้

1. **การให้เลือด** (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

การให้เลือดจนระดับฮีโมโกลบินสูงกว่า 10 g/dL สามารถช่วยให้ EMH mass เล็กลงได้⁽¹⁵⁾ แนะนำให้เลือดเป็นการรักษาอันดับแรก (first-line treatment) และตรวจติดตามอาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้เลือดอย่างเดียว เห็นผลค่อนข้างช้า และได้ผลการรักษาชั่วคราว ผู้ป่วยจึงมีโอกาสเกิดโรคกลับเป็นซ้ำได้สูง ดังนั้นการให้เลือดนิยมใช้เป็นการรักษาร่วมกับการรักษาอื่น ๆ เช่น รังสีรักษา การรักษาโดยการให้เลือดเพียงอย่างเดียวจะพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาด้วยรังสีรักษาได้ เช่น ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ในระยะแรกของการรักษา ควรรักษาระดับ Hb ให้มากกว่า 10 g/dL ตลอดในช่วงที่มีอาการ และพิจารณาการให้เลือดต่อเนื่องในระยะยาวแบบ TDT

2. **รังสีรักษา** (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

การให้รังสีรักษาขนาดต่ำๆ สามารถให้ผลการรักษาที่ดี เนื่องจาก EMH mass ตอบสนองดีมากต่อรังสีรักษา โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบประสาทดีขึ้นภายใน 3-7 วันหลังการรักษา ปริมาณรังสีที่ให้มียารายงานระหว่าง 900 cGy (centriGray) ถึง 3500 cGy และนิยมให้ร่วมกับยาสเตียรอยด์ขนาดสูง⁽¹⁶⁾ เช่น dexamethasone 10 mg ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง ระหว่างการฉายแสง เพื่อป้องกันอาการทางระบบประสาทเลวลงจากภาวะเนื้อเยื่อสมองหลังการฉายแสง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 19-37 กลับมาเป็นใหม่ แต่สามารถให้การรักษาด้วยการฉายรังสีซ้ำได้^(17, 18) (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการให้รังสีรักษา เช่น ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ให้พิจารณาการรักษาด้วยการให้เลือด

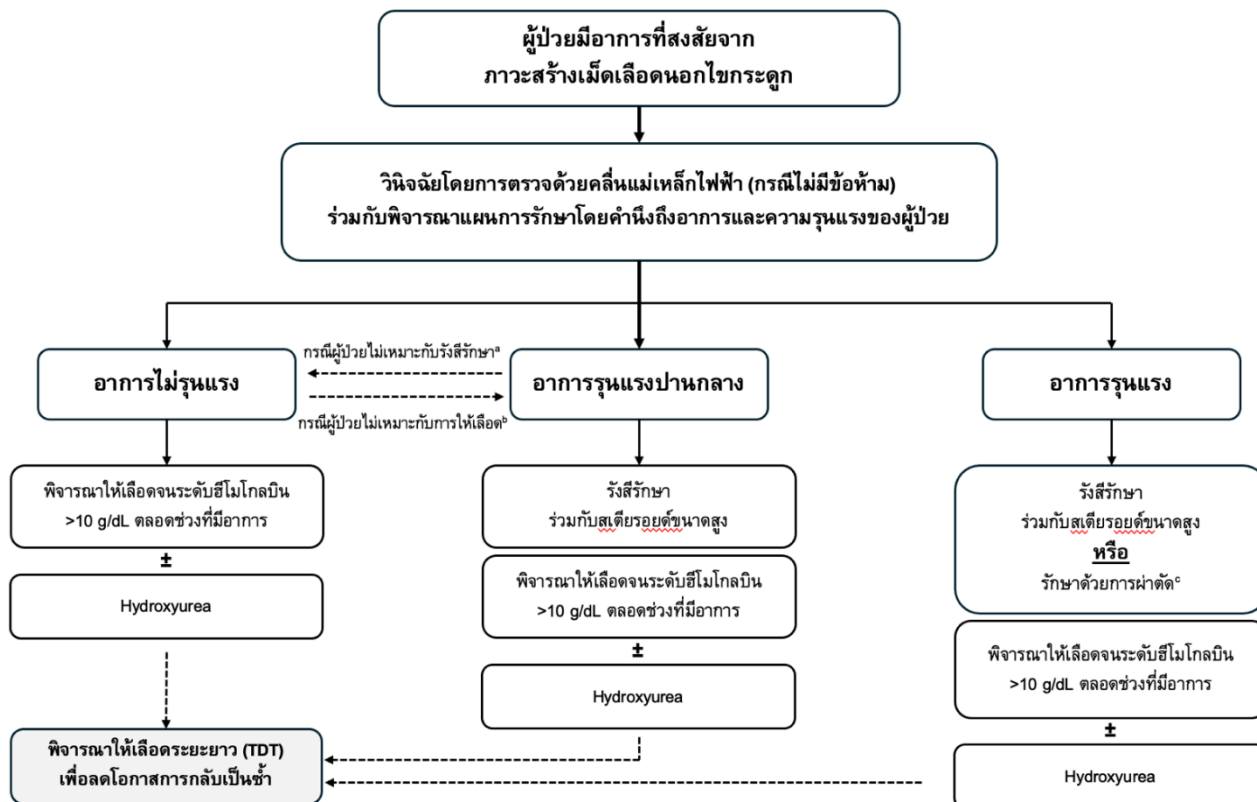
3. การให้ยา hydroxyurea (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

การให้ยา hydroxyurea เพื่อกระตุ้นการสร้าง Hb F โดยกระตุ้นการทำงานของไขกระดูกผ่านกระบวนการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ribonucleotide reductase เพื่อช่วยลดความไม่สมดุลของสายโกลบิน (globin chain imbalance) และยังช่วยลดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ซึ่งเป็นสาเหตุของ EMH mass ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยา hydroxyurea อย่างเดียว โดยเริ่มด้วยการให้ยา hydroxyurea ขนาด 9 mg/kg/day รับประทาน วันละ 1 ครั้ง และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทุก 3 เดือน ตามระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด จนได้ขนาดยาสูงสุดที่ 12-15 mg/kg/day พบว่าสามารถทำให้ EMH mass เล็กลงได้⁽¹⁶⁾

4. การผ่าตัด (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

การผ่าตัดสามารถช่วยลดอาการทางระบบประสาทจากภาวะไขสันหลังถูกกดทับได้เร็วที่สุดและยังเป็นการยืนยันการวินิจฉัยโดยผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม ข้อเสียการผ่าตัดคือมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้สูงเนื่องจาก EMH mass มีหลอดเลือดมาหล่อเลี้ยงเป็นจำนวนมาก อาจผ่าตัดออกได้ไม่หมดในรายที่มีหลายก้อน หรือเกิดภาวะกระดูกสันหลังไม่มั่นคงจากการผ่าตัดเอากระดูกออกหลายตำแหน่ง ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้เลือดและรังสีรักษา

**แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติ
จากภาวะสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก**
(ปรับปรุงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)



- a. กรณีผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรังสีรักษา เช่น ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือมีภาวะซีดรุนแรง
- b. กรณีผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรักษาด้วยการให้เลือด เช่น มีประวัติ Alloimmunization
- c. การรักษาด้วยการผ่าตัดสามารถช่วยลดอาการจากภาวะไขสันหลังถูกกดทับได้ไวที่สุด อย่างไรก็ตามการผ่าตัดนั้นเพิ่มโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้สูง

หมายเหตุ:

- ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับอาการผิดปกติจากภาวะสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก ซึ่งแนวทางการรักษามักนิยมใช้หลายการรักษาร่วมกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ รวมถึงปัจจัยด้านผู้ป่วยร่วมด้วย
- กรณีที่ผู้ป่วย NTDT เคยมีอาการรุนแรงจากภาวะสร้างไขกระดูกนอกเม็ดเลือด หรือมีการกลับเป็นซ้ำ อาจพิจารณาให้ผู้ป่วยรับเลือดระยะยาว เพื่อลดโอกาสกลับเป็นซ้ำของภาวะดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Dore F, Cianciulli P, Rovasio S, Oggiano L, Bonfigli S, Murineddu M, et al. Incidence and clinical study of ectopic erythropoiesis in adult patients with thalassemia intermedia. *Ann Ital Med Int.* 1992;7(3):137-40.
2. Tantawy AA, Adly AA, Mahdy SA, Kamel GZ. Spinal cord compression and extramedullary hematopoiesis in young Egyptian beta-thalassemia patients. *Hemoglobin.* 2009;33(6):448-62.
3. Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, Costantini S, Di Matola T, Pepe A, et al. Extramedullary haematopoiesis correlates with genotype and absence of cardiac iron overload in polytransfused adults with thalassaemia. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1(Suppl 1):s124-30.
4. Issaragrisil S, Piankigagum A, Wasi P. Spinal cord compression in thalassemia. Report of 12 cases and recommendations for treatment. *Arch Intern Med.* 1981;141(8):1033-6.
5. Aessopos A, Tassiopoulos S, Farmakis D, Moyssakis I, Kati M, Polonifi K, et al. Extramedullary hematopoiesis-related pleural effusion: the case of beta-thalassemia. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):2037-43.
6. Keikhaei B, Shirazi AS, Pour MM. Adrenal extramedullary hematopoiesis associated with β -thalassemia major. *Hematol Rep.* 2012;4(2):e7.
7. Ross P, Logan W. Roentgen findings in extramedullary hematopoiesis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969;106(3):604-13.
8. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J.* 2010;19(6):871-8.
9. Intragumtornchai T, Arjhansiri K, Posayachinda M, Kasantikul V. Obstructive uropathy due to extramedullary haematopoiesis in beta thalassaemia/haemoglobin E. *Postgrad Med J.* 1993;69(807):75-7.
10. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2023.
11. Teawtrakul N, Chansung K, Sirijerachai C, Wanitpongpun C, Thepsuthammarat K. The impact and disease burden of thalassemia in Thailand: a population-based study in 2010. *J Med Assoc Thai.* 2012;95 Suppl 7:S211-6.
12. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010;115(10):1886-92.
13. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood.* 2012;119(2):364-7.

14. Tsitouridis J, Stamos S, Hassapopoulou E, Tsitouridis K, Nikolopoulos P. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation. *Eur J Radiol.* 1999;30(1):33-8.
15. Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Koussa S, Taher A. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(13):E245-9.
16. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 1998;101(3):416-9.
17. Papavasiliou C, Sandilos P. Effect of radiotherapy on symptoms due to heterotopic marrow in beta-thalassaemia. *Lancet.* 1987;1(8523):13-4.
18. Jackson DV, Jr., Randall ME, Richards F, 2nd. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia: long-term follow-up after radiotherapy. *Surg Neurol.* 1988;29(5):389-92.

7.6 แผลเรื้อรังที่ขา

แผลเรื้อรังที่ขา (chronic leg ulcers) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTD) มากกว่าผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT)⁽¹⁻³⁾ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนของการเป็นแผลเรื้อรังดังกล่าวแต่เชื่อว่าสาเหตุอาจเกิดจากการที่เนื้อเยื่อมีระดับออกซิเจนต่ำทำให้เมื่อได้รับบาดเจ็บเล็กน้อยจึงเกิดเป็นแผลเรื้อรังและหายยาก

อาการและการแสดง

ส่วนมากแผลจะอยู่บริเวณข้อเท้า โดยแผลจะเริ่มจากแผลเล็ก ๆ (minor trauma) เกิดเป็นตุ่มเล็ก ๆ มีน้ำเหลืองซึมย่อย คัน เมื่อผู้ป่วยเกาแผลจะขยายตัวและกินลึกถึงเนื้อเยื่อข้างใต้และบริเวณรอบ ๆ จากการติดเชื้อ แผลจะหายยาก และมักกลับเป็นซ้ำบริเวณเดิมหรือใกล้เคียง

ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

1. อายุที่เพิ่มมากขึ้น^(4,5)
2. การตัดม้าม^(1,3) โดยการตัดม้ามทำให้มีภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability)⁽⁶⁾
3. ภาวะธาตุเหล็กเกิน โดยเชื่อว่าการที่มีธาตุเหล็กสะสมที่แผลทำให้แผลหายยากขึ้น⁽⁷⁾ และพบว่าการให้ยาขับธาตุเหล็กช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดแผลเรื้อรังที่ขาได้⁽¹⁾
4. ภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเฉพาะ right-sided heart failure ทำให้มีการเพิ่มความดันในหลอดเลือดดำที่ขา⁽⁸⁾

แนวทางการดูแลรักษา (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ทำความสะอาดแผลด้วยน้ำเกลือภายหลังจากการเช็ดรอบแผลด้วยแอลกอฮอล์หรือน้ำยาฆ่าเชื้ออย่างน้อยวันละหนึ่งครั้งหรือบ่อยกว่านี้ถ้าแผลมีการติดเชื้อเป็นหนอง
2. ควรปิดแผลด้วยผ้าก๊อซที่เคลือบด้วยพาราฟินหรือตัวยาอื่นที่ไม่ทำให้ผ้าก๊อซยึดติดกับแผล
3. ให้ยาปฏิชีวนะ อาทิ dicloxacillin หรือ erythromycin เพื่อควบคุมการติดเชื้อ
4. การทาด้วย zinc paste หรือ solcoseryl gel อาจช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น ภายหลังควบคุมการติดเชื้อแล้ว
5. พิจารณาให้เลือดควบคู่กับการรักษาอื่น ๆ ข้างต้น ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอในกรณีที่แผลหายยากและไม่ตอบสนองต่อวิธีการรักษาอื่น ๆ ร่วมกับติดตามและรักษาภาวะธาตุเหล็กเกิน
6. ถ้าแผลใหญ่และไม่มีการติดเชื้อแล้ว แผลไม่อาจหายเองได้อาจต้องพิจารณาปรึกษาแผนกศัลยกรรม เพื่อทำ skin graft⁽⁹⁾ ประเด็นที่พึงระวังไว้เสมอคือ พยายามอย่าให้แผลดังกล่าวถูกน้ำและหลีกเลี่ยง การตัด-ควั่น แผลซึ่งจะทำให้แผลขยายตัวเพิ่มขึ้นจนหายยาก
7. ยา hydroxyurea มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียพบว่าช่วยทำให้แผลเรื้อรังที่ขาหายได้^(10,11)
8. การรักษาอื่น ๆ ปัจจุบันมีรายงานการรักษาใหม่ๆ ที่ช่วยให้แผลเรื้อรังที่ขาหายได้ เช่น การใช้เจลเกล็ดเลือดผู้ป่วย (platelet-rich plasma gel) ทาที่แผล⁽¹²⁾ การใช้เกล็ดเลือดผู้ป่วยชุบน้ำผ้าก๊อซประคบที่แผล (platelet derived wound healing factors)⁽¹³⁾ การใช้ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

(GM-CSF) หรือ granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) หยดใส่แผล^(14,15) การรักษาด้วยออกซิเจนขนาดสูง (hyperbaric oxygen chambers)⁽⁸⁾ และการใช้ Luspatercept⁽¹⁶⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ II)

9. รักษาโรคร่วมอื่น ๆ เช่น โรคเบาหวาน, neuropathy, autoimmune disease, thrombotic disorders เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115:1886–92.
2. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37:12–20.
3. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology*. 2018;23:55–60.
4. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, et al. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2010;150:486–9.
5. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Graziadei G, et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica*. 2014;99:e218–221.
6. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2152–8.
7. Ackerman Z. Local iron overload in chronic leg ulcers. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:647.
8. Levin C, Koren A. Healing of refractory leg ulcer in a patient with thalassemia intermedia and hypercoagulability after 14 years of unresponsive therapy. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:316–8.
9. Gimmon Z, Wexler MR, Rachmilewitz EA. Juvenile leg ulceration in beta-thalassemia major and intermedia. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:320–5.
10. Matta BN, Abbas O, Maakaron JE, Koussa S, Daderian RH, Taher AT. Leg ulcers in patients with β -thalassaemia intermedia: a single centre's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1245–50.

11. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V. Healing of leg ulcers with hydroxyurea in thalassaemia intermedia patients with associated endocrine complications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 2:319–22.
12. Afradi H, Saghaei Y, Kachoei ZA, Babaei V, Teimourian S. Treatment of 100 chronic thalassemic leg wounds by plasma-rich platelets. *Int J Dermatol.* 2017;56:171–5.
13. Gilsanz F, Escalante F, Auray C, Olbés AG. Treatment of leg ulcers in beta-thalassaemia intermedia: use of platelet-derived wound healing factors from the patient's own platelets. *Br J Haematol.* 2001;115:710.
14. Méry L, Girot R, Aractingi S. Topical effectiveness of molgramostim (GM-CSF) in sickle cell leg ulcers. *Dermatology (Basel).* 2004;208:135–7.
15. Stavrianeas N, Xifteri A, Kavatha D, Vrettou H. Topical effectiveness of filgrastim in beta-thalassaemia leg ulcer. *Dermatology (Basel).* 2005;211:173.
16. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, Voskaridou E, Melpignano A, Filosa A, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood.* 2019;133(12):1279–89.

7.7 ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary artery hypertension) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ประมาณร้อยละ 10-60 ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย⁽¹⁻⁴⁾ เมื่อใช้การตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) โดยพบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) ได้บ่อยกว่าโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT)⁽⁵⁻⁷⁾ มีกลไกการเกิดจากหลายปัจจัยดังนี้

- ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (abnormality of red blood cells): ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเม็ดเลือดแดงจะมีการแสดงออกของฟอสโฟลิพิดที่มีประจุลบ (negatively charged phospholipids) เช่น phosphatidylserine ที่ด้านนอกผิวเซลล์ ซึ่งโดยปกติฟอสโฟลิพิดที่มีประจุลบจะอยู่ด้านในของผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง แต่ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เม็ดเลือดแดงมีความผิดปกติจึงมีการกลับเอาด้านในออกมาด้านนอก (flip-flop phenomenon) ทำให้มีการแสดงออกของฟอสโฟลิพิดที่มีประจุลบที่ผิวเซลล์ด้านนอกมากขึ้นส่งผลให้กระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย^(8, 9)
- การตัดม้าม (splenectomy): การตัดม้ามส่งผลให้มีการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดแดงที่มีการแสดงออกของฟอสโฟลิพิดที่มีประจุลบที่ผิวเซลล์ด้านนอกมากขึ้น เนื่องจากม้ามเป็นอวัยวะที่ทำลายเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติดังกล่าว นอกจากนี้การตัดม้ามยังทำให้เกล็ดเลือดสูงและเกล็ดเลือดทำหน้าที่มากขึ้น (platelet hyperactivity)⁽¹⁰⁾ การเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดที่ผิดปกติกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือด^(3, 11, 12)
- ความผิดปกติของการควบคุมไนตริกออกไซด์ (nitric oxide dysregulation): ในภาวะที่มีเม็ดเลือดแดงแตก จะให้มือนูมูลิอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการใช้ไนตริกออกไซด์มากขึ้น (nitric oxide scavenging) นอกจากนี้เมื่อเม็ดเลือดแดงแตกจะปล่อยเอนไซม์อาร์จินเนส (arginase) ที่เร่งปฏิกิริยาการสลายกรดแอมิโนอาร์จินีน (arginine) โดย arginine เป็นสารตั้งต้นในการสร้างไนตริกออกไซด์ส่งผลให้ปริมาณไนตริกออกไซด์ลดลงทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ทำให้เกิดความดันหลอดเลือดปอดสูง^(13, 14)
- ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability): การเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติและเกล็ดเลือดกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือด จึงมีการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย เช่น protein C protein S เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีปริมาณลดลงและส่งเสริมทำให้เกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ^(15, 16)
- ภาวะเหล็กเกิน ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ต่อผนังหลอดเลือด ทำให้ผนังหลอดเลือดเกิดพังผืด แข็ง ไม่ยืดหยุ่น ทำให้เพิ่ม pulmonary vascular resistance นอกจากนี้ยังมีผลทำให้หัวใจห้องขวาและซ้ายทำงานลดลง และไปสะสมในเนื้อปอดทำให้เกิดพังผืด⁽¹⁷⁾
- ปัจจัยอื่น ๆ เช่น โรคหัวใจล้มเหลวจากภาวะซีดเรื้อรัง โรคตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ระยะแรกอาจมีอาการเหนื่อยเพลียซึ่งคล้ายกับการของภาวะโลหิตจางเรื้อรัง เมื่อโรคดำเนินมากขึ้นผู้ป่วยอาจมีอาการ หอบ เหนื่อย นอนราบไม่ได้ ขาบวม ตับโตซึ่งเป็นอาการของภาวะหัวใจข้างขวาล้มเหลว (right-sided heart failure)

การวินิจฉัย (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. การตรวจสวนหัวใจ (right heart catheterization, RHC) พบค่า mean pulmonary arterial pressures (PAP) ≥ 25 mmHg ในขณะพัก เป็นการวินิจฉัยที่ดีที่สุด แต่เป็นการตรวจที่รุกราน จึงไม่นิยมใช้เป็นการตรวจคัดกรองผู้ป่วยแต่จะใช้เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
2. การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) เป็นการตรวจที่ได้สะดวกและให้ผลการตรวจที่ดี จึงนิยมใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วย โดยงานวิจัยส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงด้วยค่า tricuspid valve regurgitant jet velocity (TRV) > 2.5 - 2.8 m/sec ซึ่งจะสัมพันธ์กับค่า pulmonary arterial systolic pressure > 30 - 35 mmHg โดยบางงานวิจัยใช้อาการของผู้ป่วยร่วมในการวินิจฉัยด้วย^(5, 7, 18-20) จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคโลหิตจางปีตา-ธาลัสซีเมียขนาดใหญ่ พบว่า การวินิจฉัยภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงโดยใช้เกณฑ์ค่า TRV > 3.2 m/sec มีค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value, PPV) เท่ากับ 93.3% เมื่อเทียบกับการวินิจฉัยด้วยการตรวจสวนหัวใจ ดังนั้นควรพิจารณาส่งต่ออายุรแพทย์โรคหัวใจเพื่อตรวจยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติม⁽²¹⁾

แนวทางการส่งตรวจคัดกรองด้วย echocardiography

ควรประเมินว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงหรือไม่ ปีละ 1 ครั้ง และส่งตรวจคัดกรองด้วย echocardiography ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อขึ้นไป (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)⁽²²⁾

- ผู้ป่วย β -thalassemia intermedia และ hemoglobin E/ β -thalassemia
- ผู้ป่วยที่อายุน้อย โดยจะเริ่มตรวจพบภาวะนี้ได้บ่อยในช่วงอายุ 20-30 ปี
- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการตัดม้ามมาเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี⁽⁴⁾
- ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับเลือดหรือเคยได้แต่ไม่สม่ำเสมอและปริมาณน้อยมาก
- ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ nucleated red blood cell counts $\geq 300 \times 10^6/L$
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดลิ้นเลือดอุดตันมาก่อน

หากผลการตรวจ echocardiography พบค่า TRV > 2.8 m/sec หมายถึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง ให้ประเมินอาการและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แต่ถ้าพบค่า TRV > 3.2 m/sec ควรพิจารณาตรวจยืนยันด้วย right heart catheterization เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

แนวทางการรักษา

1. การให้เลือด: จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การให้เลือดให้เพียงพอและสม่ำเสมอสามารถลดภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงได้^(7, 23) การให้เลือดนอกจากจะรักษาภาวะโลหิตจางแล้ว ยังสามารถแก้ไขภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียด้วย⁽²⁴⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)
2. การให้ยารักษาภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง: ยาที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีดังนี้
 - Sildenafil: เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดปอดคลายตัว จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าช่วยลดอาการและความดันโลหิตเลือดปอดได้ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)^(25, 26)
 - Bosentan: เป็นยาในกลุ่ม endothelin receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ endothelin ส่งผลให้หลอดเลือดคลายตัว มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยจำนวนน้อยพบว่าช่วยลดอาการและความดันโลหิตเลือดปอดได้ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ II)⁽²⁷⁾
3. ปรีกษากุมารแพทย์/อายุรแพทย์โรคหัวใจร่วมดูแลรักษาเพื่อตรวจประเมินสภาพการทำงานหัวใจและความรุนแรงของโรค (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

เอกสารอ้างอิง

1. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. Chest. 1995;107(1):50-3.
2. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:342-9.
3. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamatttha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. Int J Hematol. 2003;78(2):139-45.
4. Teawtrakul N, Pussadhamma B, Ungprasert P, Prayalaw P, Fucharoen S, Jetsrisuparb A, et al. A risk score for predicting pulmonary hypertension in patients with non-transfusion-dependent thalassemia in northeastern Thailand: The E-SAAN score. Hematology. 2015;20(7):416-21.
5. Aessopos A, Farmakis D, Deftereios S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. Chest. 2005;127(5):1523-30.
6. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. Blood. 2001;97(11):3411-6.

7. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115(10):1886-92.
8. Borenstain-Ben Yashar V, Barenholz Y, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Eldor A. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta-thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. *Am J Hematol*. 1993;44(1):63-5.
9. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkestian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/beta-thalassaemic patients. *Br J Haematol*. 2002;118(3):893-8.
10. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, Snyder D, Goldfarb A, Hy-Am E, et al. Platelet survival in patients with beta-thalassemia. *Am J Hematol*. 1989;32(2):94-9.
11. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2000;111(2):467-73.
12. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart*. 2006;92(10):1467-72.
13. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ, Lavrisa L, Larkin S, Singer T, et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:481-5.
14. Morris CR, Gladwin MT, Kato GJ. Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Curr Mol Med*. 2008;8(7):620-32.
15. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:231-6.
16. Taher AT, Otrrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev*. 2008;22(5):283-92.
17. Fraidenburg DR, Machado RF. Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368(1):127-39.
18. Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Early echocardiographic findings in β -thalassemia intermedia patients using standard and tissue Doppler methods. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(2):154-9.
19. Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J*. 1997;134(3):532-7.
20. Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, Wood J, Quinn CT, Sweeters N, et al. Risk factors and mortality associated with an elevated tricuspid regurgitant jet velocity measured by Doppler-echocardiography in thalassemia: a Thalassemia Clinical Research Network report. *Blood*. 2011;118(14):3794-802.

21. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014;129(3):338-45.
22. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the Management of Non-Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2017.
23. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhoul K, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with β thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):607-10.
24. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Chandanammattha P, Likittanasombat K, Aryurachai K. Correction of hypercoagulability and amelioration of pulmonary arterial hypertension by chronic blood transfusion in an asplenic hemoglobin E/beta-thalassemia patient. *Blood*. 2004;103(7):2844-6.
25. Littera R, La Nasa G, Derchi G, Cappellini MD, Chang CY, Contu L. Long-term treatment with sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension. *Blood*. 2002;100(4):1516-7.
26. Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica*. 2005;90(4):452-8.
27. Anthi A, Tsangaris I, Hamodraka ES, Lekakis J, Armaganidis A, Orfanos SE. Treatment with bosentan in a patient with thalassemia intermedia and pulmonary arterial hypertension. *Blood*. 2012;120(7):1531-2.

บทที่ 8

การตัดม้าม

ปัจจุบันแนวโน้มการตัดม้ามในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียลดลงอย่างมาก อาจเนื่องจากอัตราการเกิดภาวะ hypersplenism มีน้อยหรือไม่พบเนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเร็วขึ้นและได้รับการรักษาโดยการให้เลือดอย่างเพียงพอตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย นอกจากนั้นจะพบภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการตัดม้าม เช่น ภาวะการติดเชื้อ hypercoagulability และ thrombotic event เป็นต้น

การตัดม้ามในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non transfusion-dependent thalassemia, NTDT) จะเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ 1-2 g/dL และลดการให้เลือดได้ แต่เนื่องจากพบภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างเพิ่มขึ้นหลังการตัดม้าม ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) แผลเรื้อรังที่ขา (chronic leg ulcer) และภาวะสมองขาดเลือด (silent cerebral infraction) จึง**ไม่แนะนำ**ให้ตัดม้ามในผู้ป่วย NTDT ยกเว้นเมื่อมีข้อบ่งชี้ที่จำเป็น ดังนี้⁽¹⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. มีภาวะซีดมากซึ่งมีผลต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการช้า ในกรณีที่มีเลือดไม่เพียงพอหรือไม่สามารถได้รับยาขับเหล็ก
2. มีภาวะ hypersplenism ประกอบด้วย anemia, leukopenia, หรือ thrombocytopenia จนทำให้มีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก ได้แก่ ซีดมากขึ้น ติดเชื้อง่าย หรือเลือดออกง่าย
3. ม้ามโตมาก (massive splenomegaly) ร่วมกับอาการแน่นหรือปวดท้อง (left upper quadrant pain) มีโอกาสเกิดม้ามแตก (splenic rupture)

ส่วนในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) **ไม่แนะนำให้ตัดม้าม** เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ควรให้การรักษาโดยการให้เลือดให้เพียงพอร่วมกับการให้ยาขับธาตุเหล็ก ข้อบ่งชี้ในการตัดม้ามในผู้ป่วย TDT มีดังนี้⁽²⁾ (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. มีอัตราการให้เลือดบ่อยขึ้น หรือต้องการเลือดมากกว่า 225-250 ml/kg/year
2. มีภาวะ hypersplenism ที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการตัดม้าม^(2, 3) (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ให้ข้อมูลและความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองเกี่ยวกับการตัดม้าม อัตราเสี่ยงของการติดเชื้อหลังการตัดม้าม และการดูแลตนเอง เมื่อมีไข้ควรรีบมาพบแพทย์
2. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการตัดม้ามในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 5 ปี เพราะในเด็กที่อายุน้อยจะเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะเรื่องการติดเชื้อง่ายกว่าเด็กโต
3. แนะนำให้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ คือ วัคซีนป้องกันโรคนิวโมคอคคัส (*Streptococcus pneumoniae*) วัคซีนป้องกันโรคฮิบ (*Hemophilus influenzae* type b, Hib) และวัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่น (*Neisseria meningitidis*) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการตัดม้ามเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

แบคทีเรียที่มีแคปซูล (encapsulated bacteria) ดังกล่าว (รายละเอียดเพิ่มเติมของการให้วัคซีน อยู่ในบทที่ 7 หัวข้อ 7.1 การติดเชื้อ)

การดูแลหลังการตัดม้าม^{2,3} (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. ให้ยาปฏิชีวนะในเด็กเพื่อลดโอกาสติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะหลังตัดม้าม อยู่ในบทที่ 7 หัวข้อ 7.1 การติดเชื้อ)
2. ถ้ามีไข้สูง แนะนำควรรีบไปพบแพทย์ทันที เนื่องจากภาวะ overwhelming post-splenectomy sepsis infection (OPSI) เกิดจากเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบอื่น ๆ นอกเหนือจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*
3. ให้ 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV23) ซ้ำอีก 1 ครั้ง หลังตัดม้าม 5 ปี
4. ให้ antibiotic prophylaxis หลังหัตถการ ได้แก่ การทำฟันหรือถอนฟัน และการผ่าตัด เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98(6):833-44.
2. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2015;7(1):e2015057.
3. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol*. 2012;158(1):16-29.

บทที่ 9

ยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง (Erythroid maturation agent)

จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ทำให้มีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมากขึ้น นำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ ๆ หลากหลายประเภทที่เน้นการแก้ไขพยาธิสรีรวิทยาของโรค เช่น การรักษาด้วยยีน (gene therapy) ยาที่ปรับปรุงการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (agents improving ineffective erythropoiesis) และยาที่ใช้ในการปรับสมดุลธาตุเหล็ก (iron modulating agents) เป็นต้น ในบทนี้จะกล่าวถึงยาในกลุ่มยาที่ปรับปรุงการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ คือ ยากระตุ้นการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง (erythroid maturation agent) ชื่อว่า ลัสพาเทอร์เซปต์ (luspatercept)

Luspatercept เป็นยากระตุ้นการพัฒนาของเม็ดเลือดแดง (erythroid maturation agent) โดยมีลักษณะเป็น recombinant fusion protein ที่ประกอบด้วย extracellular domain ของ activin receptor type IIB fusion protein และ Fc-part ของ human immunoglobulin G1 (IgG1) เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ยาจะทำหน้าที่จับกับกลุ่มโปรตีนที่มีบทบาทในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ในกลุ่ม transforming growth factor-beta (TGF-beta superfamily) ซึ่งรวมถึงโปรตีนหลายชนิด เช่น growth differentiation factor 11 (GDF11) และ growth differentiation factor 15 (GDF15) เป็นต้น การออกฤทธิ์ของ luspatercept เกิดจากการป้องกันไม่ให้กลุ่มโปรตีน TGF-beta จับกับ activin receptor type IIB (ActRIIB) ซึ่งในสภาวะปกติ กลุ่มโปรตีน TGF-beta จะควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดงผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีน SMAD 2/3 ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง เมื่อ luspatercept จับกับ GDF11 และโปรตีนอื่นในกลุ่ม TGF-beta superfamily จะทำให้การส่งสัญญาณของ SMAD 2/3 ลดลง ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์ได้มากขึ้น กระบวนการนี้เกิดขึ้นผ่านการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ต้นกำเนิดในระยะหลังของกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ดังนั้นยาจึงช่วยแก้ไขกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพได้

Luspatercept ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนจาก US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) และองค์การอาหารและยา ประเทศไทย โดยการอนุมัตินี้ตั้งอยู่บนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา luspatercept ซึ่งได้รับการยืนยันจากการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรคปิตา-ธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent beta-thalassemia) และที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent beta-thalassemia) การทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยโรคปิตา-ธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (BELIEVE trial) เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ในการศึกษา ผู้ป่วยได้รับยา luspatercept ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 1-1.25 mg/kg เป้าหมายหลักของการรักษาคือการลดสัดส่วนการรับเลือดของผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 33 ในช่วงระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งเป็นสัปดาห์ที่ 13-24 หลังการสุ่มและได้รับยา เทียบกับช่วงเวลาก่อนเริ่มยา นอกจากนี้ยังรวมถึงการลดการรับเลือดลงอย่างน้อย 2 ยูนิต ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 21.4 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ luspatercept สามารถลดการรับเลือดได้ตามเป้าหมาย เมื่อเทียบกับร้อยละ 4.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งแสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁾ เมื่อเปรียบเทียบในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใด ๆ ที่ลดการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 33 พบว่าร้อยละ 70.5 ของผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept สามารถลดการ

รับเลือดลงได้ตามเป้าหมาย เทียบกับร้อยละ 21 ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ร้อยละ 40.2 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ luspatercept สามารถลดการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 6.3 ในกลุ่มยาหลอก

สำหรับการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรคปิตา-ธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (BEYOND trial) เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 แบบสุ่มและมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ในการศึกษาผู้ป่วยได้รับยา luspatercept ฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่ขนาด 1-1.25 mg/kg เป้าหมายหลักของการรักษาคือ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 g/dL ในช่วงระยะเวลา 12 สัปดาห์ อันได้แก่เป็นสัปดาห์ที่ 13-24 หลังการสุ่มและได้รับยา เทียบกับช่วงเวลาก่อนเริ่มยา โดยไม่ได้รับเลือด ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 77 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ luspatercept สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ตามเป้าหมายและเป็นสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI 68.7–85.5; $p < 0.0001$) โดยไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่สามารถเพิ่มฮีโมโกลบินได้ถึงในระดับดังกล่าว⁽²⁾ และเมื่อประเมินผลการรักษาในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใด ๆ พบว่า สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept สูงถึงร้อยละ 94.8 สามารถเพิ่มฮีโมโกลบินได้ตามเป้าหมาย⁽³⁾ ค่าเฉลี่ยของระดับฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept เท่ากับ 1.48 g/dL เทียบกับ 0.07 g/dL ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [1.42 (1.16 to 1.67), $p < 0.0001$]⁽²⁾ และร้อยละ 83.3 ของผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 g/dL ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใด ๆ⁽³⁾

นอกจากนี้ luspatercept ยังมีศักยภาพในการลดภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยปิตา-ธาลัสซีเมีย โดยการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและลดการรับเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งส่งผลโดยตรงในการลดการได้รับธาตุเหล็กจากการรับเลือด ทำให้สามารถลดความต้องการใช้ยาขับธาตุเหล็กได้ ผลการลดภาวะธาตุเหล็กเกินอาจเกิดจากหลายกลไก เช่น การเพิ่มการใช้ธาตุเหล็กโดยการลด ineffective erythropoiesis และกระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง รวมถึงการลดการได้รับธาตุเหล็กจากการให้เลือด ซึ่งอาจทำให้ยาขับธาตุเหล็กมีประสิทธิภาพมากขึ้น หรือทั้งสองประการ⁽⁴⁾ luspatercept สามารถลดระดับเฟอร์ริติน (ferritin) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และมีแนวโน้มในการลดค่าธาตุเหล็กสะสมในตับ (liver iron concentration, LIC) ในการศึกษาระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย luspatercept⁽⁵⁾ โดยการตอบสนองต่อ luspatercept ในการลดการรับเลือดไม่ขึ้นอยู่กับระดับเฟอร์ริตินก่อนการรักษา

ข้อควรระวังในการใช้ยา luspatercept

มีรายงานทางคลินิกของเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในอัตราร้อยละ 3.6 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย luspatercept โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันอยู่ก่อน เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดม้าม หรือผู้ที่ได้รับยาฮอร์โมน เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept ในอัตราร้อยละ 10.7 ดังนั้น ควรมีการเฝ้าติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยทุกครั้งก่อนการให้ยา⁽⁶⁾ ผู้ป่วยที่มีอาการจากก้อน extramedullary hematopoiesis (EMH) แนะนำให้รักษาอาการจากก้อนก่อนเริ่มยา

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา luspatercept อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ดังนั้นแนะนำให้ผู้ป่วยหญิงควรมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตลอดระยะเวลาที่ได้รับยา และควรคุมกำเนิดต่อเนื่องอย่างน้อย 3

เดือนหลังจากการให้ยาครั้งสุดท้าย สำหรับมารดาที่ให้นมบุตร แนะนำให้หยุดให้นมบุตรอย่างน้อย 3 เดือน หลังจากการให้ยาครั้งสุดท้ายเช่นเดียวกัน⁽⁶⁾

แนวทางการใช้ยา luspatercept สำหรับรักษาโรคปีตา-ธาลัสซีเมียที่พึ่งพาเลือด

(คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II)

1. สามารถพิจารณาใช้ยา luspatercept ได้ในผู้ป่วยดังนี้

- ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอไม่เกิน 6 สัปดาห์
- ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไป

เนื่องจากยามีราคาสูงเพื่อให้เหมาะสมกับบริบทประเทศไทยจึงแนะนำให้พิจารณาให้ยาในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

(คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ II)

- 1.1 ผู้ป่วยที่มี RBC alloimmunization ซึ่งมีความลำบากในการให้เลือด
- 1.2 ผู้ป่วยที่มี RBC autoimmunization ซึ่งมีความลำบากในการให้เลือด
- 1.3 ผู้ป่วยที่มีความต้องการรับเลือดจำนวนมากกว่า 12 mL/kg ต่อเดือน ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรับเลือด
- 1.4 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) จากการรับเลือด
- 1.5 ผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินชนิดรุนแรง (serum ferritin > 2,500 ng/mL) ในขณะที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กในขนาดสูงสุดแล้ว
- 1.6 ผู้ป่วยที่มีหมู่เลือดที่หายาก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีหมู่เลือดอาร์เอชลบ (Rh Negative)
2. ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ luspatercept คือ 1 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ครั้งทุก 3 สัปดาห์ และสามารถปรับเพิ่มขนาดยาในกรณีที่ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งหมายถึงไม่สามารถลดการรับเลือดลงในปริมาณอย่างน้อย 1 ใน 3 หลังการให้ยาอย่างน้อย 2 ครั้ง ต่อเนื่องกัน (6 สัปดาห์) ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 1 mg/kg สามารถเพิ่มขนาดยาเป็นไม่เกิน 1.25 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์
3. คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาและการชะลอการให้ยา
 - ในกรณีฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ของการรักษาด้วย luspatercept โดยไม่ต้องให้เลือด ควรลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
 - ถ้าระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเท่ากับ 11.5 g/dL หรือสูงกว่า ให้พิจารณาชะลอการให้ยาจนกว่าระดับฮีโมโกลบินลดลงไปถึง 11 g/dL หรือน้อยกว่า
 - ถ้าระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเท่ากับ 11.5 g/dL หรือสูงกว่า โดยไม่ต้องให้เลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ร่วมกับการมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินอย่างรวดเร็ว (>2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่ต้องให้เลือด) ควรพิจารณาการลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ หลังจากชะลอการให้ยา
 - ไม่ควรลดขนาดยาลงต่ำกว่า 0.8 mg/kg
4. แนวทางการหยุดยา
 - ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจากให้การรักษาแล้ว 6 เดือน โดยผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงสุดต่อเนื่องกันแล้ว 3 โดส

- ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถทนได้
5. แนวทางประเมินผลการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 13-24 โดยวัดค่าต่างๆ ดังนี้
- ปริมาณการรับเลือด
 - ระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือด
 - คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

โดยแนวทางในการประเมินการตอบสนองต่อยา luspatercept ดังแสดงในตารางที่ 2

แนวทางการใช้ยา luspatercept สำหรับรักษาโรคปิตา-ธาลัสซีเมียที่ไม่พึงพาการให้เลือด

(คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ II)

1. สามารถพิจารณาใช้ยา luspatercept ได้ในผู้ป่วยดังนี้
 - ผู้ป่วยปิตา-ธาลัสซีเมียที่ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ
 - ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไป
2. ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ Luspatercept คือ 1 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ครั้งทุก 3 สัปดาห์ และสามารถปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 1.25 mg/kg ในกรณีที่ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา
3. คำแนะนำในการปรับเพิ่มขนาดยา
 - ในผู้ป่วยที่ระดับฮีโมโกลบินไม่เพิ่มขึ้น หลังการให้ยาอย่างน้อย 2 ครั้ง ต่อเนื่องกัน (6 สัปดาห์) ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 1 mg/kg ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 1.25 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์
 - ไม่ควรเพิ่มขนาดยามากกว่าขนาดยาสูงสุดที่ 1.25 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์
 - ในกรณีผู้ป่วยสูญเสียการตอบสนอง แนะนำให้ประเมินหาสาเหตุที่อาจส่งผลให้เกิดความต้องการเลือดเพิ่มขึ้น และพิจารณาเพิ่มขนาดยาหนึ่งระดับ
4. คำแนะนำในการปรับลดขนาดยาและการชะลอการให้ยา
 - ในกรณีฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ของการรักษาด้วย luspatercept โดยไม่ต้องให้เลือด ควรลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
 - ถ้าระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเท่ากับ 12 g/dL หรือสูงกว่า ให้พิจารณาชะลอการให้ยาจนกว่าระดับฮีโมโกลบินลดลงไปถึง 11 g/dL หรือน้อยกว่า
 - ถ้าระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเท่ากับ 12 g/dL หรือสูงกว่า โดยไม่ต้องให้เลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ร่วมกับการมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินอย่างรวดเร็ว (>2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่ต้องให้เลือด) ควรพิจารณาการลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ หลังจากชะลอการให้ยา
 - ในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อันได้แก่ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นที่ความรุนแรงระดับ 3 เป็นต้นไป หรือปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เรื้อรังอื่นที่ความรุนแรงระดับ 3 เป็นต้นไป ที่ควบคุมได้แล้ว แนะนำให้เริ่มยา luspatercept ใหม่ในขนาดที่ลดลง
 - ไม่ควรลดขนาดยาลดต่ำกว่า 0.6 mg/kg

- ผู้ป่วยที่เกิดโรคแทรกซ้อนที่รุนแรงจาก extramedullary hematopoiesis (EMH) แนะนำให้หยุดยา
5. แนวทางประเมินผลการรักษา โดยวัดค่าระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือด ณ สัปดาห์ที่ 13 – 24
- การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา luspatercept ในผู้ป่วยปีตา-ธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งพาเลือดได้แก่ ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 g/dL ในช่วงสัปดาห์ที่ 13 – 24 โดยไม่ได้รับเลือด เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา
6. แนวทางการหยุดยา
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังแนวทางประเมินผลการรักษาในข้อ 3 หลังจากให้การรักษาแล้ว 6 เดือน โดยผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงสุดต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 โดส
 - ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถทนได้

บทสรุป

Luspatercept เป็นยาในกลุ่ม erythroid maturation agent ที่ช่วยแก้ไขกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มี

ประสิทธิภาพในผู้ป่วยปีตา-ธาลัสซีเมีย ทำให้สามารถลดสัดส่วนการรับเลือดและลดภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยปีตา-ธาลัสซีเมียได้ ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ คือ 1 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ครั้งทุก 3 สัปดาห์ ยามีความปลอดภัยสูง ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดกระดูกและปวดข้อ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ จึงควรระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และควรวัดความดันโลหิตทุกครั้งก่อนให้ยา เพราะยาทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ นอกจากนี้ยาอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์จึงต้องมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตลอดระยะเวลาที่ได้รับยา

ตารางที่ 1 ตารางสรุปปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยปีตา-ธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยา luspatercept⁽¹⁾

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ (ร้อยละ)
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย	
- ปวดหลัง	27.4
- ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	26.5
- ปวดหัว	26
- ปวดกระดูก	19.7
- ปวดข้อ	19
- ไข้	16.1
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรง (เกรด 3 ขึ้นไป)	
- ปวดหลัง	0.9
- ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	0.4
- ปวดหัว	1.3

- ปวดกระดูก	0.4
- ไอ	0.4
- ท้องเสีย	1.3

ตารางที่ 2 แนวทางในการประเมินการตอบสนองต่อยา luspatercept⁽⁷⁾

ระดับดีเยี่ยม
1. ลดปริมาณการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 อย่างต่อเนื่องภายใน 6 เดือนในการใช้ยา โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น 2. มีระดับการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดอย่างน้อย 2 g/dL โดยได้รับเลือดในปริมาณคงที่หรือลดลง 3. สามารถลดการรับเลือดลงหรือเพิ่มฮีโมโกลบินภายใน 6 เดือนที่ได้รับยา โดยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
ระดับดี
1. ลดปริมาณการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 33 อย่างต่อเนื่องภายใน 6 เดือนในการใช้ยา โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น 2. มีระดับการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดอย่างน้อย 1 g/dL โดยได้รับเลือดในปริมาณคงที่หรือลดลง
ระดับพึงพอใจ
1. ลดปริมาณรับเลือดลงในระดับใดๆ โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. N Engl J Med. 2020;382(13):1219-31.
2. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga AG, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2022;9(10):e733-e744.
3. Taher AT, Viprakasit V, Kattamis A, et al. Luspatercept for the treatment of anemia in non-transfusion-dependent β -thalassemia: Final safety and efficacy data from the BEYOND trial. Poster presented at: 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 9-12, 2023; San Diego, CA.

4. Suragani RN, Cawley SM, Li R, Wallner S, Alexander MJ, Mulivor AW, et al. Modified activin receptor IIb ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia. *Blood*. 2014;123(25):3864-72.
5. Porter J, Cappellini MD, Coates T, Hermine O, Viprakasit V, Voskaridou E, et al. Effects of Luspatercept on Iron Overload and Impact on Responders to Luspatercept: Results from the BELIEVE Trial. *Blood*. 2019;134:2245.
6. Celgene Corporation. Reblozyl's prescription information [Internet]. Summit: Celgene Corporation; 2022. [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_reblozyl.pdf
7. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Kattamis A, Kuo KHM, Taher AT. Luspatercept for transfusion-dependent β -thalassemia: time to get real. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207231195594.

พระยาพิชัยดา

บทที่ 10

การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ

ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย การสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ (Hb F) เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น เนื่องจากการใช้โปรตีนแอลฟา-โกลบินที่เกินไปจับกับแกมมา-โกลบิน เพื่อผลิตเป็นฮีโมโกลบิน เอฟ ($\alpha_2\gamma_2$) ดังนั้นจึงลดความไม่สมดุลระหว่างสายแอลฟา-โกลบิน และบีตา-โกลบินลง⁽¹⁾ ยาที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ ได้แก่ hydroxyurea, short-chain fatty acids และ 5-azacytidine เป็นต้น^(1, 2) ยาที่มีการศึกษา มากในธาลัสซีเมียคือ hydroxyurea

Hydroxyurea เป็นยาในกลุ่มเคมีบำบัด ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ซึ่งผลในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน มีสมมติฐานว่าเกิดจาก stress erythropoiesis หรือการกระตุ้น soluble guanylyl cyclase-cGMP-dependent protein kinase pathway⁽¹⁾

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) จำนวน 110 รายที่ได้รับยา hydroxyurea ในขนาด 10 mg/kg/day พบว่าผู้ป่วย 78 ราย ตอบสนองดีต่อยา โดยสามารถลดปริมาณการให้เลือดได้เฉลี่ยร้อยละ 74 และปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำนายการตอบสนองดีต่อ hydroxyurea ได้แก่ การมี homozygous XmnI γ polymorphism และการมีแอลฟา-ธาลัสซีเมียร่วมด้วย³ การศึกษาแบบ meta-analysis ของการใช้ hydroxyurea ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) จำนวน 709 ราย ให้ผลการตอบสนองดี โดยร้อยละ 42 ไม่ต้องให้เลือดอีก และร้อยละ 79 ลดปริมาณการให้เลือดได้มากกว่าร้อยละ 50 ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น และคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งมีความรุนแรงน้อยและหายได้หลังจากหยุดยา⁽⁴⁾ การศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จำนวน 106 ราย ให้ผลสอดคล้องกัน⁽⁵⁾ ส่วนการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียแบบ TDT จำนวน 859 ราย ให้ผลการตอบสนองดี แต่น้อยกว่ากลุ่ม NTDT โดยร้อยละ 25 ไม่ต้องให้เลือดอีก และร้อยละ 60 ลดปริมาณการให้เลือดได้มากกว่าร้อยละ 50⁽⁶⁾

นอกจากการเพิ่มปริมาณฮีโมโกลบินและลดปริมาณความต้องการเลือดแล้ว การศึกษาด้านเมตาบอลิซึม (metabolomics) เปรียบเทียบผู้ป่วยธาลัสซีเมีก่อนและหลังได้ยา hydroxyurea พบว่าค่าทางเมตาบอลิซึมของผู้ป่วยเปลี่ยนไปในทางสุขภาพดีขึ้นหลังจากได้ยาดังกล่าว^(7, 8)

คำแนะนำในการให้ยา hydroxyurea ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิด NTDT^(4, 9) (คุณภาพหลักฐานประเภท B หนักคำแนะนำ II)

1. พิจารณาให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะดังนี้
 - 1.1 extramedullary hematopoiesis
 - 1.2 ผู้ป่วยหาเลือดยากเนื่องจากมีแอนติบอดี
2. ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแอลฟา-ธาลัสซีเมีย หรือมี homozygous XmnI γ polymorphism ร่วมด้วย การตอบสนองต่อยา hydroxyurea ดี ถ้าสามารถตรวจได้ แนะนำให้ตรวจก่อนการให้ยา

3. ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินก่อนเริ่มยาและควรได้รับการตรวจติดตามจากแพทย์เฉพาะทางโลหิตวิทยา เป็นระยะ นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลคำแนะนำเกี่ยวกับยา ข้อบ่งชี้ในการให้ยา ประสิทธิภาพของยา และผลข้างเคียง
4. ก่อนการให้ยา ประเมินการเจริญเติบโต ขนาดของตับและม้าม extramedullary hematopoiesis ตรวจ CBC, reticulocyte count, renal/liver functions และตรวจการตั้งครรภ์ในผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์
5. เริ่มยา hydroxyurea ที่ขนาด 10 mg/kg/day เพิ่มครั้งละ 5 mg/kg/day ได้ทุก 12 สัปดาห์จนถึงขนาดสูงสุด 20 mg/kg/day หรือขนาดสูงสุด 1 g/day
6. ระหว่างได้รับยา ตรวจ CBC, reticulocyte count, renal/liver functions ทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 3 เดือนแรก และลดเป็นทุก 4 สัปดาห์
7. ประเมินปริมาณเลือดที่ต้องการและค่าฮีโมโกลบินเป็นระยะ วัดประสิทธิภาพของยาทุก 3-6 เดือน
8. ปรับขนาดยาตามการตอบสนอง และผลข้างเคียง
9. ถ้าไม่ตอบสนองต่อยาที่ 6 เดือน โดยระดับฮีโมโกลบินเพิ่มไม่ถึง 1 g/dL หรืออาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาหยุดยา
10. ถ้าตอบสนองต่อยา โดยทั่วไประยะการรักษาจะใช้เวลาประมาณ 6 -12 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2013;121:2199-212.
2. Sripichai O, Fucharoen S. Fetal hemoglobin regulation in beta-thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:1129-37.
3. Biswas S, Nag A, Ghosh K, Ray R, Roy K, Bandyopadhyay A, Bhattacharyya M. Genetic determinants related to pharmacological induction of foetal haemoglobin in transfusion-dependent HbE-beta thalassaemia. *Ann Hematol*. 2019;98:289-99.
4. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent beta-thalassemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:116-125.
5. Algiraigri AH, Kassam A. Hydroxyurea for hemoglobin E/beta-thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106:748-56.
6. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent beta-thalassemia: A meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34:435-48.
7. Iqbal A, Ansari SH, Parveen S, Khan IA, Siddiqui AJ, Musharraf SG. Hydroxyurea treated beta-thalassemia children demonstrate a shift in metabolism towards healthy pattern. *Sci Rep*. 2018;8:15152.

8. Khalid A, Siddiqui AJ, Ansari SH, Musharraf SG. Reflection of treatment proficiency of hydroxyurea treated beta-thalassemia serum samples through nuclear magnetic resonance based metabonomics. Sci Rep. 2019;9:2041.
9. Taher A, Musallam KM, Cappellini D. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) 2nd edition: Team up Creations Ltd; 2017.

พระยาพิชัยดา

บทที่ 11

การดูแลทั่วไปและโภชนาการ

การรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการให้ยาขับธาตุเหล็ก และการเฝ้าระวัง และรักษาภาวะแทรกซ้อน ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยธาลัสซีเมียดีขึ้นกว่าการรักษาแบบประคับประคอง ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) ที่ได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง สามารถทำกิจกรรมได้เช่นเดียวกับคนปกติ ทั้งในวัยเด็ก วัยทำงานและสร้างครอบครัว แต่ในกระบวนการรักษานั้น ผู้ป่วยจำเป็นต้องมาโรงพยาบาลตามนัด ทำให้จำกัดการใช้ชีวิต ได้แก่ ผู้ป่วยต้องหยุดเรียน ลางาน ซึ่งอาจเป็นประเด็นสำคัญสำหรับผู้ป่วยบางราย การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจึงไม่เหมือนกับการรักษาโรคเฉียบพลันทั่วไป โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตได้อย่างปกติ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

การรักษาความเป็นส่วนตัวของผู้ป่วย

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียส่วนใหญ่จะอยู่ร่วมกับโรคนี้ตลอดชีวิต แต่ผู้ป่วยบางรายและครอบครัวก็ไม่ต้องการที่จะเปิดเผยการวินิจฉัยหรือรายละเอียดเกี่ยวกับโรคให้บุคคลทั่วไปได้รับรู้ ผู้ป่วยย่อมมีสิทธิที่จะแบ่งปันรายละเอียดความเจ็บป่วยของเขาให้ใครหรือไม่ก็ได้ แพทย์และทีมบุคลากรควรเคารพสิทธิพื้นฐานและให้ความมั่นใจแก่ผู้ป่วยว่า การรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นมาตรฐานของการทำงาน ผลดีและผลเสียของการที่ผู้ป่วยจะเปิดเผยข้อมูลการเจ็บป่วยของตนเองให้ผู้ที่เกี่ยวข้องทราบ เช่น ครู หัวหน้างาน การปิดบังข้อมูลอาจทำให้คนรอบข้างสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคร้ายแรงที่ไม่อยากพูดถึง ส่วนการเปิดเผยอาจทำให้ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองต้องสนทนาในประเด็นที่ไม่อยากสนทนา

การไปโรงเรียน

ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดอย่างเต็มที่ มีระดับฮีโมโกลบินสูงตามที่แนะนำในแนวทางปฏิบัตินี้ สามารถร่วมกิจกรรมในโรงเรียนได้โดยปรับตามความเหมาะสม ผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำลง อาจจะมีข้อจำกัดบางประการในการร่วมกิจกรรมบางอย่าง นอกจากนี้ การให้เลือดอย่างเต็มที่อาจทำให้ต้องหยุดเรียนบ่อย แพทย์ผู้ให้การรักษาอาจต้องช่วยผู้ปกครองอธิบายกับทางโรงเรียนหรือเขียนใบรับรองแพทย์ ว่าเป็นการหยุดด้วยความจำเป็นทางการแพทย์ ส่วนใหญ่ การหยุดเรียนมักไม่มีผลต่อการศึกษามากนัก แต่ในกิจกรรมสำคัญ เช่น การสอบชิงเด็กและผู้ปกครองมักขอเลื่อนนัดเพื่อไปสอบ ให้แพทย์ผู้รักษาพิจารณาอนุเคราะห์ตามสมควร

การทำงาน

โดยทั่วไป ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีสติปัญญาและศักยภาพในการทำงานไม่ต่างจากคนทั่วไป จึงควรได้รับการสนับสนุนและได้รับทัศนคติเชิงบวกต่อความสามารถในการทำงาน สำหรับผู้ปกครองหลายคน การมีลูกป่วยอาจทำให้เด็กได้รับการเลี้ยงดูแบบทะนุถนอมกว่าเด็กทั่วไป เด็กอาจถูกสวมบทบาทว่าเป็นเด็กป่วยและเด็กอาจจะได้สิทธิพิเศษในการทำกิจกรรมหรืองดกิจกรรมบางอย่างทั้งที่บ้านหรือที่โรงเรียน ทีมผู้รักษาพยาบาลควรสนทนาประเด็นนี้เพื่อให้เปิดมุมมองในแนวที่สร้างสรรค์และยอมให้เด็กได้แสดงศักยภาพของเขาออกมาได้ เพื่อที่เด็กจะได้เติบโตแบบเด็กปกติ และสามารถทำงานพึ่งพาตนเองและสร้างสรรค์สังคมได้เมื่อเป็นผู้ใหญ่ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ก็สามารถทำงานอย่างเต็มศักยภาพ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและกระดูกพรุนอาจทำให้มีข้อจำกัดในการทำงานบางอย่าง ซึ่งอาจต้องให้แพทย์และทีมผู้ให้การรักษาแนะนำเฉพาะราย

การดูแลสุขภาพทั่วไป

การฉีดวัคซีน และเสริมภูมิคุ้มกันโรค

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรได้รับการฉีดวัคซีนและเสริมภูมิคุ้มกันโรค เช่นเดียวกับประชากรปกติ วัคซีนทางเลือกอื่นๆ ที่ควรพิจารณาฉีดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียถ้าสามารถฉีดได้ เช่น วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ไข้หวัดใหญ่ โควิด-19 และไอพีดี (รายละเอียดเพิ่มเติมของวัคซีนดังในบทที่ 7 หัวข้อ 7.1 การติดเชื้อ)

ทันตกรรม

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำเรื้อรัง อาจมีการขยายตัวอย่างผิดปกติของกระดูกใบหน้าและขากรรไกรทำให้การสบฟันผิดปกติ ควรปรึกษาทันตกรรมจัดฟันเพื่อให้คำแนะนำที่เหมาะสม โดยควรพิจารณาภาวะกระดูกพรุนที่มักพบร่วมด้วย (รายละเอียดเพิ่มเติมดังในบทที่ 13)

โภชนาการสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

การศึกษาภาวะโภชนาการในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) ชาวไทย พบว่าประมาณครึ่งหนึ่งมีภาวะโภชนาการที่ผิดปกติ และผู้ป่วยโดยเฉลี่ยได้รับพลังงานจากอาหารไม่เพียงพอ⁽¹⁾ คำแนะนำด้านโภชนาการโดยทั่วไปผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ไม่มีความจำเป็นในการได้รับอาหารเสริมเป็นพิเศษแตกต่างไปจากประชากรปกติ อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้รักษาควรมีการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอรวมถึงให้การทดแทนสารอาหารในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องโภชนาการ หรือข้อบ่งชี้เพื่อผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยที่ดียิ่งขึ้น

ในวัยเด็กผู้ป่วย ควรได้รับสารอาหารครบ 5 หมู่และพลังงานให้เพียงพอ ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ผู้ป่วยควรได้รับพลังงานจากโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน และควรจำกัดการบริโภคน้ำตาลเชิงเดี่ยว เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดเบาหวาน และเพิ่มอาหารที่มีกรดโฟลิกสูง เช่น ดอกกุยช่าย มะละกอ สับปะรด ผักกาดหอม ซึ่งจะมีส่วนช่วยในการสร้างเม็ดเลือดแดง

ธาตุเหล็ก

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีการดูดซึมธาตุเหล็กสูงกว่าปกติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว อัตราการดูดซึมธาตุเหล็กขึ้นกับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง การสร้างเลือดและปัจจัยอื่นอีกมาก ผู้ป่วยควรงดอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง เช่น ตับ เลือด เครื่องในสัตว์ หอยนางรม เครื่องดื่มสำเร็จรูปและผลิตภัณฑ์อาหารที่เสริมธาตุเหล็ก และไม่ควรให้ยาเสริมธาตุเหล็กแก่ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยควรอ่านข้อมูลทางโภชนาการของอาหารสำเร็จรูปก่อนเลือกรับประทาน การดื่มชาหรือน้ำเต้าหู้พร้อมกับมื้ออาหารลดการดูดซึมธาตุเหล็กได้

วิตามินดีและแคลเซียม

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีปัจจัยหลายประการที่จะทำให้พร่องแคลเซียม จึงควรกินอาหารที่มีแคลเซียมสูง เช่น อาหารนม เต้าหู้ ปลากรอบ นอกจากนี้ยังควรให้ยาแคลเซียมควบคู่กับวิตามินดีเสริม เพื่อป้องกันภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

วิตามินดี จะช่วยให้การใช้แคลเซียมและเสริมความแข็งแรงของกระดูกอย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาพร่องฮอร์โมนพาราไธรอยด์ หลายการศึกษาในปัจจุบันพบว่าภาวะพร่องวิตามินดีเป็นหนึ่งในภาวะขาด

สารอาหารที่พบบ่งชี้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจนส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูกซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ทั้งยังมีการศึกษาพบว่าระดับวิตามินดีในเลือดนั้นมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricular ejection fraction, LVEF) และมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับ NT-proBNP ในเลือด⁽²⁾

ดังนั้นแนะนำให้มีการเสริมแคลเซียมและวิตามินดีในผู้ป่วยธาลัสซีเมียอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยทุกราย โดยแนะนำให้เสริมวิตามินดีปริมาณ 2,000 หน่วย (IU) ต่อวัน (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I) และติดตามระดับวิตามินดีทุก 6 เดือน รวมถึงแนะนำให้รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง เช่น นม ผลิตภัณฑ์จากนม และปลา เป็นต้น อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังไม่ได้รับในปริมาณที่มากเกินไปจนเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยจึงไม่ควรกินอาหารเสริมเหล่านี้ด้วยตนเอง แต่ควรได้รับการดูแลจากแพทย์

กรดโฟลิก

โฟเลตนั้นมีบทบาทอย่างมากต่อการแบ่งตัวของเซลล์รวมถึงการสร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ได้รับเลือดหรือได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดไม่เต็มที่ จะมีความต้องการกรดโฟลิกสูงกว่าปกติ จึงอยู่ในภาวะพร่องโฟลิกสัมพันธ์ โดยมีการทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุม (randomized controlled trial) พบว่าการเสริมโฟลิก 1 mg/day นั้นสามารถเพิ่มระดับกรดโฟลิกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญและเพียงพอต่อความต้องการของปริมาณกรดโฟลิกผู้ป่วยต่อวัน⁽³⁾ ดังนั้นยาเสริมโฟลิกในประเทศไทยที่มีขนาด 5 mg ต่อเม็ด วันละ 1 ครั้ง ก็ถือว่าเพียงพอต่อความต้องการสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี ส่วนในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี และน้อยกว่า 6 เดือน แนะนำให้เสริมโฟลิกขนาด 2.5 mg/day และ 1.25 mg/day ตามลำดับ ทั้งนี้ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารที่มีโฟเลตสูงได้แก่ พืช ผักใบเขียวร่วมด้วย (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

วิตามิน ซี

วิตามินซีนั้นถือว่ามีความสำคัญทั้งในแง่สารต้านอนุมูลอิสระ รวมถึงการสังเคราะห์คอลลาเจน และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับวิตามินซีในเลือดที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพดี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินซึ่งทำให้วิตามินซี ถูกออกซิไดซ์เพิ่มขึ้นทำให้ผู้ป่วยบางรายมีภาวะพร่องวิตามินซี นอกจากนี้ วิตามินซี มีผลทำให้ธาตุเหล็กในร่างกายอยู่ในรูปที่ถูกขับออกด้วยยาขับเหล็กได้ (chelatable iron) อย่างไรก็ตาม วิตามินซีที่สูงเกินขนาดอาจมีผลเสริมความเป็นพิษของธาตุเหล็กได้ ดังนั้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยรับวิตามินซีจากธรรมชาติโดยการกินผลไม้ที่มีวิตามินสูง ไม่แนะนำให้เสริมวิตามินซีเป็นประจำทุกวัน และไม่แนะนำให้หาอาหารเสริมที่มีวิตามินซีในขนาดสูง ส่วนในการให้วิตามินซีก่อนการให้ยาขับเหล็กเดสเฟอร์ร็อกซามีน (desferrioxamine) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการขับเหล็ก แนะนำให้ไม่เกิน 2-3 mg/kg/day หรือให้ในขนาด 50 mg ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี และ 100 mg ในผู้ที่อายุเกิน 10 ปีขึ้นไป และควรเริ่มวิตามินซีหลังจากเริ่มยาเดสเฟอร์ร็อกซามีนไปแล้วหลายสัปดาห์⁽²⁾

วิตามินอี

วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระเช่นเดียวกับวิตามินซี ซึ่งผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีความต้องการวิตามินอีสูงกว่าปกติ และหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวนมากตรวจพบว่าการพร่องวิตามินอี ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้กินอาหารที่มี วิตามินอีสูง เช่น ปลาและน้ำมันปลา มีการศึกษาการให้วิตามิน อี เสริมในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ชนิด NTDT พบว่าสามารถลดระดับของสารอนุมูลอิสระในเลือดได้ แต่ระดับฮีโมโกลบินไม่เปลี่ยนแปลง เนื่องจากยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมในประชากรที่มากขึ้น รวมถึงประโยชน์จากข้อมูลทางคลินิกยังไม่ชัดเจน จึงยังไม่แนะนำให้กินเป็นประจำทุกราย⁽⁵⁾

ธาตุสังกะสี

ธาตุสังกะสีเป็นธาตุที่มีความจำเป็นต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน มวลกระดูก สมดุลของน้ำตาลกลูโคส (glucose homeostasis) รวมถึงพัฒนาการ ซึ่งภาวะพร่องธาตุสังกะสีอาจส่งผลให้มีการเจริญเติบโตที่ล่าช้า รวมไปถึงอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีโอกาสดังกล่าวพร่องธาตุสังกะสีได้มากขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก หรือมีภาวะพร่องโภชนาการร่วมด้วย ดังนั้นควรพิจารณาตรวจหาระดับสังกะสี ปีละ 1 ครั้ง และให้การเสริมธาตุสังกะสีเฉพาะในรายที่มีภาวะพร่องธาตุสังกะสี (คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II)

สารต้านอนุมูลอิสระ

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีภาวะออกซิเดชันสูงกว่าปกติ นอกจากวิตามินซีและอีที่กล่าวมาแล้วยังมีสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดต่ำกว่าปกติ ดังนั้นการกินอาหารที่อุดมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ พืชสมุนไพรหลายชนิด ผลไม้ที่มีวิตามินเอและซี สูง น่าจะมีประโยชน์และสนับสนุน การทดลองให้สารประกอบธรรมชาติ เช่น เคอร์คิวมิน สามารถลดภาวะออกซิเดชันลงได้บ้าง แต่ไม่สามารถเพิ่มปริมาณฮีโมโกลบินและไม่สามารถทดแทนการรักษามาตรฐาน คือ การให้เลือดและการขับธาตุเหล็ก จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการเสริมการรักษามาตรฐาน⁽⁶⁾

การออกกำลังกาย

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรออกกำลังกายสม่ำเสมอ ควรเลือกชนิดกีฬาที่ไม่หักโหมและไม่กระทบกระแทก เพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน เช่น ม้ามแตก กระดูกหัก เป็นต้น กิจกรรมที่แนะนำ เช่น การเดิน การวิ่ง การปั่นจักรยาน เป็นต้น จะช่วยให้กล้ามเนื้อแข็งแรงและเสริมสร้างมวลกระดูก⁽⁷⁾ แต่ผู้ที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคหัวใจ เบาหวาน กระดูกบาง ควรได้รับการตรวจและแนะนำชนิดและความหนักของกีฬาจากแพทย์

ตารางที่ 1: คำแนะนำสำหรับการเสริมและติดตามระดับสารอาหาร^(2, 7-9)

สารอาหาร	ปริมาณที่แนะนำให้ทานต่อวัน	คำแนะนำ	หลักฐาน	การติดตามระดับของสารอาหาร ^b
วิตามินซี	25–90 mg	100 mg/day ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องวิตามินซี	คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II	ปีละครั้ง
วิตามินดี	600-2000 IU ขึ้นกับอายุ	อาจพิจารณาตามระดับ serum 25-OHD ร่วมกับการเสริมแคลเซียม ^c	คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I	ทุก 6 เดือน
สังกะสี	5–11 mg	20–25 mg/day ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องธาตุสังกะสี	คุณภาพหลักฐานประเภท A น้ำหนักคำแนะนำ II	ปีละครั้ง

หมายเหตุ

- a) แนะนำให้มีการประเมินการเจริญเติบโตและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยทุกรายโดยแพทย์ผู้รักษาและ/หรือ นักโภชนาการ
- b) การติดตามระดับ และประเมินภาวะพร่องวิตามินและแร่ธาตุนั้น แนะนำให้มีการติดตามระดับวิตามินดีทุกๆ 6 เดือนเพื่อประเมินภาวะพร่องวิตามินดี เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาค่อนข้างมาก อย่างไรก็ตามการติดตามและเสริมระดับวิตามินและแร่ธาตุอื่น ๆ เช่น วิตามินซี วิตามินอี สังกะสี อาจพิจารณาส่งตรวจเป็นรายๆ โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะพร่องโภชนาการหรือมีการเติบโตล่าช้า เนื่องจากข้อมูลการศึกษายังจำกัด รวมถึงข้อจำกัดในด้านของการส่งตรวจ
- c) อาจพิจารณาปรับขนาดของการเสริมวิตามินดีโดยพิจารณาตามระดับของ 25-OHD ดังนี้
 - กรณี serum 25-OHD < 20 ng/mL ให้วิตามินดี 50,000 IU ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ และติดตามระดับ serum 25-OHD
 - กรณี serum 25-OHD > 20 ng/mL พิจารณาลดขนาดวิตามินดีเสริม เหลือ 1,000 IU ต่อวัน หรือ 50,000 IU ต่อเดือน เพื่อรักษาระดับของ serum 25-OHD ให้อยู่ระหว่าง 30–40 ng/mL
 - กรณี Serum 25-OHD > 50 ng/mL ควรพิจารณาหยุดให้วิตามินดีเสริม

เอกสารอ้างอิง

1. Thongkijpreecha P, Kangsadalampai O, Pongtanakul B, Meksawan K. Nutritional status in patients with thalassemia intermedia. Thai J Hematol Transfus Med. 2011;21:167-76.
2. Goldberg EK, Lal A, Fung EB. Nutrition in Thalassemia: A Systematic Review of deficiency, relations to morbidity, and supplementation recommendations. J Pediatr Hematol Oncol. 2022;44(1):1-11.
3. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. Arch Iran Med. 2006;9(3):266-8.
4. Porter J, Viprakasit V. Iron overload and chelation. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors, Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). 3rd edition. Nicosia, Cyprus: Publishers;2014. p. 42-97.
5. Ngarpattarakoon D, Pongtanakul B, Chanvorachote P, Meksawan K. Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in non-transfusion-dependent thalassemia. Progress in Nutrition. 2016;18:258-65.
6. Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, et al. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. Clin Biochem. 2010;43:424-9.
7. Fung EB, Schryver T, Angastiniotis M. Nutrition in thalassaemia & pyruvate kinase deficiency.

Thalassaemia International Federation (TIF). 2023

8. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732.
9. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021;13(12):4415.

โรงพยาบาล

บทที่ 12

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยและครอบครัว

แนะนำผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้ปฏิบัติตามหลักสุขบัญญัติ 10 ประการ อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้การดำรงชีพเป็นไปอย่างมีคุณภาพและมีความสุข เริ่มจากอาหาร แนะนำผู้ป่วยให้รับประทานอาหารเช้า 5 หมู่ โดยเฉพาะอาหารจำพวกโปรตีน วิตามิน และเกลือแร่ โปรตีนมีมากในเนื้อสัตว์ ไข่ทั้งฟอง นม ถั่วต่าง ๆ เนื้อสัตว์ แนะนำให้ปรุงสุก อาหารที่ปรุงโดยผ่านกรรมวิธีการแปรรูป เช่น ไส้กรอก ลูกชิ้น หมู ไก่ยอ แหนมต่าง ๆ ควรรับประทานแต่น้อย ไข่ทั้งฟองอาจรับประทานโดยการต้ม ตุ่น ทอด เป็นไข่ดาว ไข่เจียว ไข่ลูกเขย ส่วนนมอาจเป็นนมสดพาสเจอร์ไรส์ สเตอริไลส์ แนะนำให้เป็นนมรสจืด หากเป็นนมรสหวาน รสช็อคโกแลต รสกล้วยหอม รสสตอเบอร์รี่ หรือนมเปรี้ยวรสต่าง ๆ แนะนำให้บริโภคแต่น้อย วิตามินและเกลือแร่พบในอาหารเกือบทุกชนิดที่ปรุงสุกใหม่ ๆ รวมทั้งข้าว ข้าวซ้อมมือ ผลไม้และผักต่าง ๆ ภาชนะและน้ำที่ใช้ในการบริโภคและประกอบอาหารแนะนำให้สะอาด ใช้ช้อนกลางในการกินอาหาร ควรลดเลิการสูบบุหรี่ การเสพสารเสพติด การดื่มสุราของ มึนเมาทุกประเภท อันเป็นการชะลอความเสื่อมของอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะปอด หัวใจและตับ

นอกจากเรื่องอาหารการกินแล้ว การรักษาความสะอาดร่างกายและข้าวของเครื่องใช้ ก็เป็นสิ่งสำคัญ การชำระร่างกายโดยการอาบน้ำ เช้า เย็น สระผมอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง การล้างมือก่อนและหลังรับประทานอาหาร การล้างมือหลังการขับถ่ายยังคงเป็นสิ่งสำคัญ ส่วนการแปรงฟันหรือบ้วนปากหลังมื้ออาหารหรือแปรงฟัน อย่างถูกวิธี ตอนตื่นนอน และก่อนเข้านอน รวมทั้งการพบทันตแพทย์อย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง เป็นการดูแลสุขภาพช่องปากที่ดี ลดการเกิดโรคในช่องปาก ไม่ว่าจะเป็นฟันผุ โรคเหงือก ซึ่งล้วนแต่ทำให้มีภาวะติดเชื้อเกิดขึ้นในร่างกาย อันนำไปสู่การแตกตัวของเม็ดเลือดแดงที่ทำให้ผู้ป่วยมีโลหิตจางรุนแรงขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่กินยาต้านเกล็ดเลือด แนะนำอย่างยิ่งให้แจ้งทันตแพทย์ทุกครั้ง และแนะนำให้หยุดการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือดอย่างน้อย 7 วันก่อนการทำหัตถการใด ๆ ที่จะมีเลือดออก

สุขอนามัยส่วนบุคคลยังหมายถึง การรักษาความสะอาดเสื้อผ้า เครื่องนุ่งห่ม เครื่องนอน ของใช้ส่วนตัว ไม่ว่าจะเป็น หวี แปรงสีฟัน ฟองน้ำถูตัว ฟองน้ำล้างหน้า เครื่องสำอาง เครื่องประดับ เครื่องแต่งกายชั้นในและนอกต่าง ๆ ที่นอน หมอน ผ้าห่ม ผ้าเช็ดตัว ผ้าเช็ดผม ผ้าเช็ดหน้า จัดเป็นเครื่องใช้ส่วนตัว ไม่แนะนำให้ใช้ปะปนกับผู้อื่น ควรรักษาความสะอาดเป็นระเบียบเรียบร้อยของห้องนอน บ้านเรือน ที่พักอาศัยนำ ให้อากาศถ่ายเทสะดวกหมั่นทำความสะอาดปิดกวาดเช็ดถู

นอกจากการรับประทานอาหารและการพักผ่อนแล้ว แนะนำให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมียฝึกฝนร่างกายให้ขยับออกจากระเบือนเวลา เป็นประจำทุกวัน การออกกำลังกาย ช่วยลดอาการท้องผูกและยังทำให้ร่างกายและจิตใจกระปรกระเปร่า ทำให้ร่างกายได้รับแสงแดดซึ่งช่วยสร้างวิตามินดี ทำให้กระดูกแข็งแรงและเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรค ผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรออกกำลังกายเป็นประจำ โดยเลือกออกกำลังกายตามความเหมาะสมของแต่ละบุคคล ไม่แนะนำให้ฝืนหรือหักโหม หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายหรือกีฬาที่มีการกระทบกระแทก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะกระดูกบาง อาจทำให้กระดูกหัก เช่น กีฬารักบี้ ฟุตบอล แต่สามารถออกกำลังกายชนิดที่ไม่มีการปะทะเช่นว่ายน้ำ เทนนิส แบดมินตัน เป็นต้น

การพักผ่อนหย่อนใจช่วยให้ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีจิตใจเบิกบาน แจ่มใส แนะนำให้เลือกกิจกรรมงานอดิเรกที่เหมาะสม ไม่ทำให้เกิดความเคร่งเครียด การเล่นเกมส์ การชมภาพยนตร์ การดูโทรทัศน์ การชมแข่งขัน

กีฬา แนะนำให้ใช้ดุลยพินิจ ในการเลือกชม การทำสมาธิ ฟังธรรม ไหว้พระสวดมนต์หรือร่วมกิจกรรมตามศาสนาของตนในโอกาสอันควร จัดเป็นกิจกรรมที่แนะนำให้ทำเป็นประจำทุกวัน การเข้าร่วมกิจกรรม ช่วยเหลือสังคมกับชมรมต่าง ๆ เช่น จิตอาสา เป็นสิ่งที่ดีทำประโยชน์ทั้งตนเอง ผู้อื่นและ สังคม

การศึกษา การงานและอาชีพ ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียสามารถเลือกเรียน หรือเลือกสมัครงานทำงานในระบบและวิชาที่ตนชอบ ประการสำคัญที่ควรพิจารณาคือ การเรียนการงานอาชีพนั้นควรเป็นการสุจริต ไม่ทำให้ร่างกายหักโหม หรือเคร่งเครียดมากเกินไป มีเวลาให้ตนเองและครอบครัว ในการสมัครเรียนชั้นเรียนใหม่ หรือเข้าทำงาน จำเป็นต้องใช้ใบรับรองแพทย์ ไม่ควรกังวลกับการตอบรับเข้าเรียนหรือเข้าทำงานมาก จนเกินไป การเป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียไม่เป็นข้อจำกัดในการรับเข้าทำงานหรือรับราชการแต่อย่างใด

การคัดเลือกทหารกองเกินเข้าเป็นกองประจำการ

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชายไทยเมื่อมีอายุครบ 20 ปีบริบูรณ์ให้ไปเข้ารับการตรวจเลือกทหารทุกคน โดยมีขั้นตอนการเตรียมตัวดังนี้

1. ขอใบรับรองแพทย์จากแพทย์ที่รักษาว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
2. นำใบรับรองแพทย์นั้นไปให้แพทย์ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของกระทรวง กลาโหมไม่ว่าจะเป็นโรงพยาบาลของกองทัพบก เช่น โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาล อานันทมหิดล จ. ลพบุรี โรงพยาบาลค่ายสุรนารี ของกองทัพเรือเช่น โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ จังหวัดชลบุรี ของกองทัพอากาศ เช่น โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ออกใบรับรองแพทย์ทหาร
3. ไปรับการตรวจเลือกทหารตามวันและเวลาที่กองทัพอำหนด

ตามกฎหมายกระทรวงกลาโหมฉบับที่ 74 (พ.ศ.2540) ออกตามความในพระราชบัญญัติรับราชการทหาร พ.ศ.2497 ได้จำแนกชายไทยที่ป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ไว้ในจำพวก ที่ 4 ได้แก่ คนพิการทุพพลภาพหรือมีโรคหรือสภาพร่างกายหรือสภาพจิตใจ ซึ่งไม่สามารถจะรับราชการทหารได้ในข้อ 2 ได้แก่ โรคเลือดและอวัยวะสร้างเลือด 2 ก. โรคเลือดหรือ อวัยวะสร้างเลือดผิดปกติอย่างถาวรและอาจเป็นอันตราย 2 ข. ภาวะม้ามโต (hypersplenism) ที่รักษาไม่หายและอาจเป็นอันตราย ในวันคัดเลือกทหารกองเกิน แพทย์ประจำชุดตรวจ จะจำแนกผู้ป่วยธาลัสซีเมียเป็นจำพวกที่ 4 ให้ปลดประจำการ (ไม่ต้องจับใบดำใบแดง) ตามกฎหมายกระทรวงกลาโหมข้างต้น

การมีคู่ครอง

แนะนำให้ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ตรวจชนิดธาลัสซีเมียของตนเองและคู่รักก่อนตัดสินใจใช้ชีวิตคู่หรือมีบุตรเพื่อสืบวงศ์ตระกูล และไม่ควรสำส่อนทางเพศ

การดูแลทางจิตใจ อารมณ์ สังคม

เป้าหมายสำคัญของการดูแลองค์รวม คือ เกิดความร่วมมือในการรักษาและการ เจริญเติบโตและพัฒนาการที่ใกล้เคียงกับเด็กปกติ จนเป็นผู้ใหญ่ที่มีศักยภาพเช่นเดียวกับประชากรทั่วไป การนัดตรวจรักษาทุก ๆ เดือนเป็นโอกาสที่ทีมผู้ให้การรักษาสืบค้นสภาวะทางอารมณ์ จิตใจและจิตวิญญาณของเด็กอย่างองค์รวมได้อย่างต่อเนื่อง

ประเด็นทางจิต-อารมณ์ ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง

โรคพันธุกรรมเช่นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มักก่อให้เกิดความรู้สึกผิดในตัวของพ่อแม่ ของผู้ป่วย การรักษาที่ทำให้เด็กป่วยต้องเจ็บตัวโดยเฉพาะในเด็กเล็กก็มักเป็นสิ่งที่พ่อแม่ รับผิดชอบ การที่ต้องพามาโรงพยาบาลบ่อย ๆ ก็เป็นสิ่งที่พ่อแม่ผู้ปกครองไม่ได้คาดหวัง เมื่อวางแผนที่จะมีบุตร ความรู้สึกเหล่านี้ควรได้รับการพูดคุยเพื่อทำความเข้าใจให้ตรงกับ ความเป็นจริง เด็กที่ป่วยและต้องได้รับการรักษาที่ต้องเจ็บตัวซ้ำแล้วซ้ำอีก เมื่อถึงระยะหนึ่งเด็กจะรับเอาสถานะ “เด็กป่วย” ไปเป็นเอกลักษณ์ของตน และสร้างปฏิสัมพันธ์กับผู้คน รอบข้างในฐานะเด็กป่วยว่าแตกต่างจากเด็กอื่น อาจมีอาการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว มีภาวะโมโหง่าย อารมณ์รุนแรงหรือซึมเศร้า บุคลากรทีมผู้ให้การดูแลรักษา การเตรียม พร้อมรับอารมณ์เหล่านี้และช่วยให้ผู้ป่วยจัดการอารมณ์ทางสร้างสรรค์หลักการสำคัญในการดูแลผู้ป่วยคือ พยายามทำให้ผู้ป่วยสามารถเติบโต และมี พัฒนาการที่ใกล้เคียงกับคนปกติ และสร้างบุคลิกภาพที่เป็นแบบฉบับของตัวเอง

การสื่อสารระหว่างแพทย์และทีมผู้ดูแลรักษา กับผู้ป่วย

ในการสื่อสารกับผู้ป่วยธาลัสซีเมียส่วนใหญ่ซึ่งจะอยู่ร่วมกับโรคนี้ตลอดชีวิต แพทย์และทีมผู้ดูแลจะสามารถ ทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ หากใช้เทคนิคดังต่อไปนี้

1. ฟังอย่างตั้งใจ ผู้ป่วยแต่ละคนมักผ่านประสบการณ์หลากหลาย จากปฏิสัมพันธ์ กับผู้คนที่ไม่คุ้นเคยกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย อาจถูกวิพากษ์วิจารณ์และปฏิบัติต่อเขา ในทางลบหรือในทางบวก เราไม่สามารถคาดเดาได้ว่าเขาผ่านอะไรมาบ้าง สิ่งที่ผู้ป่วย ต้องการไม่ใช่คำแนะนำจากเรา ดังนั้นสิ่งที่จะทำให้เข้าใจผู้ป่วยได้ผล คือ การสนทนาด้วย การถามและฟังเรื่องราวของเขา โดยไม่วิจารณ์และไม่แก้ปัญหาให้
2. ยอมรับผู้ป่วยอย่างที่เขาเป็น เคารพเขาในฐานะผู้เชี่ยวชาญในการใช้ชีวิตของเขาเอง ไม่ใช่แนะนำด้วยความหวังดีหากเขาไม่ได้ร้องขอ ไม่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าเราพยายามบงการชีวิตของเขา
3. แบ่งปันประสบการณ์และมุมมองของเราและผู้ป่วยคนอื่นที่เรารับรู้มาที่อยู่ในประเด็นที่สนทนา โดยไม่อยู่ในลักษณะของการสั่งสอนหรือแนะนำ
4. ใส่ใจในอารมณ์และความรู้สึกของผู้ป่วย ให้ความสนใจโดยกล่าวถึงอารมณ์ที่ผู้ป่วยกำลังแสดงอยู่
5. ตอบคำถาม หรือให้คำแนะนำเท่าที่ผู้ป่วยถามหรือร้องขอ ที่ควรแก่สถานะ ของเราที่เป็นแพทย์ การสื่อสารในวัยเด็ก ส่วนใหญ่จะเป็นการพูดคุยกับพ่อแม่หรือผู้ดูแลเด็ก เมื่อเด็กโตขึ้นเริ่มมีคำถาม เราฟังให้เด็กอยู่ในวงสนทนาด้วยมากเท่าที่จะเป็นไปได้ เราฟัง ตอบคำถามเด็กอย่างจริงจัง ด้วยภาษาที่เด็กพอเข้าใจได้ การพูดคุยกับวัยรุ่นเป็นสิ่งสำคัญ และถ้าเหมาะสมพึงเปิดโอกาสให้คำปรึกษากับเด็กวัยรุ่นโดยไม่มีพ่อแม่อยู่ด้วย เพื่อเคารพ ความเป็นส่วนตัวของเขา จะทำให้การสื่อสารมีประสิทธิภาพ

การแจ้งข่าวผลการวินิจฉัย

สำหรับผู้ที่ไม่เคยรู้จักโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมาก่อน การทราบข่าวว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียย่อมเกิดคำถามมากมายขึ้นในใจของเขา การสื่อสารผลการวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพควรพิจารณาความเป็นไปได้ต่อไปนี้

1. การเตรียมการแจ้งข่าว ควรนัดหมายพ่อแม่และผู้ที่มีความสำคัญในการเลี้ยงดูเด็กให้มารับทราบข่าวพร้อมกัน นัดหมายช่วงเวลาที่เราว่าง ไม่มีนัดหมายต้องดูแลผู้อื่นต่อ เพื่อสนทนาในบรรยากาศที่สงบ เป็นส่วนตัวที่สุดเท่าที่จะจัดได้

2. ให้เวลาการสนทนาอย่างไม่จำกัด เพื่อตอบคำถามที่พ่อแม่และผู้ดูแลยากรู้เกี่ยวกับโรคและทางเลือกในการรักษาที่เหมาะสมสำหรับเด็กแต่ละราย ประเด็นที่กังวล
3. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยและทางเลือกในการรักษาโดยตรงไปตรงมา ควรคาดหวังว่าพ่อแม่ผู้ปกครองและผู้ป่วยอาจจะไม่เข้าใจทุกอย่างที่เราพูด และเราจะให้ข้อมูลซ้ำแล้วซ้ำอีกในระหว่างการดูแลรักษาจนกว่าเขาจะกระจ่าง
4. เราควรเตรียมพร้อมรับอารมณ์ที่อาจจะเกิดขึ้นเมื่อผู้ปกครอง ผู้ป่วยรับฟังข่าว ผลการวินิจฉัย ให้ความสนใจว่าเขาอยู่ในอารมณ์ใด มองว่าเป็นเรื่องปกติที่จะเกิดความรู้สึก เช่นนั้น และอารมณ์เหล่านั้นจะสงบไปได้เมื่อเราให้ความสนใจในเรื่องราวชีวิตของเขา โดยไม่ต้องจัดการ

ผลกระทบทางจิตใจของการบำบัดด้วยยาฉีด

การบำบัดด้วยยาฉีด เป็นการรักษาที่ต้องใช้พลังใจค่อนข้างมาก การเรียนรู้ที่จะฉีดยานั้นผู้ปกครองและผู้ป่วยต้องก้าวข้ามความกลัวที่ต้องฉีดยา ทั้งความคิดว่าเป็นบทบาทของหมอหรือพยาบาล ความลังเลที่จะเป็นผู้ทำให้ลูกเจ็บตัว การฉีดยาบำบัดด้วยยาฉีดนั้นไม่ได้เห็นผลในทันที เป็นการป้องกันผลอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา จึงอธิบายให้เด็กฟังได้ยากถึงเหตุผลที่จะต้องทำให้เขาเจ็บตัว ผลเสียของการไม่ให้ยาบำบัดด้วยยาฉีดและยาฉีดเกินนั้นไม่ปรากฏอาการทางกายใด ๆ จนเวลาล่วงไปกว่าสิบปี ดังนั้นการให้ยาบำบัดด้วยยาฉีด ที่ประสบความสำเร็จเพียงใด จึงเป็นเรื่องของความเชื่อถือและการไว้วางใจที่ผู้ให้การรักษาเป็นส่วนใหญ่

แพทย์อาจจะรู้สึกว้าวุ่นที่เราที่ต้องยอมตามผู้ป่วยในบางครั้ง เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกด้านลบกับการรักษามากเกินไป แต่ก็จำต้องชั่งน้ำหนักกับผลเสียของยาฉีด สะสมในระยะยาว การโน้มน้าวที่มากเกินไปก็อาจทำให้เกิดการต่อต้านการรักษาได้ โดยเฉพาะในวัยรุ่น

การบำบัดด้วยยาฉีด ทำให้การเข้าถึงยาบำบัดด้วยยาฉีดง่ายขึ้นมาก ลดปัญหา ที่จะไม่ต้องเจ็บตัวในการฉีด แต่ก็ต้องการความร่วมมือในการกินยาทุกวันและต้องการ ทรัพยากรในการกินยาเพื่อป้องกันปัญหาในอนาคต

แนวทางปฏิบัติเพื่อสุขภาพจิตที่ดีของผู้ป่วย

- การปฏิบัติต่อผู้ป่วยในแนวทางต่อไปนี้จะช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกดีเกี่ยวกับการดูแลรักษา
- พูดคุยเพื่อค้นหาทางเลือกของการบำบัดด้วยยาฉีดที่ผู้ป่วยและครอบครัวปฏิบัติได้จริง และสร้างเป้าหมายของการรักษาร่วมกัน
 - ไม่วิจารณ์หรือตำหนิการปฏิบัติตนของผู้ป่วย ไม่ควรสนทนาในลักษณะที่ชี้ให้กลัว
 - ให้ความสนใจความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการรักษา ควรมองว่าความสัมพันธ์ระหว่างทีมผู้ให้การรักษากับผู้ป่วยมีส่วนสำคัญที่สุดในความสำเร็จของการรักษาในระยะยาว
 - ควรให้ผู้ป่วยรับรู้ว่าเป็นผู้ช่วยสนับสนุนการใช้ชีวิตของเขาให้เป็นไปในทางที่เหมาะสมไม่ใช่บ่งการชีวิตของเขา
 - พยายามมอบความรับผิดชอบจากพ่อแม่ผู้ปกครองไปที่ตัวเด็กให้เร็วที่สุด ให้โอกาสเด็กโดยเฉพาะเด็กวัยรุ่นมีส่วนร่วมในการดูแลรักษาตัวเอง เช่น การกินยา การฉีดยา ทำให้ครอบครัวตระหนักถึงศักยภาพของเด็ก แนวคิดแบบนี้จะลดภาระของผู้ปกครอง และเพิ่มคุณภาพชีวิตของทุกคนในครอบครัว
 - สร้างบรรยากาศที่ดีในการดูแลรักษา เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการรักษาที่ตกลงกันไว้ คือ คุณภาพชีวิตที่ดี

บทที่ 13

การดูแลสุขภาพฟัน

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียสามารถก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพฟัน โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีปัญหาการสบฟันที่ผิดปกติ ฟันผุ และเหงือกอักเสบมากกว่าประชากรทั่วไป⁽¹⁻³⁾

ลักษณะความผิดปกติทางช่องปากและใบหน้าที่พบได้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย^(4, 5) ได้แก่

- การขยายตัวของไขกระดูกในกระดูกขากรรไกรบน
- การเคลื่อนไปข้างหน้าของฟันกรามบนและช่องว่างของฟันหน้าบน
- ฟันผุ
- การเจริญของกระดูกฟันล่าช้า
- การพัฒนาโพรงจมูกขากรรไกรบนล่าช้า
- เยื่อช่องปากมีสีซีดและสีฟันเปลี่ยนไป
- แผลในช่องปาก
- การอักเสบของเหงือกและเยื่อช่องปาก

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรได้รับคำแนะนำด้านการดูแลสุขภาพฟันและช่องปาก ควรพบทันตแพทย์เพื่อตรวจสุขภาพฟันอย่างสม่ำเสมอทุก 6-12 เดือน และควรได้รับการประเมินความจำเป็นในการจัดฟัน (orthodontic treatments) เพื่อแก้ไขการเรียงตัวของฟัน^(4, 5) (คุณภาพหลักฐานประเภท C น้ำหนักคำแนะนำ II)

ข้อมูลที่ผู้ป่วยควรนำไปด้วยเมื่อจะเข้ารับการทำฟัน⁽³⁾ มีดังนี้

1. ข้อมูลการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย และการรักษาแบบ transfusion-dependent (TDT) หรือ non-transfusion-dependent (NTDT) ขนาดม้ามและประวัติการตัดม้าม
2. ภาวะธาตุเหล็กเกินและยาขับธาตุเหล็กที่ได้รับ
3. ประวัติโรคประจำตัวและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น โรคเบาหวาน ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด โรคตับ และโรคไต
4. ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนให้เลือด และผลการตรวจนับเม็ดเลือดเพื่อดูปริมาณเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดนิวโทรฟิล (neutrophil count) และปริมาณเกล็ดเลือด
5. ค่าการทำงานของตับ (liver function test) และค่าการแข็งตัวของเลือด (coagulation study) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาโรคตับมาก่อน หรือได้รับยาที่อาจมีผลข้างเคียงต่อตับ
6. ยาที่ใช้ประจำโดยเฉพาะ antiplatelet, anticoagulant และ bisphosphonate

ในกรณีผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้วหรือมีขนาดม้ามโตซึ่งอาจจะมีการทำงานของม้ามที่ผิดปกติ (splenic dysfunction) แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนทำฟัน⁽⁶⁾ ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin: ให้ amoxicillin 50 mg/kg/dose (ขนาดสูงสุด 2 g) หนึ่งชั่วโมงก่อนทำฟัน
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin: ให้ clindamycin 20 mg/kg/dose (ขนาดสูงสุด 600 mg) หนึ่งชั่วโมงก่อนทำฟัน

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีการติดเชื้อในช่องปาก ควรได้รับยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมและทันตแพทย์ และปรึกษาทันต

แพทย์เพื่อการรักษาทางทันตกรรม

ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการประเมินทางทันตกรรมอย่างครบถ้วนกับทันตแพทย์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonate) เพื่อให้มั่นใจว่ามีสุขภาพช่องปากที่ดีและทราบถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับยาบิสฟอสโฟเนต ได้แก่ ภาวะกระดูกตายบริเวณขากรรไกร (osteonecrosis of the jaw)⁽⁷⁾ และกรณีผู้ป่วยที่ใช้ยาบิสฟอสโฟเนตต้องการทำการผ่าตัดทางช่องปาก แนะนำให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญหรือแจ้งแพทย์ผู้ดูแลก่อนทำการผ่าตัด ซึ่งยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการหยุดใช้ยาบิสฟอสโฟเนตชั่วคราวที่ชัดเจนก่อนไปทำการผ่าตัด เนื่องจากยาเหล่านี้ยังคงอยู่ในเนื้อเยื่อกระดูกเป็นระยะเวลาหลายปี และยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในการใช้ยาปฏิชีวนะหรือการใช้สารฆ่าเชื้อเฉพาะที่ในการป้องกันการเกิดภาวะกระดูกตายบริเวณขากรรไกรจากยาบิสฟอสโฟเนต⁽⁸⁻¹⁰⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Kalbassi S, Younesi MR, Asgary V. Comparative evaluation of oral and dento-maxillofacial manifestation of patients with sickle cell diseases and beta thalassemia major. *Hematology*. 2018;23(6):373-8.
2. Al-Raesi S, Kowash M, Hassan A, Al-Halabi M. Oral manifestations and dentofacial anomalies in beta-thalassemia major children in Dubai (UAE). *Spec Care Dentist*. 2018;38(1):25-30.
3. Helmi N, Bashir M, Shireen A, Ahmed IM. Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Electron Physician*. 2017;9(3):4003-8.
4. Skari C. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (4th edition – version 2.0). Thalassaemia International Federation; 2021.
5. Skari C. A short guide for the management of transfusion-dependent thalassaemia (2nd edition – 2022). Thalassaemia International Federation; 2022.
6. Vichinsky E, Bhatia S, Bojanowski J, Coates T, Foote D, Fung E, et al. Standards of care guidelines for thalassemia 2012. Available from: <http://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf>.
7. Aparecida Cariolatto F, Carelli J, de Campos Moreira T, Pietrobon R, Rodrigues C, Bonilauri Ferreira AP. Recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *J Evid Based Dent Pract*. 2018;18(2):142–52.
8. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis*. 2009;15(8):527–37.
9. Toole J, McKenna G, Smyth J. Managing patients at risk of medication related complications requiring dental extractions in primary care. *Prim Dent J*. 2020;9(3):54–8.
10. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–90.

บทที่ 14

การดูแลรักษาการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) ที่ได้รับเลือดแดงและยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT) สามารถเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์และตั้งครรภ์ได้ ในบางรายที่ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadotropic hypogonadism) อาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเพื่อช่วยการเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์ทำให้ระบบต่าง ๆ ใน ร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้ง ระบบฮอร์โมน ระบบเลือด การทำงานของหัวใจ ปริมาณการไหลเวียนเลือด และภูมิคุ้มกัน หญิงตั้งครรภ์ปกติมีภาวะซีดได้เล็กน้อยในไตรมาสที่สอง ภาวะเลือดแข็งตัวง่าย (hypercoagulability) การเกิดเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes) และติดเชื้อได้ง่าย ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด TDT ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้จะเกิดขึ้นได้ง่ายขึ้นและรุนแรง นอกจากนี้ ภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ การแท้ง การคลอดก่อนกำหนด ความดันโลหิตสูงแทรกซ้อน การทำหัตถการช่วยคลอดหรือการผ่าตัดคลอดที่สูงขึ้น จากการคลอดยาก เนื่องจากรูปร่างของมารดาและ/หรือ ปังจัยจากทารก การตกเลือดหลังคลอด มารดาที่เป็นโรคจะทนต่อการเสียเลือดได้น้อยจากภาวะเลือดเล็ดลอดจางและการติดเชื้อหลังคลอด ภาวะแทรกซ้อนของทารก ได้แก่ การโตช้าในครรภ์ การเกิดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย เป็นต้น⁽¹⁻⁶⁾ การดูแลรักษาควรใช้ทีมแพทย์สหสาขาาร่วมกัน

หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียที่วางแผนตั้งครรภ์ ควรได้รับคำแนะนำปรึกษาและการเตรียมการก่อนตั้งครรภ์ ดังนี้

1. คู่สมรสควรได้รับการตรวจคัดกรองการเป็นพาหะหรือเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยตรวจชนิดของฮีโมโกลบินหรือชนิดของการกลายพันธุ์
2. คู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยาก ควรได้รับการตรวจประเมินโดยละเอียดทั้งคู่ ก่อนการรักษาเพื่อช่วยการเจริญพันธุ์ด้วยวิธี ovulation induction และ spermatogenic induction
3. ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ทั้งต่อตัวมารดาและทารกในครรภ์ โดยความเสี่ยงต่ออันตรายและผลของการตั้งครรภ์ ขึ้นกับความรุนแรงของภาวะซีดและอวัยวะภายในที่เสียหายที่จากภาวะธาตุเหล็กเกินก่อนการตั้งครรภ์ ทั้งนี้ต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องในขณะตั้งครรภ์

การวางแผนก่อนการตั้งครรภ์^(4, 6-8) (คุณภาพหลักฐานประเภท B น้ำหนักคำแนะนำ I)

1. การให้เลือดแดง
 - 1.1 ให้เลือดเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้เลือดให้ไม่ต่ำกว่า 10 g/dL ในผู้ป่วย TDT ส่วนในผู้ป่วย NTDT ให้รักษาระดับฮีโมโกลบินให้ไม่ต่ำกว่า 8 g/dL ในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์ หากตรวจพบภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction) หรือ materno-fetal complication ให้พิจารณาให้เลือดแบบผู้ป่วย TDT
 - 1.2 ตรวจ Red cell phenotyping และแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดง (RBC antibody) ซึ่งทำให้สามารถจัดหาเลือดที่ปลอดภัยให้ระหว่างตั้งครรภ์ และการตรวจพบแอนติบอดีอาจมีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์แตก
2. การประเมินระดับธาตุเหล็กในร่างกายและการให้ยาขับธาตุเหล็ก

- 2.1 ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจ ด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography, EKG) และตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหัวใจ (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อวัดระดับธาตุเหล็กในหัวใจ และควรมีค่าการทำงานของหัวใจที่ปกติ และ cardiac T2* สูงกว่า 20 msec ในรายที่มีประวัติใจสั่นหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ ให้ใช้ Holter monitoring หรือ เครื่องบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง อีกทั้งควรได้รับการประเมินเกี่ยวกับภาวะ pulmonary hypertension และให้การรักษาความผิดปกติของการทำงานของหัวใจที่ตรวจพบอย่างเหมาะสม ก่อนการตั้งครรภ์
- 2.2 ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินระดับธาตุเหล็กในตับด้วย MRI และควรมีค่าธาตุเหล็กไม่เกิน 7 mg Fe/g dry weight of liver
- 2.3 ผู้ป่วยควรได้รับยาขับธาตุเหล็กเพื่อลดปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายก่อนการตั้งครรภ์ ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านหัวใจและเบาหวานที่อาจเกิดในช่วงตั้งครรภ์ เนื่องจากยาขับธาตุเหล็กที่มีข้อมูลการใช้ระหว่างที่ตั้งครรภ์มีเพียงชนิดเดียว คือ เดสเฟอร์ร็อกซามีน (desferrioxamine) ในขนาดต่ำ มีข้อมูลการใช้ที่ปลอดภัยหลังจากอายุครรภ์ 20 สัปดาห์เป็นต้นไป^(9, 10) ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่วางแผนจะตั้งครรภ์ ควรได้ยาขับธาตุเหล็กอย่างเพียงพอ เพื่อที่จะงดการใช้ยาขับธาตุเหล็กได้ระหว่างที่ตั้งครรภ์
- 2.4 ให้หยุดยาขับธาตุเหล็กดีเฟอริพرون (deferiprone) และดีเฟอราซิร็อกซ์ (deferasirox) เป็นเวลา 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ ควรหยุดยาดังกล่าวในผู้ป่วยเพศชายที่วางแผนจะมีบุตรด้วยโดยให้หยุดเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนเช่นกัน สามารถใช้ยา desferrioxamine แทนในช่วงระยะนั้นและหยุดยาทันทีเมื่อทราบที่ตั้งครรภ์
- 2.5 ผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินในหัวใจรุนแรง หรือมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (cardiac T2* <10 msec, LVEF <56%, cardiac decompensation) และจำเป็นต้องให้ยาขับธาตุเหล็ก สามารถให้ desferrioxamine ในขนาด 20 mg/kg/day ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 4-5 วันต่อสัปดาห์ หลังจากอายุครรภ์ 20 สัปดาห์เป็นต้นไป ทั้งนี้ควรพิจารณาความเสี่ยงให้คุ้มกับผลประโยชน์ที่จะได้รับด้วย⁽⁹⁾
3. ด้านต่อมไร้ท่อ
 - 3.1 ควรได้รับการประเมินระดับน้ำตาล โดยควบคุมให้ไม่เกิน 150 mg/dL เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ กรณีที่รักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาฉีดอินซูลินก่อนการตั้งครรภ์
 - 3.2 ควรได้รับการประเมินระดับฮอร์โมนไทรอยด์และให้การรักษให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ
 - 3.3 ตรวจความหนาแน่นของมวลกระดูกและระดับวิตามินดี และให้การรักษถ้ามีภาวะกระดูกพรุนหรือการพร่องวิตามินดี โดยให้หยุดยา bisphosphonate ก่อนการตั้งครรภ์
4. ตับและถุงน้ำดี แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์ตับและถุงน้ำดีก่อนการตั้งครรภ์ เพื่อประเมินภาวะตับแข็ง fibrosis และนิ่วในถุงน้ำดี
5. วัคซีนและการติดเชื้อ

- 5.1 ตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี และเอชไอวี แนะนำให้การรักษาการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจพบอย่างเหมาะสมก่อนการตั้งครรภ์ และให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี แก่ผู้ที่ยังไม่มีการติดเชื้อและยังไม่มีภูมิ ด้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบี
- 5.2 ตรวจประวัติการให้วัคซีนนิวโมคอคคัส และฉีดวัคซีนให้ครบ โดยเฉพาะผู้ป่วยหลังการตัดม้าม
- 5.3 ควรตรวจค้นหาการติดเชื้ออื่น ๆ ด้วยการตรวจร่างกายทั่วไปและตรวจสืบค้นทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น เช่น ภาวะพิษสุรา การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น และให้การดูแลรักษาก่อนการตั้งครรภ์
6. ให้รับประทานฟอสเฟตเสริม ในขนาด 5 mg/day ทั้งก่อนและระหว่างการตั้งครรภ์ รับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง งดการเสริมธาตุเหล็ก งดการสูบบุหรี่และสารเสพติด
7. กรณีที่ได้รับการรักษาด้วยเทคโนโลยีการเจริญพันธุ์เพื่อตั้งครรภ์ แนะนำให้ตรวจคัดกรองหรือตรวจวินิจฉัยพันธุกรรมก่อนการฝังตัวอ่อน (preimplantation genetic screening or diagnosis)

การดูแลรักษาขณะตั้งครรภ์และการคลอด^(4, 6, 8)

หลักการดูแลรักษาด้านมารดา มีดังต่อไปนี้

1. เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ทางอายุรกรรม ได้แก่ การตรวจ oral glucose tolerance test (OGTT), ระดับน้ำตาล fructosamine การประเมินและติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมอย่างใกล้ชิด เช่น การคลอดก่อนกำหนด ความดันโลหิตสูงแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ เป็นต้น
2. กำหนดเวลาคลอดและวิธีคลอด แนะนำให้คลอดทางช่องคลอด ยกเว้นมีข้อบ่งชี้จึงผ่าตัดทำคลอด
3. ขณะรอเจ็บครรภ์คลอด แนะนำให้ desferrioxamine ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อลดปริมาณธาตุเหล็กอิสระ (non-transferrin bound iron, NTBI) ที่เพิ่มขึ้น
4. พิจารณาให้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง โดยให้ยาแอสไพรินขนาด 75 mg/day ในผู้ที่ตัดม้ามแล้วและมีระดับเกล็ดเลือดสูงกว่า $600,000/\text{mm}^3$ ในรายที่มีความเสี่ยงสูงให้ปรึกษาโลหิตแพทย์เพื่อพิจารณาการให้ low-molecular weight heparin
5. หลังคลอดสามารถให้นมแม่ได้ ถ้าแม่ไม่มีการติดเชื้อ ช่วงที่ให้นมแม่สามารถให้การรักษาด้วยยาขับเหล็ก desferrioxamine ได้ ส่วนยา deferiprone และ deferasirox ไม่แนะนำให้ใช้ในช่วงที่ให้นมแม่
6. นัดมาตรวจหลังคลอด ตรวจภายใน เช็กมะเร็งปากมดลูก และแนะนำการวางแผนครอบครัว โดยเลือกวิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสม

หลักการดูแลรักษาด้านทารกในครรภ์ มีดังต่อไปนี้

1. ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดกรณีที่บิดาเป็นพาหะที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคชนิดรุนแรง
2. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง เพื่อกำหนดอายุครรภ์ที่แน่นอน ความผิดปกติทางโครงสร้าง (structural abnormalities) และตรวจติดตามการเจริญเติบโตเป็นระยะ
3. ตรวจติดตามสุขภาพทารกเป็นระยะ ทั้งทางคลินิกและการตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์โดยใช้เครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์ (electronic fetal monitoring, EFM)

เอกสารอ้างอิง

1. Sirichotiyakul S, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy Outcomes Among Women with Homozygous Hemoglobin E Disease: A Retrospective Cohort Study. *Matern Child Health J.* 2016;20(11):2367-71.
2. Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):203-5.
3. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):206-8.
4. Toumba M, Kanaris C, Simamonian K, Skordis N. Outcome and management of pregnancy in women with thalassaemia in Cyprus. *East Mediterr Health J.* 2008;14(3):628-35.
5. Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica.* 2008;93(10):1586-7.
6. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *Int J Womens Health.* 2016;8:441-51.
7. Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, et al. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):360-5.
8. Management of beta-thalassaemia in pregnancy. Green-top guideline no. 66 [Internet]. 2014. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg66/>.
9. Khoury S, Odeh M, Oettinger M. Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(9):756-7.
10. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol.* 1999;60(1):24-6.

บทที่ 15

การตรวจคัดกรองความเสี่ยงและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในทารกในครรภ์

โรคธาลัสซีเมียเป็นภาวะโลหิตจางที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ที่มีความสำคัญมากในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เนื่องจากเป็นภูมิภาคที่มีความถี่ของยีน (gene frequency) ในประชากรสูง

เนื่องจากผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ โรคทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบิน บาร์ท (Hb Bart's hydrops fetalis) จะเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์หรือตายคลอด รวมถึงอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ในมารดา เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia) หรือภาวะชักจากครรภ์เป็นพิษ (eclampsia) และผู้ที่ เป็นโรคบีตา-ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (beta-thalassemia major และ beta-thalassemia/Hb E disease บางราย) ต้องได้รับการรักษาโดยการให้เลือดและรับยาขับธาตุเหล็กอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต มีผลต่อทั้งทางร่างกาย จิตใจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาให้หายขาดมีเพียงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) หรือยีนบำบัด (gene therapy) ซึ่งยังมีข้อจำกัดหลายประการ การตรวจคัดกรองความเสี่ยงและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในระยะก่อนคลอด (prenatal screening and diagnosis) ของโรคธาลัสซีเมียจึงมีความสำคัญ ในประเทศไทยแนะนำให้ตรวจคัดกรองความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด ได้แก่ โรค Hb Bart's hydrops fetalis, beta-thalassemia major และ beta-thalassemia/Hb E disease⁽¹⁻³⁾

ขั้นตอนการตรวจคัดกรองความเสี่ยงและการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในระยะก่อนคลอด

ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน คือ

1. การให้ความรู้และคำแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่หญิงตั้งครรภ์และสามี
2. การกำหนดคู่เสี่ยง
 - 2.1 การตรวจคัดกรองพาหะของธาลัสซีเมียโดยวิธี osmotic fragility test (OFT) หรือตรวจ mean corpuscular volume (MCV) และ Dichlorophenolindophenol precipitation (DCIP) test หรือ Hb E screening test
 - 2.2 การวินิจฉัยพาหะของบีตาธาลัสซีเมียและพาหะของฮีโมโกลบิน อี โดยการวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (Hb analysis)
 - 2.3 การวินิจฉัยพาหะของแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 ชนิดเซาท์อีสต์เอเชีย (Southeast Asian deletion) และไทย (Thai deletion) โดยการตรวจในระดับยีน
3. การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด
4. การแจ้งผลและให้คำแนะนำแก่หญิงตั้งครรภ์และสามี

การให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่หญิงตั้งครรภ์และสามี (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

หญิงตั้งครรภ์และสามีทุกคนควรได้รับความรู้และคำแนะนำทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียตั้งแต่ครั้งแรกที่มาฝากครรภ์ และเมื่อทั้งคู่พร้อมใจที่จะรับการตรวจจึงดำเนินการเจาะเลือด ซึ่งแนะนำให้เจาะเลือดทั้งหญิง

ตั้งครรภ์และสามีไว้พร้อมกัน เพื่อลดปัญหาในการติดตามสามีกลับมาเจาะเลือดในภายหลังในกรณีที่หญิงตั้งครรภ์นั้นเป็นพาหะและจำเป็นต้องตรวจเลือดสามีด้วย

นอกจากนี้ ปัจจุบันมีทางเลือกเพิ่มเติมสำหรับคู่เสี่ยงของโรคธาลัสซีเมียที่ไม่ต้องการมีบุตรที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง สามารถปรึกษาแพทย์ก่อนการตั้งครรภ์โดยการนำเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์โดยเก็บไข่และสเปิร์มมาทำการปฏิสนธิภายนอกร่างกาย (in vitro fertilization) หรือที่เรียกว่า การทำเด็กหลอดแก้วร่วมกับการตรวจคัดกรองโรคทางพันธุกรรมในตัวอ่อน (preimplantation genetic diagnosis)⁽⁴⁾

การตรวจคัดกรองพาหะของธาลัสซีเมีย (คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ I)

พาหะของธาลัสซีเมียสามชนิดที่มีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงและจำเป็นต้องตรวจคัดกรอง คือ พาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 (α -thalassemia 1 carrier) พาหะของบีตา-ธาลัสซีเมีย (β -thalassemia carrier) และพาหะของฮีโมโกลบิน อี (Hb E carrier)

การตรวจคัดกรองเบื้องต้นทำได้โดยดูค่าขนาดของเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย (mean corpuscular volume; MCV) จากการตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) โดยพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 และพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมียมีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กหรือ MCV ต่ำกว่า 80 fL⁽⁵⁾ ค่า MCV ต้องได้จากเลือดใหม่ที่เจาะภายในวันเดียว มิฉะนั้นค่าจะเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้สามารถใช้ค่าปริมาณของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular hemoglobin, MCH) เพื่อคัดกรองได้ โดยใช้ค่า MCH ต่ำกว่า 27 pg

ในกรณีที่ห้องปฏิบัติการไม่มีเครื่องตรวจนับเม็ดเลือด สามารถใช้วิธี osmotic fragility test (OFT) แทน ซึ่งอาศัยหลักการว่าเม็ดเลือดแดงของผู้ที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียจะแตกยากกว่าคนปกติในสารละลายที่เป็น hypotonic solution ดังนั้น เมื่อใส่เม็ดเลือดแดงของคนปกติลงใน hypotonic solution จะเห็นสารละลายมีลักษณะใส เนื่องจากเม็ดเลือดแดงส่วนใหญ่แตก (hemolysis) และเมื่อตรวจผู้ที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียหรือเป็นโรคธาลัสซีเมีย จะเห็นลักษณะสารละลายขุ่น เนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตกน้อยกว่าปกติ โดยทั่วไปนิยมตรวจด้วยน้ำเกลือเข้มข้นร้อยละ 36 (0.36% normal saline solution) ในการตรวจแบบ one-tube OFT อ่านผลความขุ่นหรือใสด้วยตาเปล่า ในห้องปฏิบัติการที่มีเครื่องมือ spectrophotometry จะทำให้วัดค่าได้ละเอียดถูกต้องมากขึ้น ถือเป็นผลบวก เมื่อเม็ดเลือดแดงแตกน้อยกว่าร้อยละ 60 การตรวจ OFT นี้มีความไวสูงร้อยละ 95 สามารถคัดกรองพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 และพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมียได้เกือบทั้งหมด และมีความจำเพาะร้อยละ 86⁽⁶⁾ ผลบวกของ OFT พบได้ในผู้ที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

แม้การตรวจ MCV หรือ OFT จะใช้คัดกรองพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 และพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมียได้ดี แต่พาหะของฮีโมโกลบิน อี เพียงประมาณร้อยละ 70 เท่านั้น ที่จะให้ผลบวกต่อ OFT⁽⁷⁾ ดังนั้น จึงต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อคัดกรองพาหะของฮีโมโกลบิน อี ควบคู่กันไปกับ OFT การตรวจคัดกรองพาหะของฮีโมโกลบิน อี ที่ใช้กันแพร่หลายคือ วิธี Dichlorophenolindophenol precipitation (DCIP) test ซึ่งมีหลักการว่าสี DCIP จะทำให้ฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร (unstable hemoglobin) เช่น ฮีโมโกลบิน อี และฮีโมโกลบิน เอช ตกตะกอน การตรวจ OFT และ DCIP test ควบคู่กันจะสามารถคัดกรองพาหะของธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้งหมดได้ โดยมีความไวร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 79.7-87.1^(8, 9) การตรวจ DCIP test อาศัยอุณหภูมิในการตรวจและ incubation time ที่แม่นยำเพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดผลลบลง ในปัจจุบันมี DCIP diagnostic test kit แพร่หลายซึ่งจะทำให้การตรวจทำได้สะดวกและแปลผลได้ชัดเจนขึ้น

นอกจากการตรวจ DCIP test แล้ว การตรวจคัดกรองพาหะของฮีโมโกลบิน อี สามารถทำได้โดยวิธี Hb E Screening test⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นวิธีที่ดัดแปลงมาจากการตรวจ microcolumn chromatography โดยอาศัยหลักการของ anion exchanger เมื่อลด pH ในคอลัมน์ลงมาที่ 8.2 ฮีโมโกลบิน อี และ Hb A₂ จะถูก elute ออกมาทำให้เห็นสีแดงของฮีโมโกลบินทั้งคอลัมน์ การตรวจด้วยวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูง ปัจจุบันมี diagnostic test kit ใช้แพร่หลายเช่นกัน

การวินิจฉัยพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน อี และแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1

จากการตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วย OFT หรือ MCV และ DCIP test หรือ Hb E screen จะได้คู่สามีภรรยาที่จำเป็นต้องตรวจต่อเพื่อกำหนดชนิดของพาหะของธาลัสซีเมีย และแยกผู้ที่ไม่ใช่พาหะของธาลัสซีเมียแต่ให้ผลบวกหลงจากภาวะอื่นๆ เช่น การขาดธาตุเหล็ก

การวินิจฉัยพาหะของบีตา-ธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบิน อี ทำได้โดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (Hb analysis) โดยวิธีอิเล็กโตรโฟรีซิส (electrophoresis) ซึ่งโดยทั่วไปตรวจโดยเครื่องอัตโนมัติ high pressure liquid column chromatography (HPLC) หรือ capillary electrophoresis (CE) พาหะของบีตา-ธาลัสซีเมียจะให้ลักษณะฮีโมโกลบินเป็น A₂A โดยมีปริมาณฮีโมโกลบิน A₂ > ร้อยละ 3.5-10 ส่วนพาหะของฮีโมโกลบิน อี จะให้ลักษณะฮีโมโกลบินเป็น EA และมีปริมาณฮีโมโกลบิน อี ระหว่างร้อยละ 25-35 พาหะของ Hb E ที่มีแอลฟา-ธาลัสซีเมีย หรือภาวะขาดธาตุเหล็กร่วมด้วยจะมีค่า Hb E ต่ำกว่าร้อยละ 25 ได้ ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในผู้ที่เป็พาหะของธาลัสซีเมียหรือโรคธาลัสซีเมียต่าง ๆ ดังแสดงในบทที่ 2

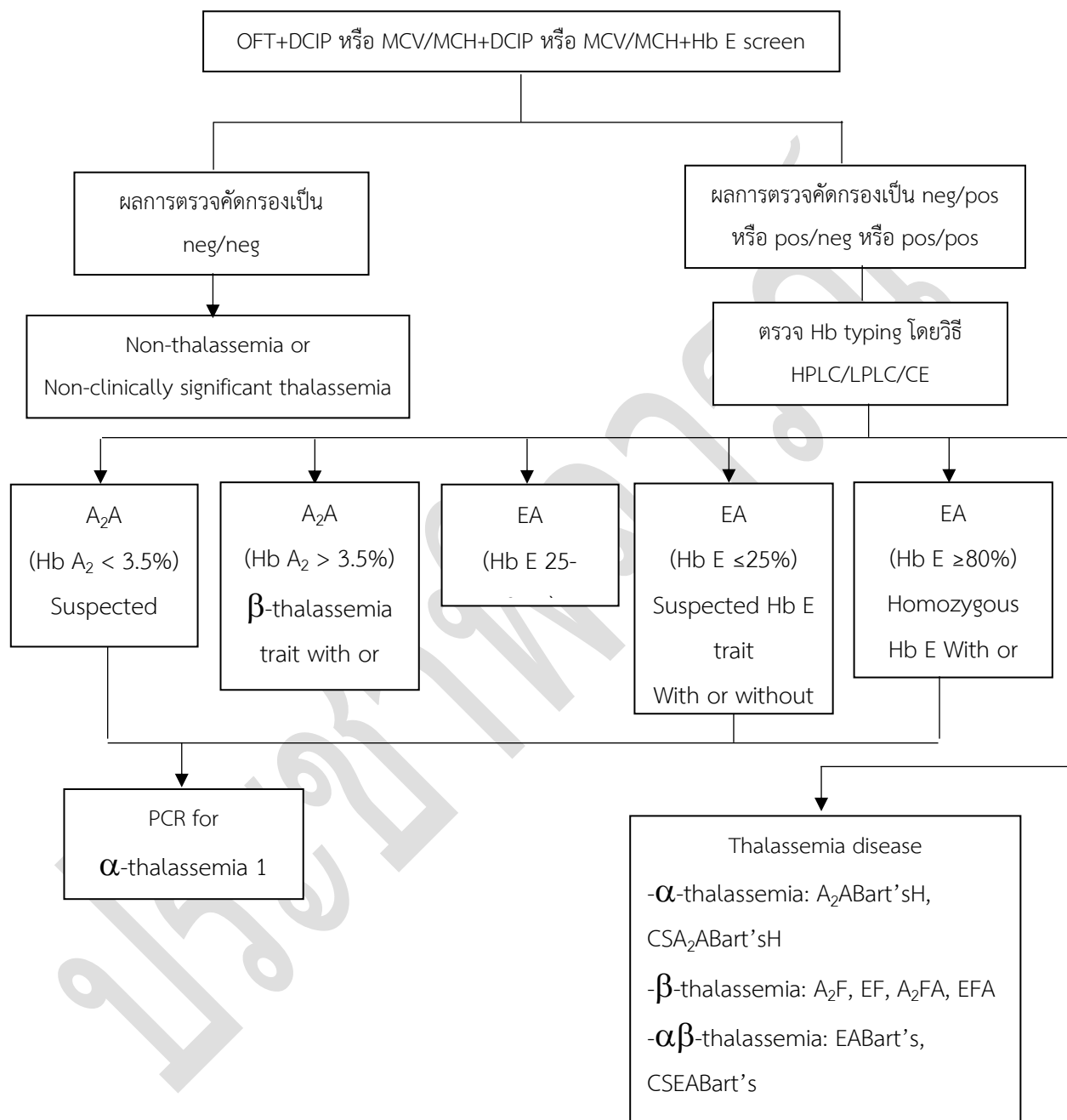
การวินิจฉัยพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 จำเป็นต้องตรวจความผิดปกติในระดับยีน ในประเทศไทยแนะนำให้ตรวจชนิด Southeast Asian (SEA) deletion และ Thai deletion เนื่องจากเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดและครอบคลุมผู้ที่เป็นพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมียเกือบทั้งหมด การตรวจทำได้โดยวิธี gap-polymerase chain reaction (gap-PCR)

ข้อสำคัญในขั้นตอนการวินิจฉัยพาหะ คือ ในรายที่ให้ผลบวกต่อ OFT หรือ MCV ต่ำ ต้องตรวจหาการเป็นพาหะของทั้งบีตา-ธาลัสซีเมีย และแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ควบคู่กันไปเสมอ เนื่องจากยีนบีตา-โกลบินและยีนแอลฟา-โกลบินอยู่ต่างโครโมโซมกัน ดังนั้น บุคคลหนึ่งจะสามารถเป็นพาหะของทั้งบีตา-ธาลัสซีเมีย และแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ร่วมกันได้

ปัญหาที่พบได้ในขั้นตอนการตรวจคัดกรองและการวินิจฉัยพาหะ คือ การมีภาวะขาดธาตุเหล็กร่วมด้วย ซึ่งจะมีผลให้ระดับฮีโมโกลบิน ค่า MCV และ MCH ต่ำลง การทดสอบกับ OFT ให้ผลบวก และค่าฮีโมโกลบิน A₂ ลดลง ในรายที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กและตรวจได้ระดับฮีโมโกลบิน A₂ ปกติ จึงควรตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้ว

ขั้นตอนการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันสำหรับการวินิจฉัยพาหะของโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบิน อี แสดงดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันสำหรับการวินิจฉัยพาหะของโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบิน อี



ดัดแปลงจาก คู่มือทางห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ พิมพ์ครั้งที่ 2 นนทบุรี: บริษัทหมัดเต็ด จำกัด; 2552. หน้า 23.

*เปอร์เซ็นต์ของฮีโมโกลบินแต่ละชนิดที่แสดงในแผนภูมินี้ตรวจด้วยวิธี HPLC/LPLC

*ปริมาณ Hb A₂ จะแยกกับปริมาณ Hb E ถ้าตรวจด้วยวิธี CE ดังนั้นการวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ตามแผนภูมิที่ 1 ต้องนำค่า Hb A₂ มารวมกับค่า Hb E ที่วัดได้ในกรณีที่ตรวจด้วยวิธี CE

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

ประกอบด้วยหัตถการทางสูติศาสตร์และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยทารกในครรภ์ของคู่เสี่ยง การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดในประเทศไทยมี 2 แนวทางคือ

1. การตรวจเพื่อหาชนิดการกลายพันธุ์ (mutational analysis) จากดีเอ็นเอที่สกัดได้จากชิ้นเนื้อรก (chorionic villi) หรือน้ำคร่ำ (amniotic fluid) หรือเลือดของทารกในครรภ์
2. การตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินจากเลือดของทารกในครรภ์ (fetal Hb analysis) และตรวจยืนยันในระดับยีนเพื่อกำหนดชนิดการกลายพันธุ์

หัตถการทางสูติศาสตร์

1. การเจาะตรวจชิ้นเนื้อรก (chorionic villi sampling, CVS) ทำผ่านทางหน้าท้องมารดาหรือทางปากมดลูก ขึ้นกับตำแหน่งของรก โดยใช้อัลตราซาวด์ช่วยกำหนดตำแหน่ง มีข้อดี คือ ทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยในไตรมาสแรก ซึ่งจะลดความกังวลของคู่เสี่ยง และลดความเสี่ยงทางสูติศาสตร์ในกรณีที่ต้องยุติการตั้งครรภ์ ผลข้างเคียงจากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อรก ได้แก่ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด การติดเชื้อ และการแท้ง (พบประมาณร้อยละ 0.5)⁽¹⁰⁾ มีรายงานของการเกิดความผิดปกติของแขนขา (limb reduction defect) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อทำหัตถการที่อายุครรภ์น้อยกว่า 8 สัปดาห์^(11, 12) จึงแนะนำให้ตรวจด้วยวิธีนี้ที่อายุครรภ์ 10 สัปดาห์ขึ้นไป อายุครรภ์ที่เหมาะสมคือ 10-12 สัปดาห์ โดยนำชิ้นเนื้อรกไปสกัดแยกดีเอ็นเอและตรวจในระดับพันธุกรรมต่อไป การแปลผลการตรวจจำเป็นต้องทราบชนิดการกลายพันธุ์ในบิดามารดาด้วย
2. การเจาะตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) ทำได้ที่อายุครรภ์ 15-19 สัปดาห์ มีประโยชน์ในรายที่เข้ารับการตรวจวินิจฉัยช้ากว่าที่จะเจาะชิ้นเนื้อรก การตรวจวิธีนี้มีโอกาสปนเปื้อนเซลล์จากเลือดของมารดา (maternal cell contamination) ในระหว่างการเจาะตรวจได้ และอาจจะได้ปริมาณดีเอ็นเอไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ ซึ่งต้องอาศัยการเพาะเลี้ยงเซลล์ต่อ 2-3 สัปดาห์เพื่อเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ
3. การเจาะเลือดของทารกในครรภ์จากสายสะดือ (fetal blood sampling) ต้องทำโดยสูติแพทย์ที่มีความชำนาญสูง อายุครรภ์ที่เหมาะสมคือ 18-22 สัปดาห์ ข้อดีของวิธีนี้ คือ วิธีตรวจการปนเปื้อนเซลล์ของมารดาทำได้ง่ายโดยการย้อม acid elution และตรวจหา ghost cell จากมารดา ตัวอย่างเลือดของทารกในครรภ์ที่ได้ สามารถนำไปตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินเพื่อให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ได้รวดเร็ว และตรวจในระดับพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ข้อด้อยของวิธีนี้คือ ทำได้ในไตรมาสที่สอง ผลข้างเคียงของวิธีนี้ ได้แก่ ภาวะเลือดออกจากรกตำแหน่งที่เจาะเลือดชั่วคราว ภาวะหัวใจของทารกเต้นช้าลงชั่วคราว การแท้งที่เกี่ยวข้องกับหัตถการพบร้อยละ 1⁽¹³⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ชนิด Southeast Asian deletion และ Thai deletion ซึ่งเป็น large deletion นิยมทำโดยวิธี gap-PCR จากดีเอ็นเอที่สกัดจากชิ้นเนื้อรกหรือเลือดของทารกในครรภ์⁽¹⁴⁾

การวินิจฉัยเบต้า-ธาลัสซีเมีย ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด (point mutation) ทำโดยเทคนิคที่มีพื้นฐานจาก PCR ซึ่งมีหลายวิธี เช่น allele-specific oligonucleotide (ASO) hybridization, reverse dot-

blot hybridization⁽¹⁵⁾, amplification refractory mutation system (ARMS), high resolution melting (HRM) analysis^(16, 17) สำหรับการกลายพันธุ์ที่ทราบชนิด หรือ DNA sequencing สำหรับการกลายพันธุ์ที่พบไม่บ่อย

การวินิจฉัยทั้งแอลฟา-ธาลัสซีเมีย และบีตา-ธาลัสซีเมียสามารถใช้การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในเบื้องต้นและยืนยันด้วยการตรวจในระดับพันธุกรรมได้⁽¹⁸⁻²²⁾ การเลือกวิธีตรวจขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและความชำนาญของสูติแพทย์และห้องปฏิบัติการ

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P, Thonglairoam V, Siriboon W, Siritanaratkul N, Kanokpongsakdi S, et al. Prenatal diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand: experience from 100 pregnancies. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1991;22(1):16-29.
2. Tongsong T, Charoenkwan P, Sirivatanapa P, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, et al. Effectiveness of the model for prenatal control of severe thalassemia. *Prenat Diagn*. 2013;33(5):477-83.
3. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. *Prenat Diagn*. 2000;20(3):229-34.
4. Cheryl Mensah, Sujit Sheth; Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 2021 (1): 607–613.
5. Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sanguansermeri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for α -thalassemia-1 and β -thalassemia traits. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31:198-201.
6. Chow J, Phelan L, Bain BJ. Evaluation of single-tube osmotic fragility as a screening test for thalassemia. *Am J Hematol*. 2005;79:198-201.
7. Sanguansermeri T, Sangkapreecha C, Steger HF. HbE screening test. *Thai J Hematol Transf Med*. 1998;8:215-21.
8. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, et al. A reliable screening protocol for thalassemia and hemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J Pathol*. 2005;123:113-8.
9. Sangkitporn S, Sangkitporn S, Sanghoi A, Supangwiput O, Tanphaichitr VS. Validation of osmotic fragility test and dichlorophenol indophenol precipitation test for screening of thalassemia and Hb E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1538-42.
10. Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Semin Perinatol*. 2005;29:215-8.

11. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet*. 1991;337(8744):762-3.
12. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet*. 1996;347(9000):489-94.
13. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. *Prenat Diagn*. 2000;20:224-8.
14. Karnpean R, Fucharoen G, Fucharoen S, Sae-ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T. Accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis in daily practice with a double-check PCR system. *Acta Haematol*. 2009;121(4):227-33.
15. Winichagoon P, Saechan V, Sripanich R, Nopparatana C, Kanokpongsakdi S, Maggio A, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia by reverse dot-blot hybridization. *Prenat Diagn*. 1999;19:428-35.
16. Prajantasen T, Fucharoen S, Fucharoen G. High resolution melting analytical platform for rapid prenatal and postnatal diagnosis of beta-thalassemia common among Southeast Asian population. *Clin Chim Acta*. 2015;441:56-62.
17. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Phusua A, Suanta S, Fanhchaksai K, Sae-Tung R, et al. High-resolution melting analysis for prenatal diagnosis of beta-thalassemia in northern Thailand. *Int J Hematol*. 2017;106(6):757-64.
18. Sanguansermisri T, Thanaratanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Sirivatanapa P, Wanapirak C, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobin Bart's hydrops fetalis by HPLC analysis of hemoglobin in fetal blood samples. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(1):180-5.
19. Sanguansermisri T, Thanarattanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanpirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. *Hemoglobin*. 2001;25(1):19-27.
20. Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermisri T. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia/Hb E by hemoglobin typing compared to DNA analysis. *Hemoglobin*. 2009;33(1):17-23.
21. Srivorakun H, Fucharoen G, Sae-Ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Analysis of fetal blood using capillary electrophoresis system: a simple method for prenatal diagnosis of severe thalassemia diseases. *Eur J Haematol*. 2009;83(1):57-65.

22. Fucharoen S, Winichagoon P, Wisedpanichkij R, Sae-Ngow B, Sriphanich R, Oncoung W, et al. Prenatal and postnatal diagnoses of thalassemias and hemoglobinopathies by HPLC. Clin Chem. 1998;44(4):740-8.

โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

บทที่ 16

ภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำจากฮีโมโกลบินเอชและโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง

Hydrops Fetalis associated with Hb H disease and Homozygous Hb Constant Spring

ภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำ (hydrops fetalis) คือ การที่ทารกในครรภ์มีการสะสมของน้ำผิดปกติมากกว่าสองตำแหน่งในร่างกาย^(1, 2) เช่น มีการสะสมของน้ำในช่องท้อง (ascites) น้ำในเยื่อหุ้มช่องปอด (pleural effusion) น้ำในเยื่อหุ้มช่องหัวใจ (pericardial effusion) หรือที่ชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) มีผลทำให้ผิวหนังหนาตัวมากกว่า 5 มม. และอาจพบรกขนาดใหญ่ขึ้น (placentomegaly) หรือครรภ์ม่านน้ำ (polyhydramnios)

ภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำจากฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H, Hb H hydrops fetalis) เกิดจากโรคฮีโมโกลบินเอชชนิดที่ทำให้เกิดอาการโลหิตจางอย่างรุนแรงในทารกในครรภ์ ภาวะนี้อาจส่งผลให้เกิด การคลอดก่อนกำหนด และทารกเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว Hb H hydrops fetalis เกิดจากการกลายพันธุ์ของสายแอลฟาชนิดการหายไปของยีนแอลฟา-โกลบิน (alpha-globin gene, *HBA*) แบบ α^0 -thalassemia ร่วมกับการกลายพันธุ์เฉพาะตำแหน่ง (non-deletional mutation) ของยีนแอลฟา-โกลบินบนโครโมโซมอีกข้างหนึ่ง มีรายงานภาวะ Hb H hydrops fetalis ในทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินเอช/คอนสแตนท์สปริง (Hb Constant Spring, Hb CS, *HBA2*:c.427T>C)^(3, 4) โรคฮีโมโกลบินเอช/Quong Sze (Hb QS, *HBA2*:c.377T>C)⁽⁵⁾ โรคฮีโมโกลบินเอช/ปากเซ (Hb Pakse, *HBA2*:c.429 A>T)⁽⁶⁾ โฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (homozygous Hb Constant Spring)^(5, 7-9) ภาวะ compound heterozygous Hb CS/Hb Pakse⁽¹⁰⁾ และ Compound heterozygosity for Hb Zurich-Albisrieden (ZA, *HBA2*:c.178G>C) and the Southeast Asian ($-\text{SEA}$) deletion⁽¹⁵⁾ และการกลายพันธุ์ชนิดอื่นอีกหลายชนิด^(16, 17)

ในบทนี้จะกล่าวถึงแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะ Hb H hydrops fetalis และ hydrops fetalis ที่สัมพันธ์กับ homozygous Hb Constant Spring

1. Hb H hydrops fetalis

อาการและอาการแสดง

- ในช่วงทารกในครรภ์ การตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasound) ที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 20 ถึงอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ การตรวจวัดค่า MCA-PSV (middle cerebral artery-peak systolic velocity) พบว่ามากกว่า 1.5 MOM (multiples of the median) จะสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางในทารกในครรภ์ หรือพบลักษณะทางอัลตราซาวด์ที่แสดงถึงภาวะบวมน้ำในทารกในครรภ์ ได้แก่ หัวใจโต (increased cardio-thoracic ratio) การสะสมของน้ำ (effusion) หรือรกหนา เป็นต้น
- หลังจากทารกเกิด อาจตรวจพบภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด และอาจพบภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (neonatal hyperbilirubinemia) จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการส่องไฟและทำการติดตามระดับบิลิรูบิน (bilirubin) รวมทั้งระดับฮีโมโกลบิน เพื่อประเมินความจำเป็นในการให้เลือด ทารกบางรายอาจมีผลแทรกซ้อน เกิดภาวะคั่งของน้ำดีในทารกแรกเกิด (neonatal cholestasis) ซึ่งทำให้เกิด direct

hyperbilirubinemia ซึ่งควรวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะพ่อน้ำดีตีบตัน ด้วยการตรวจ ultrasound และ DISIDA scan การให้เลือดและการรักษาภาวะคั่งของน้ำดีช่วยทำให้ภavnดีขึ้น

การวินิจฉัย

- มารดาที่มีทารกในครรภ์ที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 20 ถึงอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ วัด MCA-PSV ได้มากกว่า 1.5 MOM สงสัยทารกในครรภ์อาจมีภาวะโลหิตจาง หรือทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำร่วมกับการวัด MCA-PSV มากกว่า 1.5 MOM สูติแพทย์เวชศาสตร์มารดาและทารกทำการเจาะเลือดสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) ตรวจเลือดทารกพบระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 g/dL ค่า reticulocyte count สูง ค่า mean corpuscular volume (MCV) และ mean corpuscular hemoglobin (MCH) ต่ำ และ red cell distribution width สูง เมื่อเปรียบเทียบกับค่าปกติในทารกตามอายุครรภ์ การตรวจสเมียร์เลือดพบ nucleated red cell จำนวนมาก รูปร่างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ การตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) โดยวิธี capillary electrophoresis พบว่าระดับฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's) สูงขึ้น ดังตารางที่ 1 ควรทำการตรวจในระดับพันธุกรรม (DNA analysis) โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคที่จำเพาะ

ตารางที่ 1 ระดับฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's) ในทารกในครรภ์ ระหว่างอายุครรภ์ 20-34 สัปดาห์ ตามชนิดของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย⁽¹⁸⁾

ชนิดของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย	ระดับฮีโมโกลบินบาร์ท mean±SD (min-max) %
Normal α -globin gene	0
α^+ -thalassemia trait	0.7±0.4 (0-1.5)
Hb Constant Spring trait	1.3±0.8 (0.4-2.9)
Rare α^+ -thalassemia trait	0.5
Homozygous α^+ -thalassemia	4.1±1.5 (2.1-5.8)
α^0 -thalassemia trait	4.8±1.2 (1.9-8.0)
α^+ -thalassemia/Hb Constant Spring	7.3±2.2 (4.8-9.9)
Homozygous Hb Constant Spring and Hb Constant Spring /Hb Pakse	11.2±2.6 (7.4-16.7)
Hb H disease	19.2±1.5 (16.9-22.1)
Hb H/Constant Spring and Hb H/Pakse diseases	26.3±1.8 (23.4-28.2)
Hb H/Quong Sze disease	33.7
Hb Bart's Hydrops fetalis	81.5±3.6 (74.7-89.9)
Unknown	0.7-1.4

การรักษา

- พิจารณาการให้เลือดสำหรับทารกในครรภ์ (intrauterine transfusion) ทารกที่มีภาวะนี้อาจมีความจำเป็นที่ต้องได้รับเลือดระหว่างอยู่ในครรภ์ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัย การให้เลือดสำหรับทารกในครรภ์เมื่อระดับฮีมาโตคริต (hematocrit) ของทารกในครรภ์น้อยกว่าร้อยละ 30⁽⁴⁾ โดยมีการติดตามค่า MCA-PSV และภาวะทารกบวม น้ำ ถ้าค่า MCA-PSV มากกว่า 1.5 MoM อาจจำเป็นต้องให้เลือดทารกในครรภ์
- ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด จำเป็นต้องให้การรักษาดูแลด้วยการส่องไฟและทำการติดตามระดับบิลิรูบิน
- การให้กรดโฟลิก (folic acid)
- ส่วนใหญ่ทารกที่เป็นโรค Hb H hydrops fetalis มักจะมีความรุนแรงในระดับพึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent) หลังทารกเกิด พิจารณาในการให้เลือดสม่ำเสมอ เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8-9 g/dL ทุก 3-4 สัปดาห์ ควรติดตามการเจริญเติบโตของทารก รวมทั้งขนาดตับและม้าม การเปลี่ยนแปลงของใบหน้าของทารก ร่วมกับติดตามระดับฮีโมโกลบิน ถ้าพบว่าทารกมีอาการเจริญเติบโตล่าช้า ขนาดตับและม้ามโตร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของใบหน้า อาจติดตามถึงขั้น หรือถ้าการเจริญเติบโตดี ตับม้ามไม่โต อาจติดตามทารกห่างขึ้นได้ เมื่อให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ 12-15 ครั้งควรตรวจประเมินภาวะเหล็กเกิน และรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กตามข้อบ่งชี้
- บิดาและมารดาที่มีลูกเป็นโรค Hb H hydrops fetalis แล้ว 1 คน ควรให้คำแนะนำในการตรวจติดตามทารกในครรภ์ถัดไประหว่างการตั้งครรภ์เนื่องจากมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะนี้ซ้ำได้

(คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. Homozygous Hb CS

ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (Hemoglobin Constant Spring, Hb CS) เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) ของสายแอลฟา-โกลบิน (alpha-globin) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนแอลฟา 2 (*HBA2*) ในตำแหน่งที่ทำให้หยุดการสร้างสายแอลฟา-โกลบิน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นผลทำให้นิวคลีโอไทด์ (nucleotide) เปลี่ยนไปจาก TAA เป็น CAA มีผลทำให้มีการสร้างกรดอะมิโน (amino acid) เพิ่มขึ้นจนไปพบ stop codon ใหม่จึงทำให้ยุติการสร้างสายแอลฟา-โกลบิน ทำให้สายแอลฟามีการเพิ่มกรดอะมิโนอีก 31 ตำแหน่ง รวมเป็น 172 ตำแหน่ง การกลายพันธุ์ของยีนทำให้ฮีโมโกลบินไม่เสถียร (unstable) และ mRNA ที่ไม่เสถียร

ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบได้ค่อนข้างบ่อยในเอเชีย โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-8 ที่ตรวจพบในประชากรไทยและกลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือแถวกลุ่มแม่น้ำโขง⁽¹¹⁻¹⁴⁾ และตรวจพบได้ถึงร้อยละ 25 ในกลุ่มเชื้อชาติ Co-Tu ซึ่งอาศัยในพื้นที่ของเมือง Thua Thien Hue ในศูนย์กลางของประเทศเวียดนาม⁽¹³⁾

สำหรับในประเทศไทย โอลิโกแซ็กส์ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงเป็นภาวะสำคัญที่พบเป็นสาเหตุของโลหิตจางในทารกในครรภ์และทารกในครรภ์บวมน้ำ

ฮีโมโกลบินปากเซ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HBA2* ในตำแหน่ง stop codon ทำให้มีการสร้างกรดอะมิโน เพิ่มขึ้นอีก 31 ตำแหน่งเช่นเดียวกับฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง มีอาการและอาการแสดงแบบเดียวกัน⁽¹⁹⁾ ภาวะ compound heterozygous Hb CS/Hb Pakse การวินิจฉัยและรักษาใช้แนวทางเดียวกับ homozygous Hb CS

อาการและอาการแสดง

- ทารกมีภาวะโลหิตจางรุนแรงและเกิดภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำ ซึ่งมักตรวจพบในอายุครรภ์ตั้งแต่ 20 ถึง 34 สัปดาห์⁽⁸⁾
- ภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิดจากการแตกของเม็ดเลือดแดงทำให้เกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (neonatal hyperbilirubinemia) ต้องได้รับการรักษาโดยการส่องไฟ⁽¹⁷⁾ และติดตามระดับบิลิรูบินอย่างใกล้ชิดและให้การรักษาแบบ intensive phototherapy เพราะระดับบิลิรูบินเพิ่มขึ้นมาก
- ภาวะ direct hyperbilirubinemia ทำให้ทารกกลุ่มนี้ได้รับการสงสัยว่ามีภาวะ neonatal hepatitis หรือ biliary atresia และจำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจอัลตราซาวด์ และการตรวจ DISIDA scan⁽²⁰⁾
- ทารกที่มีภาวะนี้เมื่อติดตามต่อเนื่อง ภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรงมักจะดีขึ้นเมื่อทารกอายุ 4-6 เดือน ภาวะโลหิตจางเล็กน้อย MCV และ MCH ต่ำกว่าปกติ red cell distribution width สูงกว่าค่าปกติ ค่า reticulocyte count สูง และอาจเกิดภาวะโลหิตจางมากขึ้นจากเม็ดเลือดแดงแตกเมื่อเกิดภาวะไข้สูง และจำเป็นต้องได้รับการให้เลือด^(21, 22)
- ความผิดปกติที่พบร่วมกับภาวะนี้ได้แก่ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) หัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) เช่น atrial septal defect, patent ductus arteriosus ภาวะทางเดินปัสสาวะผิดปกติ เช่น hypospadias, neurogenic bladder และ bilateral vesicourethral reflux⁽²⁰⁾

การวินิจฉัย

- มารดาที่มีทารกในครรภ์ที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 20 ถึงอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ วัด MCA-PSV ได้มากกว่า 1.5 MOM สงสัยทารกในครรภ์อาจมีภาวะโลหิตจาง หรือทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำร่วมกับการวัด MCA-PSV มากกว่า 1.5 MOM สูติแพทย์เวชศาสตร์มารดาและทารกทำการเจาะเลือดสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) ตรวจเลือดทารกพบระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 g/dL ค่า reticulocyte count สูง ค่า mean corpuscular volume (MCV) และ mean corpuscular hemoglobin (MCH) ต่ำ และ red cell distribution width สูง เมื่อเปรียบเทียบกับค่าปกติในทารกตามอายุครรภ์ การตรวจสเมียร์เลือดพบ nucleated red cell จำนวนมาก รูปร่างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ บางครั้งอาจตรวจพบ basophilic stippling ใน nucleated red cells
- การตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินโดยวิธี capillary electrophoresis พบว่าระดับ ฮีโมโกลบินบาร์ทสูงขึ้น ดังตารางที่ 1 ควรทำการตรวจในระดับพันธุกรรมโดยวิธี PCR เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคที่จำเพาะ

การรักษา

- พิจารณาการให้เลือดสำหรับทารกในครรภ์ (intrauterine transfusion) เมื่อระดับฮีมาโตคริตของทารกในครรภ์น้อยกว่า 30%⁽⁴⁾ ทารกที่มีภาวะนี้อาจมีความจำเป็นที่ต้องได้รับเลือดระหว่างอยู่ในครรภ์ประมาณ 1-2 ครั้ง⁽⁸⁾ ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัย
- การรักษาโดยการส่องไฟ สำหรับภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดตามข้อบ่งชี้

- การให้กรดโฟลิก (folic acid)
- การให้เลือด ทารกอาจจำเป็นต้องได้รับเลือดหลังเกิดโดยเฉลี่ยประมาณไม่เกิน 1-2 ครั้ง⁽⁹⁾ หลังจากหลังอายุ 4-6 เดือนทารกอาจมีภาวะโลหิตจางเล็กน้อย ไม่ค่อยพบตับม้ามโต อาจมีภาวะโลหิตจางมากจนต้องได้รับการให้เลือดเป็นครั้งคราว เมื่อเกิดมีการติดเชื้อ⁽²¹⁾ การตั้งครภ์ หรือการสัมผัสสารอนุมูลอิสระ

Antenatal Screening and Prenatal diagnosis

- การตรวจกรองภาวะธาลัสซีเมียเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ การตรวจคัดกรองหาพาหะธาลัสซีเมียโดยดูความเปราะบางของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte one tube osmotic fragility test, OFT) และการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียดีซีไอพี (Dichlorophenol-indophenol Precipitation test, DCIP) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการตรวจเบื้องต้นสำหรับฮีโมโกลบิน อี (Hb E) การตรวจกรองทั้งสองแบบไม่สามารถตรวจกรองภาวะพาหะฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงได้
- การตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (Hb analysis) ซึ่งอาจตรวจด้วยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) หรือตรวจด้วยวิธี capillary electrophoresis การตรวจกรองพาหะฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงอาจตรวจไม่พบได้ เนื่องจากฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริงเป็นฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร และมีปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 1-2 การตรวจด้วยวิธี capillary electrophoresis มีความไวที่สูงกว่า โดยใน Homozygous Hb CS พบระดับ Hb CS $6.1 \pm 1.7\%$ ⁽²³⁾
- การตรวจวินิจฉัยในระดับพันธุกรรมโดยวิธี PCR สำหรับแอลฟา-ธาลัสซีเมีย มีราคาสูง ช่วยในการวินิจฉัยพาหะของ Hb CS และ Hb Pakse โดยแนะนำให้ตรวจในคู่เสี่ยงที่มาจากพื้นที่ที่มีความชุกของ Hb CS และ Hb Pakse สูง
- ประเทศไทยยังไม่ได้รวบรวมการคัดกรองคู่เสี่ยงสองโรคนี้อยู่ในกระบวนการระดับประเทศในการคัดกรองธาลัสซีเมีย

(คุณภาพหลักฐานประเภท D น้ำหนักคำแนะนำ II)

เอกสารอ้างอิง

1. Simmons PM, Magann EF. Immune and nonimmune hydrops fetalis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the fetus and infant. 11th ed. Elsevier Health Sciences; 2020.
2. Berger VK, Sparks TN, Jelin AC, et al. Non-immune hydrops fetalis. J Ultrasound Med. 2018;37(5):1185–1191.
3. He S, Zheng C, Meng D, Chen R, Zhang Q, Tian X, Chen S. Hb H Hydrops Fetalis Syndrome Caused by Association of the α -(SEA) Deletion and Hb Constant Spring (HBA2: c.427T > C) Mutation in a Chinese Family. Hemoglobin. 2015;39(3):216-9.
4. Luewan S, Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Fetal haemoglobin H-Constant Spring disease: a role for intrauterine management. Br J Haematol. 2020;190(4):e233-e236.
5. Tang HS, Xiong Y, Li DZ. Fetal Hemoglobin H Hydrops Fetalis: Another Three Case Reports. Hemoglobin. 2023;47(2):102-104.
6. Luewan S, Sirichotiyakul S, Charoenkwan P, Phirom K, Tongsong T. Hydrops Fetalis Associated with Fetal Hemoglobin H-Pakse Disease. Fetal Diagn Ther. 2022;49(11-12):528-35.
7. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin Constant Spring. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:827-30.
8. Komvilaisak, P, Komvilaisak, R, Jetsrisuparb, A, Wiangnon, S, Jirapradittha, J, Kiatchoosakun, P, Fucharoen, G. Fetal Anemia Causing Hydrops Fetalis From an Alpha-Globin Variant: Homozygous Hemoglobin Constant Spring. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40: 405-8.
9. Sirilert S, Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Prenatal diagnosis and management of homozygous hemoglobin constant spring disease. J Perinatol. 2019;39(7):927-33.
10. Komvilaisak, P, Jetsrisuparb, A, Fucharoen, G, Komvilaisak, R, Jirapradittha, J, Kiatchoosakun, P. Presentation of Compound Heterozygous Hemoglobin Constant Spring and Hemoglobin Pakse in Neonates. J Pediatr Hematol Oncol. 2019; 41: e413-e415.
11. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia. Hemoglobin. 1987;11:65–88.
12. Laig M, Pape M, Hundrieser J, et al. The distribution of the Hb Constant Spring gene in Southeast Asian populations. Hum Genet. 1990;84:188–90.
13. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, et al. Hemoglobin Constant Spring among Southeast Asian populations: haplotypic heterogeneities and phylogenetic analysis. PLoS One. 2015;10:e0145230.

14. Wasi P, Pootrakul S, Pootrakul P, et al. Thalassemia in Thailand. *Ann N Y Acad Sci.* 1980;344:352-63.
15. Yang X, Yan JM, Li J, et al. Hydrops fetalis associated with compound heterozygosity for Hb Zurich-Albisrieden (HBA2: C.178G > C) and the Southeast Asian (-(SEA)/) Deletion. *Hemoglobin* 2016; 40: 353–355.
16. Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, et al. Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. *Br J Haematol.* 2001;115(1):72-8.
17. Viprakasit V, Green S, Height S, Ayyub H, Higgs DR. Hb H hydrops fetalis syndrome associated with the interaction of two common determinants of alpha thalassaemia (–MED/(alpha)TSaudi(alpha)). *Br J Haematol.* 2002;117(3):759-62.
18. Singha K, Yamsri S, Chaibunruang A, Srivorakun H, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Diagnostic value of fetal hemoglobin Bart's for evaluation of fetal α -thalassaemia syndromes: application to prenatal characterization of fetal anemia caused by undiagnosed α -hemoglobinopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 10;17(1):45
19. Viprakasit V, Tanphaichitr V, Pung-amritt P, et al. Clinical phenotypes and molecular characterization of Hb H-Paksé disease. *Haematologica.* 2002;87:117–125
20. Komvilaisak, P, Jetsrisuparb, A, Fucharoen, G, Komwilaisak, R, Jirapradittha, J, Kiatchoosakun, P. Clinical Course of Homozygous Hemoglobin Constant Spring in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40: 409-412
21. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, et al. Acute haemolytic crisis in a Thai Patient with homozygous haemoglobin Constant Spring (Hb CS/CS): a case report. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24:323–328.
22. Pootrakul P, Winichagoon P, Fucharoen S, et al. Homozygous haemoglobin constant spring: a need for revision of concept. *Human genetics.* 1981;59:250–255.
23. Ramli M, Mohd Hasan N, Ramli M, Rahman Wn, Hassan M, Mohd Noor N, et al. Significance of Zone 2 Peak on Capillary Electrophoresis in the Detection of Hemoglobin Constant Spring. *Oman Med J.* 2023 May; 38(3): e507

พระยาพิชัยดา

บทที่ 17

การจัดระบบการให้บริการสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ธาลัสซีเมียเป็นโรคที่ต้องการการดูแลต่อเนื่อง สามารถประยุกต์ใช้กระบวนการดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรัง⁽¹⁾ สร้างเครือข่ายความร่วมมือขึ้นพื้นฐานในการดูแลอย่างรอบด้าน บนพื้นฐานการคัดกรอง ตรวจวินิจฉัย ดูแลรักษา ให้คำแนะนำที่ถูกต้องตามหลักวิชาการ การส่งเสริมสุขภาพทั้งกายและจิตใจ การป้องกันหรือลดการเกิดผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดรายใหม่ การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน บนพื้นฐานของความทัดเทียมในการเข้าถึงบริการซึ่งจัดโดยทีมสหวิชาชีพ มุ่งเน้นให้ชุมชนและประชาชนมีส่วนร่วม เพื่อให้ผู้ป่วยและผู้ปกครองมีความสุข สามารถดำรงชีวิตบนพื้นฐานความพอเพียงอย่างมีเหตุผล และมีคุณภาพชีวิตที่ดีอยู่ในสังคม เป็นเหตุให้สถานบริการระดับต่าง ๆ มีบทบาทหน้าที่ที่เหมาะสมตามระดับของทรัพยากรของระดับสถานบริการ เพื่อพัฒนาไปสู่กระบวนการดูแลผู้ป่วยร่วมกัน⁽²⁾

ตารางที่ 1 บทบาทของหน่วยบริการและบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ระดับบริการ ⁽³⁾	บทบาท	ประเภทบุคลากรหลัก
หน่วยบริการปฐมภูมิ - ศูนย์สุขภาพชุมชนเมือง (ศสม.) - โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล	- ป้องกันหรือลดการเกิดผู้ป่วยชนิดพึ่งพาเลือดรายใหม่ ให้บริการคัดกรองค้นหาผู้ที่เป็นพาหะหรือผู้ป่วยรายใหม่ และให้การรักษเบื้องต้น เช่น การให้ยาโพลีรับประทาน - ให้องค์ความรู้ด้านสุขภาพแก่ประชาชน (อาหาร การออกกำลังกาย อารมณ์ งดบุหรี่ เหล้าหรือสารเสพติด) - ให้ความรู้เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและดูแลตนเองแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียและบุคคลในครอบครัว - ติดตามเยี่ยมบ้านเพื่อให้สุศึกษา กระตุ้นการปฏิบัติตัวตามคำแนะนำ การรับประทานยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ และให้ไปรับบริการอย่างต่อเนื่อง	แพทย์ (ถ้ามี) พยาบาลเวชปฏิบัติ เจ้าหน้าที่สาธารณสุข
หน่วยบริการทุติยภูมิ - โรงพยาบาลชุมชน (รพช.) แม่ข่าย (M2) - รพช. ขนาดใหญ่ (F1) - รพช. ขนาดกลาง (F2) - รพช. ขนาดเล็ก (F3) - รพช. สร้างใหม่	- ป้องกันหรือลดการเกิดผู้ป่วยชนิดพึ่งพาเลือดรายใหม่ - ให้บริการคัดกรองค้นหาพาหะหรือผู้ป่วย วินิจฉัยโรคหรือภาวะแทรกซ้อน และให้การรักษที่ซับซ้อนกว่าระดับปฐมภูมิ เช่น การให้เลือด - ให้องค์ความรู้ด้านสุขภาพแก่ประชาชน - ให้ความรู้เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและดูแลตนเองแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคแทรกซ้อนและบุคคลในครอบครัว - ติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน เน้นทักษะการดูแลตนเองและไปรับบริการอย่างต่อเนื่อง	แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ (ถ้ามี) กุมารแพทย์ (ถ้ามี) เภสัชกร พยาบาล นักสุศึกษา

หน่วยบริการตติยภูมิ - โรงพยาบาลศูนย์ (A) - โรงพยาบาลทั่วไป (รพท.) (S) - รพท. ขนาดเล็ก (M1)	- เช่นเดียวกับหน่วยบริการทุติยภูมิ แต่ให้การรักษามีความซับซ้อนกว่าระดับทุติยภูมิ เช่น การให้ยาขับเหล็ก - ให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรมแก่คู่เสี่ยง ให้บริการการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด แจ้งผลการตรวจและให้คำแนะนำ (โรงพยาบาลศูนย์) - พัฒนาคุณภาพงานบริการผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และการเยี่ยมบ้าน ตลอดจนการจัดเครือข่ายบริการที่มีส่วนร่วมทุกภาคส่วน - เป็นที่ปรึกษา ช่วยเหลือ สนับสนุนการจัดตั้งและพัฒนาชมรมผู้ป่วยธาลัสซีเมียแก่โรงพยาบาลระดับรอง	อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ สูติแพทย์ อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ โรคโลหิตวิทยา (ถ้ามี) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอื่น เช่น อายุรแพทย์-โรคหัวใจ สูติแพทย์เวชศาสตร์มารดา และทารก ศัลยแพทย์ (ถ้ามี) เภสัชกร พยาบาล นักสุขศึกษา
--	---	---

แนวทางในการบันทึกเวชระเบียน⁽⁴⁾ มีความสำคัญมากเพื่อเป็นฐานข้อมูลในการควบคุมและ ป้องกันโรคประกอบด้วย

- ข้อมูลผู้ป่วย (demographic data) ได้แก่ การวินิจฉัย วันเดือนปีเกิด เลข บัตรประจำตัวประชาชน (13 หลัก) น้ำหนัก ส่วนสูง พงศาวลี (pedigree) ของผู้ป่วยและญาติ
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกวินิจฉัย
 - Serial CBC เพื่อให้ทราบ baseline Hb level
 - Hemoglobin typing และผลการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ (ถ้ามี) ของผู้ป่วยและครอบครัว
 - Blood group (ABO, Rh (D)) และควรตรวจ minor blood groups (C, c, E, e, Le^a, Le^b, M33).
- การติดตามผู้ป่วยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - บันทึก น้ำหนักและความเข้มข้นของเลือด (Hb หรือ Hct) ปริมาณและชนิดของเลือดที่ได้รับทุกครั้งที่มาตรวจ
 - บันทึกส่วนสูง ตรวจ liver function test (AST, ALT), serum ferritin ทุก 3 – 6 เดือน
 - ตรวจ HIV antibody, hepatitis profile (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV) ทุก 6 เดือน-1ปี
 - ตรวจติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูงไตเสื่อมในปอดสูง เป็นระยะ
 - ทบทวนเวชระเบียน แผนการรักษาและให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม

ขอบเขตการบริการและการส่งต่อ

หน่วยบริการปฐมภูมิ

มีการตรวจ CBC เพื่อสืบค้นหาภาวะโลหิตจางที่พบบ่อย คือ ภาวะพร่องธาตุเหล็ก, โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย การคัดกรองด้วย CBC เช่นนี้จะไม่สามารถค้นหาภาวะโลหิตจางธาลัสซีเมียแฝง มีระบบที่จะเจาะเลือด และนำส่งเลือดไปตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการ (ภาครัฐหรือภาคเอกชน) เพื่อวินิจฉัยพาหะหรือโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย พึงมียาบำรุงเลือดโพลีสำหรับ รักษาผู้ที่มีโลหิตจาง สามารถให้การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่พบบ่อยและอาการไม่รุนแรง ได้แก่ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด Hb H, Hb H/Constant Spring และ β thalassemia/Hb E ที่ไม่พึงพาเลือด ด้านการควบคุม

ป้องกัน มีการสร้างระบบค้นหา ส่งตัวและติดตามผู้ป่วยในเขตบริการอย่างต่อเนื่อง มีบุคลากร แพนพับ สมุดประจำตัวผู้ป่วย (ดูในภาคผนวก) และเอกสารในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว

หน่วยบริการทุติยภูมิ

สามารถให้เลือดและดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนได้ตามข้อบ่งชี้ของการให้เลือด เมื่อมีผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียหรือมีญาติที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย สามารถตรวจ CBC (ดู morphology ส่ง inclusion body และอื่นๆ) Hb typing หรือส่งต่อผู้ป่วยหรือเลือดไปตรวจวินิจฉัยที่โรงพยาบาลทั่วไปหรือโรงพยาบาลศูนย์ และหากตรวจพบว่าผู้ป่วยมี gall stone พิจารณาส่งต่อโรงพยาบาลทั่วไป/โรงพยาบาลศูนย์

หน่วยบริการตติยภูมิ

มีศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะแทรกซ้อน การบริการการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก อาจเพิ่มศักยภาพในการควบคุมป้องกัน ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ด้านห้องปฏิบัติการ อาจมีศักยภาพในการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ มีกุมารแพทย์ อายุรแพทย์ สูตินรีแพทย์เพื่อรับปรึกษาผู้ป่วยและให้บริการเพื่อการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด มีการฝึกอบรมบุคลากรเพื่อให้การบริการผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ทำการวิจัยเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ด้านโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและพัฒนาระบบบริการ

ตารางที่ 2 ขอบเขตการบริการและการส่งต่อ⁽⁵⁾

	การวินิจฉัย	การรักษา	การควบคุมป้องกัน
หน่วยบริการปฐมภูมิ	CBC ตรวจภาวะโลหิตจาง, เจาะเลือดส่งวินิจฉัย	ยาโฟลิก ให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว การให้เลือด	สร้างระบบค้นหา ส่งตัวและติดตามผู้ป่วย
หน่วยบริการทุติยภูมิ	CBC, Hb typing Ultrasound abdomen	การให้เลือด ยาโฟลิก ให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว	สร้างระบบค้นหา ส่งตัวและติดตามผู้ป่วย
หน่วยบริการตติยภูมิ	เช่นเดียวกับหน่วยบริการทุติยภูมิ และ/หรือ การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ และ/หรือการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ ฝึกอบรมบุคลากร ทำวิจัยและพัฒนาระบบการบริการ	การให้เลือด การรักษาภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะเหล็กเกิน ฯลฯ ยาโฟลิก การบริการการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว ฝึกอบรมบุคลากร ทำวิจัยและพัฒนาระบบการบริการ	สร้างระบบค้นหา ส่งตัวและติดตามผู้ป่วย ฝึกอบรมบุคลากร ทำวิจัยและพัฒนาระบบการบริการ

เอกสารอ้างอิง

1. Wagner EH. Chronic Disease Management: What will it take to improve care for chronic illness? Effective clinical practice 1998; 1: 2-4.
2. Kadu MK and Stolee P. Facilitators and barriers of implementing the chronic care model in primary care: a systematic review. BMC Family Practice. 2015; 16:12.
3. คณะทำงานขับเคลื่อนและปฏิรูปด้านระบบบริการ. แนวทางการดำเนินงาน Primary Care Cluster สำหรับหน่วยบริการ http://bps.moph.go.th/new_bps สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. มิถุนายน 2559
4. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. มุลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยพิมพ์ที่ พี เอ ลีฟวิ่ง จำกัด. 2557:81-84.
5. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเวชปฏิบัติทั่วไป. สำนักวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ที่ สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์. 2560: 8-16.