



Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology

DARINTR SOSOTHIKUL, MD Editor



Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology



DARINTR SOSOTHIKUL, MD
Editor



Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology



DARINTR SOSOTHIKUL, MD
Editor



ชื่อหนังสือ

Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology

ISBN 978-616-407-657-0

บรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดารินทร์ ซอไสตติกุล

จัดทำโดย

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ครั้งที่ 1

พ.ศ. 2564 จำนวน 1,500 เล่ม

พิมพ์ที่

บริษัท ทีเอสอินเตอร์พริ้นท์ จำกัด

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

ดารินทร์ ซอไสตติกุล.

Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology. -- กรุงเทพฯ : ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2564.

292 หน้า.

1. กุมารเวชศาสตร์ฉุกเฉิน. 2. โลหิตวิทยา. 3. เนื้องอกในเด็ก. I. ชื่อเรื่อง.

618.92

ISBN 978-616-407-657-0

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537



ราคา 399 บาท

รายได้จากการจำหน่ายหนังสือทั้งหมดมอบให้กองทุนโรคเลือดและมะเร็งเด็ก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ออกแบบปกโดย นายเอกวัฒน์ สุวันทโรจน์

คำนำ

หนังสือ “Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology” เป็นหนังสืออีกเล่มที่ทรงคุณค่า กลั่นมาจากประสบการณ์การสอนและการตรวจรักษาโรคโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ของคณาจารย์โลหิตวิทยาและมะเร็ง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยจะเน้นถึงการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กในภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาและมะเร็ง ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญและจำเป็นต้องรีบดำเนินการอย่างรวดเร็วและทันท่วงที เหมาะกับนักศึกษา แพทย์ แพทย์ทั่วไป แพทย์ประจำบ้าน กุมารแพทย์ กุมารแพทย์สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ในการนำไปใช้เป็นแนวทางในการประเมินอาการของผู้ป่วย การวินิจฉัย และการให้การรักษาเบื้องต้นสำหรับดูแลผู้ป่วยโดยเฉพาะในหน่วยบริการระดับปฐมภูมิ อันจะช่วยลดความรุนแรงของโรค ระยะเวลาในการรักษา ตลอดจนทำให้การส่งต่อผู้ป่วย เข้ามารับบริการระดับตติยภูมิเป็นไปด้วยความราบรื่น ปลอดภัย ส่งให้ผลลัพธ์การรักษากลับผู้ป่วยเป็นไปด้วยดี อันเป็นเจตนารมณ์สูงสุดของคณะผู้นิพนธ์

หวังเป็นอย่างยิ่งว่า ข้อมูลความรู้จากหนังสือเล่มนี้จะช่วยพัฒนาและก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดารินทร์ ขอสโสตถิกุล

บรรณาธิการ

คำนิยม

หนังสือ “Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology” เล่มนี้รวบรวมจากความรู้และประสบการณ์การทำงานของคุณอาจารย์สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเน้นภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็กที่เป็นปัญหาพบได้บ่อย ประกอบด้วยคำแนะนำในการประเมินผู้ป่วยเบื้องต้น เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยและให้การรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนก่อนการส่งผู้ป่วยมารักษาต่อในหน่วยบริการระดับตติยภูมิต่อไป

ผมมั่นใจว่า หนังสือเล่มนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์แก่บุคลากรทางการแพทย์ทุกระดับ เพื่อการเรียนรู้ การใช้ประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยฉุกเฉินเบื้องต้นอย่างถูกต้อง สมควรมีไว้เป็นหนังสืออ้างอิงทางวิชาการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ปัญญา เสกสรรค์

ประธานคณะกรรมการฝึกอบรมและสอบ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

อาจารย์พิเศษจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



คำนิยม

ภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาและโรคมะเร็งในเด็ก เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้ไม่น้อยในเวชปฏิบัติทั่วไป การให้การดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมอย่างทันท่วงที่มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ ดังนั้น กุมารแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเด็กจึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นอย่างดี เพื่อที่จะได้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

หนังสือ “Emergencies in Pediatric Hematology and Oncology” เล่มนี้ ได้ถูกเรียบเรียงขึ้นโดยคณะกุมารแพทย์เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยาและมะเร็งที่มีความรู้และประสบการณ์สูงเกี่ยวกับเรื่องนี้ นับเป็นหนังสือที่มีคุณค่าอย่างยิ่ง ทั้งด้านวิชาการ และการประยุกต์ความรู้ ตลอดจนประสบการณ์ซึ่งคณะผู้นิพนธ์ได้สั่งสมมาเป็นเวลานาน ซึ่งผู้ปฏิบัติงานด้านนี้และผู้ที่เกี่ยวข้องสามารถใช้เป็นแหล่งศึกษาอ้างอิง และนำไปใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาเด็กที่มีภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาและมะเร็งได้เป็นอย่างดี

สุดท้ายนี้ ดิฉันขอชื่นชมในความตั้งใจ ความวิริยะอุตสาหะของคณะผู้นิพนธ์หนังสือที่ได้จัดทำหนังสือเล่มนี้ได้สำเร็จ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะก่อให้เกิดคุณประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนาองค์ความรู้เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ต่อไป สมดังเจตนารมณ์ของคณะผู้นิพนธ์

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชาดา ศรีทิพย์วรรณ

หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นิพนธ์

ดารินทร์ ซอโสตถิกุล

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

Certificate in Pediatric Haemostasis and Thrombosis,

Wayne State University School of Medicine, Michigan, U.S.A

รองศาสตราจารย์ หัวหน้าสาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิติ เตชะวิจิตร

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

Certificate of Pediatric Sarcoma, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุภานัน เลาสุริโยธิน

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

Certificate in Marrow Failure and Myelodysplasia,

The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

อาจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นิพนธ์

ชัชฌา ชำย่ม่าน

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

อาจารย์ ศูนย์ชีวภินบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาจารย์พิเศษ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กาญจน์หทัย เชียงทอง

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

Certificate of Pediatric Bone Marrow Transplant and Cellular Therapy,

The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

อาจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หรรษมน โพธิ์ผ่าน

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

อาจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นิพนธ์

พัชรนภา จงอัจฉริยกุล

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

นายแพทย์เชี่ยวชาญ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

เบญจมาศ ตันหยง

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

แพทย์ประจำ โรงพยาบาลสมิติเวช ชลบุรี

ภูมินทร์ ฉวีพิศาล

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

นายแพทย์โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

อรุณทัย รักมโนธรรม

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชลธิศ ศรีชุมพวง

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

- บทที่ 1 การรักษาภาวะโลหิตจางรุนแรง _____ 1
(Management in Severe Anemia)
สุภานัน เลหาสุรโยธิน
- บทที่ 2 การรักษาภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย _____ 15
(Management of Complication in Thalassemia)
สุภานัน เลหาสุรโยธิน
- บทที่ 3 การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน _____ 32
(Management of Bleeding in Immune Thrombocytopenia)
ชลธิศ ศรีชุมพวง
ดารินทร์ ซอโสติกุล
- บทที่ 4 การรักษาเมื่อมีภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย _____ 55
(Emergency Management of Acute Bleeding in Children with Hemophilia)
เบญจมาศ ตันทยง
ดารินทร์ ซอโสติกุล
- บทที่ 5 การรักษาภาวะเลือดออกในโรคปัจจัยการแข็งตัวของเลือดผิดปกติแต่กำเนิดที่พบน้อย _____ 78
(Management of Bleeding in Congenital Rare Bleeding Disorders)
อรุโณทัย รักมโนธรรม
ดารินทร์ ซอโสติกุล

สารบัญ

- บทที่ 6 การรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรควอนวิลเล็แบรนต์ _____ 93
(Management of Bleeding in von Willebrand Disease)
เบญจมาศ ตันหยง
ดารินทร์ ซอโสติกุล
- บทที่ 7 การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในเด็ก _____ 124
(Management of Venous Thromboembolism)
พัชรนภา จงอัจฉริยกุล
ดารินทร์ ซอโสติกุล
- บทที่ 8 ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน:
ภาวะแทรกซ้อนที่จำเพาะต่อยาเคมีบำบัด _____ 138
(Treatment-related Complications of Acute Leukemia: Side Effects of Chemotherapy)
หรรษมน โพธิ์ผ่าน
- บทที่ 9 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน:
ภาวะแทรกซ้อนจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ _____ 154
(Treatment-related Complications of Acute Leukemia: Neutropenic Complications)
หรรษมน โพธิ์ผ่าน
- บทที่ 10 การรักษาภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโตฟิลต่ำ _____ 164
(Management of Febrile Neutropenia)
กาญจน์หทัย เชียงทอง

สารบัญ

- บทที่ 11 การรักษาภาวะ Hyperleukocytosis and Leukostasis _____ 169
(Management of Hyperleukocytosis and Leukostasis)
ปิติ เตชะวิจิตร
- บทที่ 12 การรักษากลุ่มอาการที่เกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็ง _____ 177
(Management of Tumor Lysis Syndrome)
ปิติ เตชะวิจิตร
- บทที่ 13 การรักษาภาวะ Hemophagocytic Lymphohistiocytosis _____ 185
(Acute Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis)
ภูมินทร์ ฉวีพิศาล
ดารินทร์ ซอโสตถิกุล
- บทที่ 14 ก้อนเนื้ออกในทรวงอกส่วนหน้าและภาวะอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ _____ 203
(Anterior Mediastinal Mass and Superior Vena Cava Syndrome)
ปิติ เตชะวิจิตร
- บทที่ 15 การรักษาภาวะกดทับไขสันหลังและรากประสาทส่วน Cauda Equina _____ 216
(Management of Spinal Cord Compression and Cauda Equina Syndrome)
ปิติ เตชะวิจิตร
- บทที่ 16 ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต _____ 224
(Management of Transplantation Complications)
กาญจนา หทัย เชียงทอง

สารบัญ

บทที่ 17	ส่วนประกอบของเลือดและปฏิกิริยาจากการรับเลือด	248
	(Blood Components and Transfusion Reactions)	
	<i>หรรษมน โพธิ์ผ่าน</i>	
บทที่ 18	การดูแลจัดการภาวะฉุกเฉินสำหรับผู้ป่วยเด็กในระยะใกล้เสียชีวิต	270
	(Medical Management in Palliative Emergencies during End-of-Life)	
	<i>ชูษณา ข่ายม่าน</i>	
Index		281



1

การรักษาภาวะโลหิตจางรุนแรง Management in Severe Anemia

สุภานัน เลหาสุโยธิน

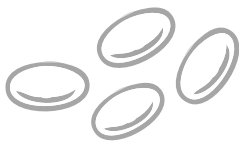
ภาวะโลหิตจาง (Anemia) เป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ เมื่อพบผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง ควรให้ความสำคัญในการหาสาเหตุของภาวะโลหิตจาง โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อช่วยในการแยกโรคและยืนยันการวินิจฉัย รวมถึงการให้การรักษาเบื้องต้น เพื่อลดความรุนแรงและให้การรักษาที่เฉพาะเจาะจงกับโรคหรือภาวะนั้นๆ

ภาวะโลหิตจาง คือ ภาวะที่มีปริมาณเม็ดเลือดแดงลดลง (reduced red cell mass) มีระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin; Hb) หรือความเข้มข้นของเลือด (hematocrit; Hct) ลดลงต่ำกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (-2SD) ของค่าเฉลี่ยตามช่วงอายุและเพศ

ภาวะโลหิตจางก่อให้เกิดผลกระทบต่อร่างกายหลายประการ เพราะเม็ดเลือดแดงมีหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจน และปล่อยออกซิเจนแก่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย อาการและอาการแสดงพบได้แตกต่างกันตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางสามารถแบ่งตามความรุนแรงได้ดังนี้

- ภาวะโลหิตจางเล็กน้อย (mild anemia) ระดับ Hb 9.5–12 กรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ แต่ตรวจพบโดยบังเอิญ หรือจากการตรวจเลือด
- ภาวะโลหิตจางปานกลาง (moderate anemia) ระดับ Hb 7-9.5 กรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยบางรายจะเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย
- ภาวะโลหิตจางรุนแรง (severe anemia) ระดับ Hb น้อยกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติ เนื่องจากมีภาวะซีดมาก ได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย หน้ามืด เวียนศีรษะ ไม่มีสมาธิ เบื่ออาหาร ใจสั่น ส่วนอาการแสดง

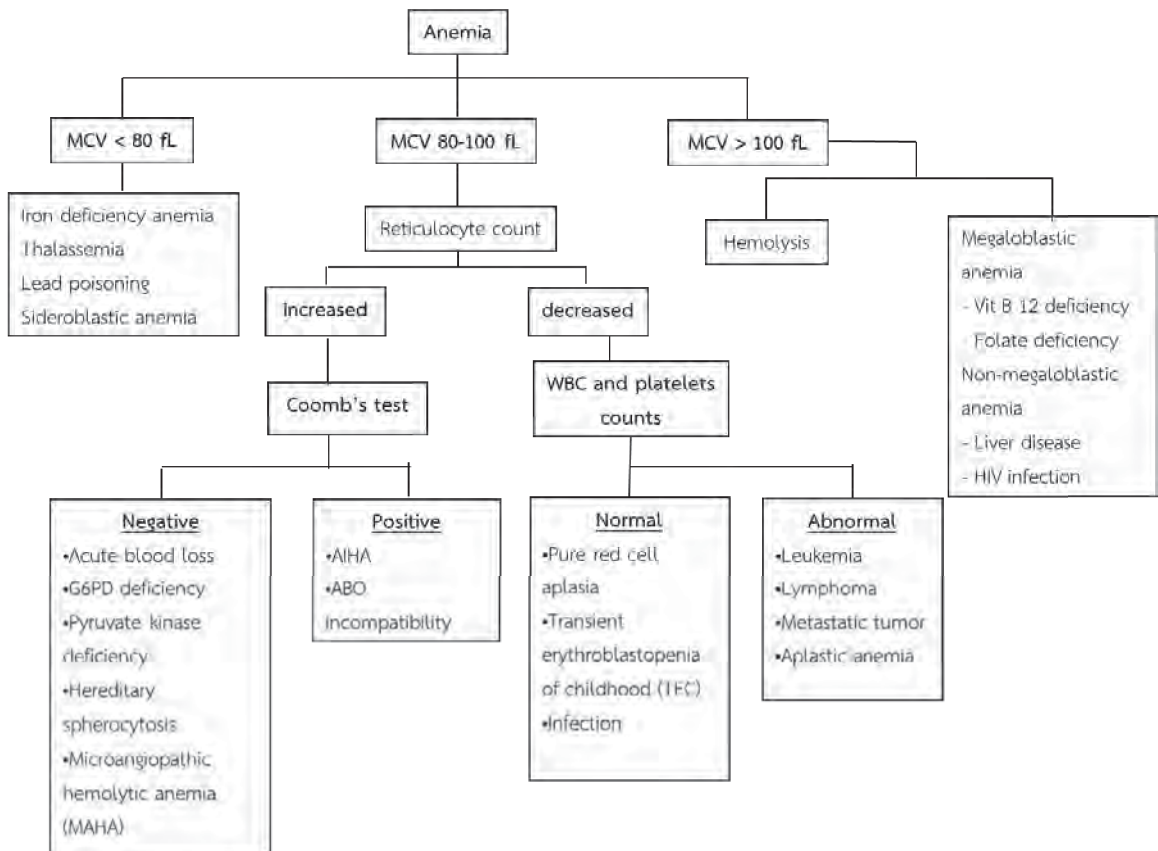


จากการตรวจร่างกาย พบว่า มีซีดมากตามผิวหนังและเยื่อต่างๆ (pallor of skin & mucous membrane) หายใจสั้น (shortness of breath) หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) pulse pressure กว้างขึ้น ฟังเสียงหัวใจพบ systolic ejection murmur หน้ามืดเมื่อเปลี่ยนท่า (postural hypotension) แขนขาบวม (peripheral edema) และในบางรายอาจมีเลือดออกที่จอประสาทตา (retinal hemorrhage)

ผู้ที่มีภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน (acute anemia) เช่น การเสียเลือดมาก หรือภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (acute hemolysis) จะมีอาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางชัดเจน แต่ในรายที่มีภาวะโลหิตจางแบบเรื้อรัง (chronic anemia) สามารถทนต่อภาวะโลหิตจางได้จนระดับ Hb น้อยกว่า 6 กรัม/เดซิลิตร จึงจะเกิดอาการของภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจาง สามารถแบ่งตามสาเหตุเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ ความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดแดง (poor red cell production) ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายเพิ่มขึ้น (increased red cell destruction) และการเสียเลือด (blood loss) ดังตารางที่ 1 ซึ่งสาเหตุทั้งหมดนี้สามารถทำให้เกิดภาวะโลหิตจางรุนแรง และมีแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคดังแผนภูมิที่ 1

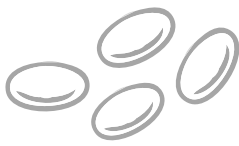
แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะโลหิตจาง





ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะโลหิตจาง^{1,2}

<p>การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อย (poor red cell production)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - สารอาหารในการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่พอ (deficiency) เช่น การขาดธาตุเหล็ก วิตามินบี 12 และโฟลิก - การกดการสร้างของไขกระดูก (suppression/inhibition of bone marrow) เช่น การติดเชื้อ ยาบางชนิด aplastic anemia และ anemia of chronic disease - เซลล์ผิดปกติกระจายในไขกระดูก (bone marrow infiltration) เช่น acute leukemia neuroblastoma. และ osteopetrosis
<p>ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายเพิ่มขึ้น (increased red cell destruction)</p>
<p>จากความผิดปกติภายในเม็ดเลือดแดง (Intracorpuseular red blood cell defects)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง (Membrane defects) เช่น hereditary spherocytosis, elliptocytosis - ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (Hemoglobinopathies) เช่น sickle cell disease, thalassemia, unstable hemoglobin - ความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (Enzyme deficiencies) เช่น G6PD or pyruvate kinase deficiencies
<p>จากความผิดปกติภายนอกเม็ดเลือดแดง (Extracorpuseular red blood cell defects)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auto-immune hemolytic anemia (AIHA) Warm-reactive Cold-reactive (paroxysmal cold hemoglobinuria or cold agglutinin disease) - โรคตับ เช่น cirrhosis, hypersplenism, acquired disorders of the red cell membrane - ยา และ oxidative agents ต่างๆ เช่น dapsone, nitrites, aniline dyes - Microangiopathies Hemolytic-uremic syndrome (HUS) Disseminated intravascular coagulation (DIC) Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) Artificial heart valves Kasabach-Merritt phenomena - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) - Wilson disease



ในบทนี้ จะกล่าวถึงภาวะโลหิตจางรุนแรงที่พบบ่อยในเด็กเพียงบางโรค ได้แก่ ภาวะขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายจาก autoimmune hemolytic anemia (AIHA), Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency anemia และ aplastic crisis in hemolytic anemia

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency anemia)

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศกำลังพัฒนารวมถึงประเทศไทย โดยมักพบในเด็กก่อนวัยเรียนอายุระหว่าง 6 เดือน ถึง 2 ปี ซึ่งอาจมีภาวะโลหิตจางรุนแรงได้ แต่ภาวะโลหิตจางในวัยนี้มักเป็นแบบเรื้อรัง ดังนั้นผู้ป่วยมักไม่มีอาการ

ธาตุเหล็กเป็นสารที่มีความสำคัญของร่างกาย เป็นส่วนประกอบสำคัญของฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ที่จะนำไปสร้างเม็ดเลือดแดง เมื่อผู้ป่วยมีภาวะขาดธาตุเหล็กจะทำให้เกิดผลตามมาหลายประการ นอกจากภาวะโลหิตจางยังมีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติทำให้ติดเชื้อง่ายขึ้น ผิวหนังและเยื่อบุผิวหนังไม่แข็งแรง หรือการเจริญเติบโตล่าช้า (failure to thrive) และมีความผิดปกติของระบบประสาทและการรับรู้ (neurocognitive impairment) ในระยะยาวซึ่งบางส่วนไม่สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้

ภาวะโลหิตจางจากภาวะขาดธาตุเหล็ก เกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังนี้³

1. การรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กไม่เพียงพอ (poor intake) รับประทานอาหารไม่เหมาะสมตามวัย
2. ภาวะการดูดซึมธาตุเหล็กลดลง (poor absorption) เช่น การผ่าตัดกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนต้นออก (gastrectomy and duodenectomy) ภาวะลำไส้สั้น (short bowel syndrome) โรค inflammatory bowel disease หรือการได้รับยาต่างๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมธาตุเหล็ก เช่น ยาลดกรด ยา proton pump inhibitor
3. ภาวะความต้องการธาตุเหล็กมากขึ้น เช่น เด็กวัยทารก เด็กกำลังโต หญิงตั้งครรภ์ และหญิงที่ให้นมบุตร
4. การเสียเลือดเรื้อรัง เช่น แผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) การติดเชื้อพยาธิในทางเดินอาหาร (hookworm infestation) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) ภาวะประจำเดือนมามาก (heavy menstruation) ภาวะ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) เป็นต้น
5. สาเหตุทางพันธุกรรม เช่น Iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA)

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะขึ้นกับความรุนแรงและความเรื้อรังของภาวะโลหิตจางนั้น ในรายที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง จะมีอาการและอาการแสดง ดังนี้⁴ ซีด (pallor) อ่อนเพลีย (fatigue) เสียงอื้อในหู (tinnitus) ใจสั่น (palpitation) เหนื่อยง่ายเมื่อต้องทำกิจกรรม (dyspnea on exertion) ใจเต้นเร็ว (tachycardia) มี hemic murmur พบ pulse pressure กว้าง กลืนลำบาก (dysphagia) อาการชอบรับประทาน



ของแปลกๆ (pica) ในผู้ที่มีภาวะซีดเรื้อรัง อาจพบเล็บเป็นรูปช้อน (koilonychia) ปากนกกระจอก (cheilosis) มุมปากเปื่อย (angular stomatosis) ลิ้นเกลี้ยง (glossitis) การรับรสผิดปกติ (taste disturbance) และ esophageal webs ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัย⁵

1. **Complete blood count (CBC)** จะพบภาวะซีด mean corpuscular volume (MCV) ต่ำกว่า 80 fl, mean corpuscular hemoglobin ต่ำกว่า 27 pg และ mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) ต่ำกว่า 32 กรัม/เดซิลิตร จำนวนเกล็ดเลือดอาจสูงกว่าปกติได้ การตรวจสเมียร์เลือดจะพบ hypochromic และ microcytic red cell, anisocytosis และ poikilocytosis เล็กน้อย อาจพบเม็ดเลือดแดงลักษณะเรียวยาว เรียกว่า pencil cell ได้

2. **Reticulocyte count** เป็นค่าที่บ่งบอกถึงความสามารถในการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน พบว่ามีค่าต่ำกว่าร้อยละ 1

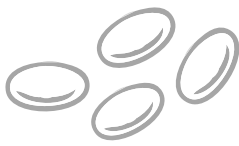
3. **Serum ferritin (SF)** เป็นการตรวจธาตุเหล็กที่สะสมอยู่ในร่างกาย โดย SF ต่ำกว่า 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก แต่หากใช้ค่า SF ต่ำกว่า 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะทำให้การตรวจนี้มีความเฉพาะเจาะจงและไวสูงในการวินิจฉัย⁶ สำหรับค่า SF นั้นเป็น acute phase reactance จะมีค่าสูงขึ้นเมื่อมีการอักเสบหรือการติดเชื้อร่วมด้วย จึงจำเป็นต้องใช้ค่า CRP มาช่วยในการประเมินภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในกรณีที่มีการอักเสบหรือติดเชื้อ⁷

4. **Transferrin saturation (TS)** เป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยค่า serum iron (SI) หารด้วย total iron binding capacity (TIBC) แล้วคูณด้วย 100 ค่าที่ได้จะออกมาเป็นร้อยละ โดยค่า TS ต่ำกว่า 16 ในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ค่านี้มีความจำเพาะและความไวสูง ไม่ผันแปรตามการอักเสบหรือติดเชื้อ

นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นแล้ว ยังมีการใช้ therapeutic trial⁵ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โดยให้ธาตุเหล็กขนาด 4-6 มก./กก./วัน รับประทานเป็นเวลา 1 เดือน แล้วติดตามดูการตอบสนองต่อการรักษา ถ้าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 1-2 กรัม/เดซิลิตร ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จึงเหมาะสมกับสถานพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการได้

การรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ทำได้โดย

1. การให้ธาตุเหล็กชนิดกิน ferrous sulfate (FeSO_4) หรือ ferrous gluconate ขนาด 4-6 มก./กก./วัน ของ elemental iron แบ่งให้วันละ 1-3 ครั้ง แล้วตรวจระดับฮีโมโกลบินที่ 1 เดือน และให้ธาตุเหล็กไปจนฮีโมโกลบินขึ้นเป็นปกติแล้วให้ต่อไปอีก 8 สัปดาห์⁸ เพื่อให้มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย นอกจากนั้น ยังจำเป็นต้องหาสาเหตุรักษา ให้คำแนะนำเรื่องอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงและโภชนาการที่เหมาะสมตามวัย



2. กรณีที่มีอาการของภาวะซีดรุนแรงมาก เช่น ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 3-4 กรัม/เดซิลิตร หรือมีอาการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ (vital sign instability) จนเริ่มมีอาการหัวใจวาย ควรให้การรักษาโดยการให้เลือด โดยให้ครั้งละ 5 มล./กก./ครั้ง ซ้ำๆ ร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะ ฝักระวังอันตรายจาก pulmonary edema นอกจากนี้ หลังการให้เลือด ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาธาตุเหล็กชนิดกินต่อไป

3. ยาธาตุเหล็กชนิดฉีด ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการดูดซึมธาตุเหล็ก ไม่สามารถรับประทานยาได้ และโรค IRIDA การให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีด ต้องระวังการแพ้รุนแรงแบบ anaphylaxis

ภาวะโลหิตจางจากกลไกทางภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (Autoimmune hemolytic anemia; AIHA)

AIHA เป็นภาวะ hemolytic anemia ชนิดหนึ่งที่เกิดจากร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงของตัวเอง ก่อให้เกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดง เมื่อทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า Direct coombs' test ให้ผลบวก โดยพบเป็นอิมูโนโกลบูลินชนิด IgG หรือ IgM และ/หรือกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ชนิด C3b บนผิวของเม็ดเลือดแดง และต้องไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดการทำลายของเม็ดเลือดแดง⁹

ชนิดของ AIHA สามารถแบ่งตามคุณสมบัติของ autoantibody คือ แบ่งตามอุณหภูมิที่แอนติบอดีจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดี โดยแบ่งออกเป็น 3 ชนิด¹⁰ ได้แก่

1. Warm-reactive hemolytic anemia

เป็น AIHA ชนิดที่ autoantibodies จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ส่วนใหญ่แอนติบอดีที่ตรวจพบบนผิวเม็ดเลือดแดงเป็นอิมูโนโกลบูลินชนิด IgG ซึ่งเมื่อเกิด antigen-antibody complex บนผิวเม็ดเลือดแดง บริเวณ Fc portion ของ IgG ก็จะไปจับกับ Fc receptor ของเม็ดเลือดขาวชนิด macrophage ในระบบ reticuloendothelial (RE) โดยเฉพาะที่ม้าม ทำให้เกิด phagocytosis เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างเป็น spherocyte ซึ่งกลไกนี้จัดเป็นกระบวนการ extravascular hemolysis นอกจากนี้ อาจพบแอนติบอดีชนิด IgM หรือ IgA ซึ่งจะกระตุ้นผ่าน complement system ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (intravascular hemolysis) AIHA ชนิดนี้พบได้บ่อย ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่^{11,12}

2. Cold-reactive hemolytic anemia หรือ Cold agglutinin disease (CAD)

เป็น AIHA ชนิดที่ autoantibody จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงได้ดีที่อุณหภูมิต่ำกว่า 37 องศาเซลเซียส ซึ่งอุณหภูมิที่จะจับกันได้ดีที่สุด คือ 4 องศาเซลเซียส แอนติบอดีเป็นอิมูโนโกลบูลินชนิด IgM มีคุณสมบัติทำให้เม็ดเลือดแดงจับกันเป็นกลุ่ม (agglutinate) ที่อุณหภูมิต่ำ เรียกว่า cold agglutinin และยังเป็น IgM ที่มีความจำเพาะต่อ I/i antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงซึ่งจะไปกระตุ้น complement system ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกแบบ intravascular



hemolysis ภาวะนี้พบได้บ่อยในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก ผู้ป่วยเด็กมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ mycoplasma และไวรัส บางชนิด เช่น CMV, EBV แต่ในผู้ใหญ่มักสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune disease) ภาวะที่มี lymphoproliferative (lymphoproliferative disorder) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ผู้ป่วย มักไม่ได้มีภาวะซีดมากจนต้องได้รับเลือด

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

ภาวะนี้พบได้น้อยมาก โดยพบในเด็กเท่านั้น อาจเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัสต่างๆ PCH เป็น AIHA ที่มี autoantibody ชื่อ Donath-Landsteiner antibody เป็นอิมมูโนโกลบูลินชนิด IgG ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจน ของหมู่เลือด P บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยจะจับกับแอนติเจนที่อุณหภูมิต่ำ และยังสามารถกระตุ้น complement ได้ดี และจับได้ดีมากขึ้นเมื่อเม็ดเลือดอยู่ในบริเวณที่มีอุณหภูมิสูงกว่า เช่น peripheral vascular system เกิด เม็ดเลือดแดงแตกในกระแสเลือด (intravascular hemolysis)

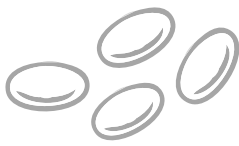
ผู้ป่วยที่มีภาวะ AIHA จะมีอาการซีดลงอย่างรวดเร็วใน 1-2 สัปดาห์ และมีอาการของภาวะโลหิตจาง ได้แก่ อ่อนเพลีย เวียนหัว เหนื่อยง่าย ใจสั่น ในรายที่ซีดรุนแรงอาจมีอาการหัวใจวายได้ สำหรับรายที่มี intravascular hemolysis อาจมีปัสสาวะสีโค้ก ตรวจร่างกายจะพบ ซีด ตาเหลืองตัวเหลือง ม้ามโตเล็กน้อย ผู้ป่วยที่ซีดมากอาจมี อาการของภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure) ร่วมด้วย และในรายที่เป็น secondary AIHA คือ มีภาวะ/ โรคเดิมที่ทำให้เกิดภาวะ AIHA เช่น SLE lymphoma และการติดเชื้อต่างๆ จะมีอาการแสดงจากการตรวจ ร่างกายที่พบลักษณะเฉพาะสามารถบ่งบอกโรคที่เป็นสาเหตุได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัย มีดังนี้

1. CBC พบว่า ระดับ Hb ต่ำลง ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค สำหรับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมัก อยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte count) เพิ่มขึ้น การตรวจสเมียร์เลือด (peripheral blood smear) พบว่า ในรายที่เป็น warm type AIHA จะมี spherocytes เพิ่มขึ้น ส่วนรายที่เป็น cold type AIHA หรือ warm type ที่มี IgM ร่วมด้วย จะมีเม็ดเลือดแดงมาเกาะกลุ่มกัน (autoagglutination)

2. Direct Coombs' Test เป็นการตรวจสอบหาแอนติบอดีที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง ซึ่งจะให้ผลบวกใน ผู้ป่วย AIHA และต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อแยกชนิดของแอนติบอดีว่า เป็น IgG, IgM หรือ C3d สำหรับการตรวจ Indirect Coombs' Test เป็นการตรวจสอบหาแอนติบอดีที่อยู่ในเซรัม (serum) ที่มีต่อแอนติเจนบนผิวเม็ด เลือดแดง อาจให้ผลบวกบ่งบอกถึงการมี autoantibody ใน serum ปริมาณมากซึ่งเหลือจากการจับกับแอนติเจนบน ผิวเม็ดเลือดแดง

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เช่น การเพิ่มขึ้นของ indirect hyperbilirubinemia, lactate dehydrogenase (LDH), urine urobilinogen และ/หรือ hemoglobinuria ร่วมกับการลดลงของ haptoglobin



4. ในกรณีที่สงสัยภาวะ secondary AIHA ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและ/หรือการตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของโรคที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ AIHA

การรักษาภาวะ AIHA นั้น สามารถทำได้ ดังนี้¹³

1. การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment)

- ควรให้ผู้ป่วยนอนพักและลดกิจกรรมต่างๆ
- ให้ผู้ป่วยดมออกซิเจนในรายที่มีภาวะซีด
- ยากรดโฟลิก (folic acid) จะช่วยป้องกันภาวะขาดโฟเลทที่เอาไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ ขนาดที่เหมาะสม คือ 5-10 มิลลิกรัม/วัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะซีดรุนแรงจนมีอาการของภาวะซีด และ/หรือภาวะ cardiovascular instability พิจารณาให้เลือดที่มีความไม่เข้ากันน้อยที่สุด (least incompatibility)¹⁴ ให้ช้าๆ ครั้งละ 5 มล./กก. และอัตรา (rate) ไม่เกิน 2 มล./กก./ชั่วโมง และต้องสังเกตอาการที่เกิดจากปฏิกิริยา hemolytic transfusion
- ในรายที่เป็น CAD ควรให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอากาศเย็นและอุ่นเลือดก่อนที่จะให้ผู้ป่วย เพื่อป้องกันไม่ให้เม็ดเลือดแดงแตกเพิ่มขึ้น
- สำหรับรายที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) ควรได้รับสารน้ำร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะไตวาย
- ในผู้ป่วย secondary AIHA จำเป็นต้องให้การรักษาภาวะ/โรคที่ทำให้เกิด AIHA ด้วย

2. การรักษาเฉพาะเจาะจง (specific treatment)¹³

- เป็นยาหลักที่ใช้ในผู้ป่วย warm type AIHA¹⁵ และสามารถใช้ในผู้ป่วย CAD ได้แต่ต้องใช้ยาขนาดสูง¹⁶ ปกติใช้ยา prednisolone ขนาด 2-4 มก./กก./วัน หรือในรายที่มีภาวะซีดรุนแรงอาจให้ยา pulse methyl prednisolone เป็นเวลา 3 วัน แล้วเปลี่ยนเป็นยา prednisolone ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 จะเห็นการตอบสนองภายใน 2-3 สัปดาห์^{17,18} หลังจากระดับ Hb มากกว่า/เท่ากับ 10 กรัม/เดซิลิตร และไม่มีภาวะ reticulocytosis จึงค่อยๆ ลดยาอย่างช้าๆ จนหมด ใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน¹⁹
- ยา Immunosuppressive มักใช้ในรายที่เป็น refractory หรือ relapse AIHA ช่วยลดการสร้างแอนติบอดีและลด phagocytosis ลง

- ยา immunoglobulin (IVIg) ขนาด 2 กรัม/กก. เป็นเวลา 2 วัน ในรายที่มีภาวะซีดรุนแรง¹⁹



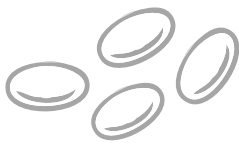
- ยา rituximab (monoclonal antibody against CD20) ขนาด 375 มก./กก./โดส ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยา steroid หรือไม่สามารถลดยา steroid ได้ (steroid dependent) และยังใช้ในการรักษา CAD ด้วย²⁰
- ยา danazol ใช้ในรายที่มีปัญหาไม่สามารถลดยา steroid ได้
- ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น cyclosporin, mycophenolate mofetil, azathioprine และ cyclophosphamide ใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการตัดม้าม
 - การตัดม้าม (splenectomy) ใช้ในรายที่เป็น warm type AIHA ที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดี ต่อยา steroid โดยผู้ป่วยมีการตอบสนองถึงร้อยละ 60-70²¹ สำหรับในผู้ป่วยเด็กควรทำหลังอายุ 5-7 ปี และควรฉีดวัคซีน เพื่อป้องกันเชื้อแบคทีเรียที่มีแคปซูล (encapsulated bacteria) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนทำการตัดม้าม
 - การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasmapheresis) ใช้ใน CAD ช่วยกำจัด IgM ออกจากกระแสเลือด

ภาวะขาดเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency)

เป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดงชนิดหนึ่ง ชื่อ เอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD enzyme) พบได้บ่อยในประเทศกลุ่มแอฟริกัน-อเมริกัน เอเชีย และเมดิเตอร์เรเนียน มีลักษณะการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยยีน โครโมโซมเพศ X (X-linked recessive)

เอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) เป็นเอนไซม์ที่สำคัญใน hexose mono phosphate shunt ปกติเอนไซม์จีซิกพีดีมีหน้าที่ในการเปลี่ยน $NADP^+$ ให้เป็น NADPH ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutathione reductase และ glutathione peroxidase เพื่อกำจัดสารอนุมูลอิสระในร่างกาย ดังนั้น เมื่อเกิดภาวะพร่องเอนไซม์นี้ ร่วมกับภาวะที่ร่างกายมี oxidative stress จากการเจ็บป่วย การติดเชื้อ หรือได้รับ oxidative agents เช่น ถั่วปากอ้า (Fava bean) ยาบางชนิด จะทำให้การสร้าง NADPH ลดลง ทำให้ไม่สามารถกำจัด oxidative stress/agent เกิดเป็น denature Hb และจับกลุ่มกันในเม็ดเลือดแดง เกิดเป็น intraerythrocytic inclusion bodies เรียกว่า Heinz bodies ซึ่ง Heinz bodies จะทำให้ Hb รั่วออกมาจากผิวเม็ดเลือดแดง เกิด intravascular hemolysis และเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกตินี้ ยังถูกกำจัดออกจากร่างกายโดย phagocytosis ของ macrophage ในระบบ RE ทำให้ผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดงแหวกไปบางส่วน (extravascular hemolysis)^{22,23}

ผู้ป่วยมักจะมีเม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน (acute intravascular hemolysis) เกิดตามหลัง oxidative stress ได้แก่ การกินถั่วปากอ้า ยาบางชนิด และภาวะติดเชื้อ จึงทำให้ซีดลง ปัสสาวะสีเข้มหรือสีโค้ก มีตัวเหลืองตาเหลืองได้ นอกจากนั้น เด็กทารกที่ขาดเอนไซม์จีซิกพีดีอาจมีอาการตัวเหลืองหลังคลอดได้นาน ซึ่งเกิดจากเอนไซม์จีซิกพีดีในตับลดลง ทำให้การ glucuronidation ของสารเหลือง (bilirubin) ในตับลดลง ส่งผลให้ทารกตัวเหลืองขึ้น



การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

1. CBC พบมีภาวะซีดลง MCV ปกติ และพบ reticulocyte count สูง

2. การดูสเมียร์เลือด (peripheral blood smear) จะพบลักษณะเฉพาะของโรคนี้จากเม็ดเลือดแดง ได้แก่ hemoglobin leak cell, Hb contracted cell, bite cells, basket cell, ghost cell และพบว่ามี polychromasia เพิ่มขึ้น เมื่อย้อมสไลด์ด้วย supravital stain จะพบ Heinz bodies

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบ intravascular hemolysis เช่น การเพิ่มขึ้นของ indirect hyperbilirubinemia, lactate dehydrogenase (LDH) และการลดลงของ haptoglobin เมื่อทำการตรวจปัสสาวะ (urinalysis, UA) จะพบ urobilinogen และ hemoglobinuria

4. การตรวจ G6PD screening เป็นการตรวจเบื้องต้น โดยใช้วิธี fluorescent spot (FS) และ methemoglobin reduction (MR) เพื่อตรวจสอบความสามารถในการ oxidize Hb โดยดูการเปลี่ยนสีของเลือด หากมีภาวะเอนไซม์จีซิกพีดี จะไม่สามารถเปลี่ยนเป็น oxyhemoglobin ก็จะเป็นสีน้ำตาลของ methemoglobin

5. G6PD activity เป็นการตรวจเพื่อการวินิจฉัย (confirmational test) เป็นการตรวจเพื่อวัดปริมาณของเอนไซม์จีซิกพีดี (quantitative G6PD assay) ในเม็ดเลือดแดง

สำหรับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ เน้นที่การป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดภาวะ acute hemolysis แต่หากเกิดเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน ควรให้การรักษาระดับประคอง ดังนี้

- พิจารณาให้เลือดในรายที่ Hb ต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร หรือมีอาการของภาวะซีด
- พิจารณาให้สารน้ำเพื่อป้องกันภาวะไตวาย โดยการเพิ่มปริมาณปัสสาวะ (urine flow) เพื่อลดการตกตะกอนของ heme ที่ท่อไต
- ให้อากรดโฟลิก (folic acid) ช่วยป้องกันภาวะขาดโฟเลท
- หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่จะทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก ได้แก่ ถั่วปากอ้า ลูกเหม็น ยาบางชนิด เช่น quinolone, sulfamethoxazole, nitrofurantoin และเฝ้าระวังภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน เมื่อมีไข้ หรือมีการติดเชื้อ

ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือดในภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Aplastic crisis in hemolytic anemia)

ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) เป็นภาวะที่ไขกระดูกหยุดการสร้างเม็ดเลือดแดงชั่วคราว (transient cessation of erythropoiesis) ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีดลง ร่วมกับ reticulocyte count ต่ำ มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางที่เม็ดเลือดแดงแตกง่ายเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) ที่มีการติดเชื้อ parvovirus B19



โดยเชื้อ parvovirus นี้ มักจะเข้าไปจัดการกับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (erythroid precursors) ทำให้เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเกิดการ apoptosis และตายในที่สุด²⁴

ภาวะ chronic hemolytic anemia ที่มีรายงานพบ aplastic crisis มีดังนี้

- โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia and hemoglobinopathies) เช่น sickle cells anemia, transfusion dependent thalassemia (TDT)
- โรคผนังเม็ดเลือดแดงผิดปกติ (red cell membrane defect) เช่น hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis
- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
- autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

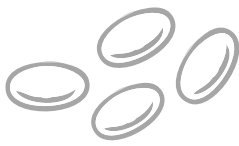
ผู้ป่วยมีอาการซีดลงเฉียบพลัน เหนื่อยเพลีย ตรวจร่างกายพบซีด ไม่มีตาเหลือง ตับม้ามโตขึ้นได้ และเมื่อทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่า ระดับ Hb ลดลงมาก มี reticulocytopenia และตรวจไขกระดูกจะพบ erythroid precursors ที่มีลักษณะเฉพาะ คือ giant, multinucleated erythroblast และ giant pronormoblast และอาจมี dysplastic change ได้เล็กน้อย และยังพบ late normoblast ได้น้อยเนื่องจาก parvovirus B19 จะเข้าไปจัดการกับ erythroid precursors ทำให้ไม่สามารถเจริญเป็นเม็ดเลือดแดงตัวแก่ได้²⁵

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยคือ การตรวจ CBC พบมีภาวะซีดลงมาก ร่วมกับ reticulocyte count ต่ำ นอกจากนั้น จะต้องมีการตรวจการ parvovirus โดยการตรวจ PCR for Parvovirus ในเลือดหรือในไขกระดูก และ/หรือการตรวจพบ Parvovirus IgM ในเลือดของผู้ป่วย²⁶

การรักษาทำได้โดยการให้เลือดเพื่อรักษาระดับ Hb ให้คงที่ โดยในรายที่มีภาวะ aplastic crisis มักจะหายได้เองใน 1-2 สัปดาห์

กล่าวโดยสรุป สำหรับการรักษภาวะโลหิตจางนั้นโดยปกติ ถ้าโลหิตจางเล็กน้อยถึงปานกลาง ให้รักษาตามสาเหตุของภาวะโลหิตจาง แต่ในกรณีที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง จำเป็นต้องหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางและให้การรักษาอย่างทันที่ ดังนี้

- การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) คือ การให้เลือดเมื่อผู้ป่วยมีอาการและ/หรืออาการแสดงของภาวะโลหิตจาง
- การรักษาเฉพาะ (specific treatment) คือ รักษาตามสาเหตุของภาวะโลหิตจางนั้นๆ



หลักการในการให้เลือดผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง

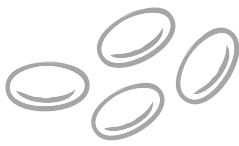
1. กรณี acute bleeding/massive blood loss ให้เลือดได้เร็วในปริมาณมาก เพื่อรักษาผู้ป่วยให้หายจากภาวะ hypovolemia และต้องระวังภาวะแทรกซ้อนจากการให้ massive blood transfusion
2. กรณี acute hemolysis เช่น Hb H disease หรือ G6PD deficiency ให้เลือด 10-15 มล./กก./ครั้ง ให้ใน 3-4 ชั่วโมง
3. กรณี chronic anemia เช่น chronic blood loss, thalassemia, pure red cell aplasia หรือ aplastic anemia ในรายที่ Hb น้อยกว่า 5 กรัม/ดล. และมีอาการ/อาการแสดงของภาวะโลหิตจาง จะต้องให้เลือดโดยให้ครั้งละ 5 มล./กก./ครั้ง ให้ซ้ำๆ ใน 4 ชั่วโมง และควรที่จะให้ยาขับปัสสาวะหลังจากที่ให้เลือด แล้วค่อยตาม Hct ในวันต่อมา ถ้า Hct ยังน้อยกว่าร้อยละ 20 สามารถให้เลือดซ้ำอีก 5 มล./กก. แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเลือดแบบ regular transfusion สามารถให้เลือดได้ครั้งละ 10 -15 มล./กก./ครั้ง
4. กรณีภาวะ AIHA ในรายที่มีอาการและ/หรืออาการแสดงของภาวะซีด ให้ทำการ group match เลือด และให้เลือดที่ least incompatibility โดยให้ 5 มล./กก./ครั้ง (ไม่เกินครั้งละ 1 ยูนิต) ซึ่งต้องให้ซ้ำๆ ในช่วงแรก และให้หมดภายใน 4 ชั่วโมง ระหว่างให้เลือดจะต้องติดตามสัญญาณชีพ (vital signs) และเฝ้าระวังภาวะ hemolysis ด้วยการเจาะเลือดผู้ป่วยใส่ใน tube Hct มาปั่นเพื่อหาว่ามี ภาวะ hemolysis หรือไม่ และคอยดูสีปัสสาวะเป็นระยะๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Orkin SH, Nathan D. Diagnostic Approach to the Anemia Patient. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 7th ed. 2009;456-66.
2. Lanzkowsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 5th ed. 2011;1-14.
3. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43.
4. Hempel EV, Bollard ER. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. Med Clin North Am. 2016;100:1065-75.
5. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. 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.



6. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol.* 2011;86(11):923-7.
7. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. 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.
8. Glader B. 447 Iron-deficiency anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW St. III, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia, PA: Saunder, 2011, 1614-6.
9. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert review of hematology.* 2011;4(6):607-18.
10. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99(10):1547-54.
11. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *haematologica.* 2011;96(5):655-63.
12. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *La Revue de médecine interne.* 2002;23(11):901-9.
13. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;129(22):2971-9.
14. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010;116(11):1831-8.
15. Crowther M, Chan YT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2011;118(15):4036-40.



16. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930-6.
17. Rosse WF. Quantitative immunology of immune hemolytic anemia: II. The relationship of cell-bound antibody to hemolysis and the effect of treatment. *The Journal of clinical investigation*. 1971;50(4):734-43.
18. Fries L, Brickman C, Frank M. 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. *The Journal of Immunology*. 1983;131(3):1240-5.
19. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *La Revue de médecine interne*. 2002;23(11):901-9.
20. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(2):253-60.
21. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. *The American Journal of Surgery*. 2012;204(6):1014-20.
22. Cappellini MD, Florelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371(9606):64-74.
23. Harcke SJ, Rizzolo , Harcke HT. G6PD deficiency: an update. *JAAPA*. 2019;32(11):21-6.
24. Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):361-74.
25. Takahashi T, Ozawa K, Takahashi K, Asano S, Takafu F. Susceptibility of human erythropoietic cells to B19 parvovirus in vitro increases with differentiation. *Blood*. 1990;75(3):603-610.
26. Heegaard ED, Brown KE. Hyman parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):485-505.

2

การรักษาภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย Management of Complication in Thalassemia

สุภานัน เลาสุริโยธิน

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย และเป็นโรคที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย โรคนี้เกิดจากความผิดปกติในการสร้างโกลบิน โดยโกลบินเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) ในเม็ดเลือดแดงและเพื่อเป็นตัวนำออกซิเจนจากปอดไปยังอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย

สำหรับคนทั่วไปไม่มีฮีโมโกลบินหลักในร่างกาย คือ ฮีโมโกลบิน เอ (Hb A) ซึ่งประกอบด้วยฮีม (heme) และโกลบิน (globin) 2 ชนิด คือ แอลฟา-โกลบิน (alpha-globin, α -globin) และเบต้า-โกลบิน (beta-globin, β -globin) โดยถูกควบคุมการสร้างด้วยยีนแอลฟา และเบต้า-โกลบิน ตามลำดับ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ แอลฟา และเบต้า-ธาลัสซีเมีย โรคนี้เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดในลักษณะยีนด้อยบนอโตโซม (autosomal recessive) ผู้ที่เป็นพาหะหรือมียีนแฝง (trait, carrier, heterozygote) จะมียีนธาลัสซีเมียและยีนปกติอย่างละ 1 ยีน ซึ่งผู้ที่เป็นพาหะหรือมียีนแฝงจะไม่มีอาการผิดปกติสามารถเจริญเติบโตได้ปกติ และอาจพบภาวะซีดเล็กน้อยโดยที่มีเม็ดเลือดแดงตัวเล็กจากการเจาะเลือดเท่านั้น ส่วนผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะมียีนธาลัสซีเมียในกลุ่มเดียวกัน 2 ยีน ทำให้การสร้างแอลฟา-โกลบิน หรือเบต้า-โกลบินน้อยลง หรือไม่มีการสร้างเลย ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะซีด ตับโต ม้ามโต ใบหน้าผิดปกติ และการเจริญเติบโตช้าผิดปกติ

สำหรับการรักษาผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนั้น มีการจำแนกตามการรักษาด้วยการให้เลือด ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ¹