

บทความพิเศษ

แนวทางในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในเด็ก (Approach to Childhood Anemia)

วิพร วิประภิต

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาทางกุมารเวชศาสตร์ที่พบได้บ่อยในทางคลินิก เช่น ธาลัสซีเมีย หรือภาวะขาดธาตุเหล็กอาจพบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยมีโรคซึ่งเป็นสาเหตุคล้ายคลึงและแตกต่างจากภาวะโลหิตจางในผู้ใหญ่ เช่น ภาวะโลหิตจางจากโรคไขกระดูก อาทิ congenital dyserythropoiesis, Diamond Blackfan anemia นั้นจะพบและวินิจฉัยได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นแพทย์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบถึงสาเหตุ อาการ อาการแสดง การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยเด็ก ตลอดจนให้การรักษาในภาวะฉุกเฉินได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

คำจำกัดความ

ภาวะโลหิตจาง หมายถึง การลดลงอย่างผิดปกติของจำนวนเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือด และ/หรือปริมาณความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) โดยการลดลงดังกล่าวต่ำกว่าค่าปกติในแต่ละกลุ่มอายุ สำหรับปริมาณของเม็ดเลือดอัดแน่นซึ่งเรียกว่าฮีมาโตคริต (hematocrit, Hct) คิดเป็นเปอร์เซ็นต์นั้นอาจลดลงหรือไม่ก็ได้

ตารางที่ 1 ค่าปกติทางโลหิตวิทยาในเด็กไทยอายุ 1 วันถึง 18 ปี

อายุ	Hb (g/dL)		Hct (%)		MCV (fL)		MCH (pg)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าต่ำสุด	ค่าเฉลี่ย	ค่าต่ำสุด	ค่าเฉลี่ย	ค่าต่ำสุด	ค่าเฉลี่ย	ค่าต่ำสุด
1-3 วัน	17.9	13.4	51.5	34	108	95	34	31
1 เดือน	12.5	9.4	34.3	26	104	85	34	28
2 เดือน	10.5	8.7	29.9	25.5	96	77	30	26
3-6 เดือน	10.5	7.4	33.0	25	91	74	30	25
6 เดือน-2 ปี	12.8	10.3	38.6	30.4	80.6	75.2	26.7	24.6
2-6 ปี	12.6	11.0	38.7	31.9	81.6	75.4	26.7	24.9
6-12 ปี	12.9	11.0	39.0	31.5	83.1	75.1	27.4	24.5
12-18 ปี	13.4	11.0	40.5	31.3	84.4	76.3	28.9	24.9

ฮีโมโกลบิน, hemoglobin (Hb); ฮีมาโตคริต, hematocrit (Hct); ขนาดเม็ดเลือดแดงเฉลี่ย, mean corpuscular volume (MCV); ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง, mean corpuscular hemoglobin (MCH)

ได้รับต้นฉบับ 26 พฤษภาคม 2557 รับลงตีพิมพ์ 28 กรกฎาคม 2557

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.ดร.นพ. วิพร วิประภิต สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail: vip.vip@mahidol.ac.th

2. เม็ดเลือดแดงปกติมีอายุ 100-120 วันในกระแสโลหิต ในสภาวะปกติประมาณร้อยละ 1 ของเม็ดเลือดแดงทั้งหมดอายุจะถูกทำลายไปในแต่ละวันโดยม้ามและไขกระดูก และถูกชดเชยด้วยเม็ดเลือดแดงสร้างใหม่จากไขกระดูก การรบกวนสมดุลดังกล่าวอาจทำให้เกิดภาวะซีดได้ ในกรณีที่มีความจำเป็น ไขกระดูกสามารถสร้างเม็ดเลือดได้เพิ่มมากกว่าปกติ 5-8 เท่า แต่หากมีพยาธิสภาพทำให้ไขกระดูกไม่สามารถผลิตเม็ดเลือดได้ตามปกติ หรือมีการทำลายเม็ดเลือดแดงมากเกินไปจนขีดความสามารถของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดตัวอ่อนมาทดแทน หรือร่างกายขาดวัตถุดิบที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ เช่น ธาตุเหล็ก โฟเลต เป็นต้น ก็จะเกิดภาวะโลหิตจางได้

3. สาเหตุของภาวะโลหิตจางเกิดจากสาเหตุหลัก 3 ประการ คือ การเสียเลือด เม็ดเลือดแดงแตกทำลาย และการสร้างเม็ดเลือดลดลงในเวลาอันรวดเร็ว^{1-3,5}

3.1 การเสียเลือด เกิดได้ทั้งเสียเลือดจากภายใน หรือจากภายนอก ผู้ป่วยที่เสียเลือดมากอย่างรวดเร็ว จะเกิดอาการของปริมาณเลือดต่ำ (hypovolemia) ก่อนที่จะมีอาการซีด ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ช็อก (shock) และถึงแก่ความตายได้ แม้ระดับ Hct ยังปกติ ในกรณีของการเสียเลือดปริมาณน้อยๆ แบบเรื้อรัง ร่างกายจะมีการปรับตัวเพิ่มปริมาตรของพลาสมาขึ้นภายในเวลา 72 ชั่วโมง ซึ่งมีผลทำให้ระดับ Hct ลดลงได้ ร่างกายจะพยายามปรับตัวโดยการหลั่งสาร erythropoietin เพิ่มขึ้น เพื่อกระตุ้นให้ไขกระดูกทำงานมากขึ้นเพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน โดยทั่วไปในคนที่ไขกระดูกและสภาวะโภชนาการเป็นปกติ สามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้มากกว่า 8 เท่าหากมีการเสียเลือดมากกว่าร้อยละ 25 ของปริมาณเลือดในร่างกาย ไขกระดูกจะทำงานได้อย่างเต็มที่ภายในเวลา 2-5 วัน โดยมีระดับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocytes) สูงสุดใน 10 วัน แต่หากการเสียเลือดยังคงมีอยู่หรือไขกระดูกไม่พร้อมในการทำงานชดเชยก็จะทำให้ภาวะโลหิตจางดำเนินต่อไปอย่างเรื้อรัง

3.2 การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง

3.2.1 การขาดสารอาหารที่เป็นปัจจัยสำคัญของการสร้างเม็ดเลือดได้แก่ ธาตุเหล็ก กรดโฟลิก วิตามินบี 6 บี 12 ซี อี และสังกะสี

3.2.2 ภาวะกีดการทำงานของไขกระดูก

- สาเหตุปฐมภูมิ เช่น ภาวะไขกระดูกฝ่อพันธุ์กรรม (bone marrow failure syndromes) หรือโรคไขกระดูกฝ่อไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic aplastic anemia)
- สาเหตุทุติยภูมิ เช่น การติดเชื้อโดยเฉพาเชื้อ parvovirus B19 และเชื้อ HIV การอักเสบเรื้อรัง โรคไต โรค

ตับและตับอักเสบจากเชื้อไวรัส สารเคมีหรือกลไกทางภูมิคุ้มกัน

3.2.3 การแทนที่ไขกระดูกด้วยเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ หรือเซลล์พังผืด เช่น ภาวะ myelofibrosis หรือโรคกระดูกหนา (osteopetrosis)

3.2.4 ภาวะ dyserythropoiesis หรือ ineffective erythropoiesis

- สาเหตุปฐมภูมิ ได้แก่ congenital dyserythropoietic anemia type I, II (HEMPAS), III และ IV (variant)

- สาเหตุทุติยภูมิ อาทิ ภาวะธาลัสซีเมีย sideroblastic anemia ความผิดปกติของไขกระดูก myelodysplastic syndrome โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น erythroleukemia, myeloblastic leukemia

3.3 เม็ดเลือดแดงแตกทำลายอย่างมาก (excessive blood destruction; hemolytic anemia) แบ่งสาเหตุน้อยออกเป็น

3.3.1 สาเหตุจากความผิดปกติในเม็ดเลือดแดง (intrinsic defects)

3.3.1.1 ความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง อาทิ ความผิดปกติชนิดเม็ดเลือดแดงกลมโป่งแต่กำเนิด (hereditary spherocytosis) เม็ดเลือดแดงรูปไข่ (ovalocytosis) ผิดรูปร่าง (pyropoikilocytosis) รูปปาก (stomatocytosis) หรือ xerocytosis

3.3.1.2 สาเหตุจากความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (disorders of hemoglobin) อาทิ ภาวะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียซึ่งมีเม็ดเลือดแดงแตกง่ายและถูกทำลายในตับม้ามอย่างเรื้อรัง (chronic hemolytic anemia) หรือภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy) ทำให้ฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียรตกตะกอนและเม็ดเลือดแดงถูกทำลายในม้ามได้ เช่น ฮีโมโกลบินชนิดซี (HbC) ฮีโมโกลบินปากน้ำโพ (Hb Pak Num Po; Hb PNP)⁶ ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์สปริง (Hb Constant Spring; Hb CS) เป็นต้น

3.3.1.3 ความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง (enzymopathy)

- ความผิดปกติของเอนไซม์ในระบบ pentose phosphate ที่สำคัญคือ ภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)

- ความผิดปกติของเอนไซม์ในระบบ Embden-Meyerhof เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ pyruvate kinase (PK)

3.3.2 สาเหตุจากความผิดปกติภายนอกเม็ดเลือดแดง (extrinsic defects)

3.3.2.1 สาเหตุจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune hemolytic anemia)

- ปฏิกริยาจากการได้รับเลือดผิดหมู่โดยมีภูมิคุ้มกันที่ก่อเกิดตามธรรมชาติ เช่น anti A, anti B หรือเกิดขึ้นภายหลัง เช่น anti D (Rh)

- เม็ดเลือดแดงแตกจากกลไกภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)

- กลไกทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น ผลจากยาชนิดต่างๆ โรคอื่นๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรค collagen vascular disease อาทิ โรค lupus (systemic lupus erythematosus, SLE) หรือสัมพันธ์กับการติดเชื้อ เช่น เม็ดเลือดแดงแตกภายหลังการติดเชื้อ infectious mononucleosis หรือ mycoplasma pneumoniae

3.3.2.2 สาเหตุจากกลไกที่ไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

- การติดเชื้อทั้งแบคทีเรียและสารพิษจากแบคทีเรีย และพยาธิ สารเคมี โลหะหนัก สารกระตุ้นอนุมูลอิสระ (oxidants) การกระตุ้นทางกายภาพ เช่น physical trauma, microangiopathic hemolytic anemia การออกกำลังกายอย่างหนัก (march hemoglobinuria) hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura ผลจากความร้อน (thermal injury) และการใส่ลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valves)

- ภาวะ secondary hemolytic anemia เนื่องจากการติดเชื้อ โรคไต อาการอักเสบเรื้อรัง ภาวะมะเร็งและความดันโลหิตสูงวิกฤต (malignant hypertension) สาเหตุอื่นๆ เช่น ภาวะ hypersplenism จากม้ามที่โตมาก

3.3.2.3 สาเหตุจากปัจจัยภายในและภายนอก เม็ดเลือดแดงร่วมกัน อาทิ

- ภาวะ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ที่มีการทำลายเม็ดเลือดแดงผ่านระบบ complement

- ภาวะ favism จากการกระตุ้นด้วยสารเคมีในถั่วปากอ้า (fava bean) ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ภาวะพิษจากสารตะกั่ว

อาการ และอาการแสดง

ผู้ป่วยที่มีอาการซีดจากทุกสาเหตุจะมีอาการและอาการแสดงออกโดยรวมคล้ายคลึงกัน เช่น อาการกระสับกระส่าย อ่อนเพลีย ตรวจพบมีภาวะโลหิตจาง อาจมีอาการเหลืองหรือมีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย ใจสั่น มีอาการบวมที่เท้า ปวดหัว เป็นลม

มีเสียงแว่วในหู ไม่มีสมาธิ ปัสสาวะบ่อย ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ไปจนถึงมีไข้ต่ำๆ อาการเหล่านี้เกิดขึ้นเนื่องจากการที่มีระดับออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ลดลงจากปกติ หากมีอาการซีดเรื้อรังจะมีผลต่อการเรียนและระดับสติปัญญาในเด็กได้ สำหรับอาการเฉพาะในแต่ละสาเหตุ สามารถสรุปได้ดังนี้

1. การเสียเลือด¹ อาการแสดงขึ้นกับปริมาณและความรวดเร็วของการเสียเลือด คือ หากมีการเสียเลือดร้อยละ 20 ของปริมาณเลือดในร่างกายจะมีอาการหัวใจเต้นเร็ว เวียนศีรษะ เหนื่อยง่าย อาการดังกล่าวจะเป็นสัดส่วนกับปริมาณเลือดที่สูญเสีย หากเสียเลือดเพิ่มขึ้นจะมีความดันโลหิตต่ำลง เหงื่อออก ชีพจรเบาเร็ว และหากเสียเลือดถึงร้อยละ 50 จะมีอาการช็อก ระบบไหลเวียนล้มเหลว และเสียชีวิตได้ สำหรับปริมาณเลือดในร่างกายเด็กนั้น ประมาณ 75 มล./กก.⁷

2. การแตกสลายของเม็ดเลือดแดง^{2,3} มักจะมีอาการซีดและเหลือง เนื่องจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดนอกหลอดเลือด (extravascular hemolysis) จึงมีระดับของบิลิรูบิน (indirect bilirubin) เพิ่มขึ้นทำให้ปัสสาวะมีสีเข้มจาก urobilinogenuria แบบสีน้ำชาแก่ นอกจากนี้มีม้ามซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในระบบ reticuloendothelial system ที่เม็ดเลือดถูกทำลายจะมีขนาดโตขึ้น

ในกรณีที่เม็ดเลือดแดงมีการแตกทำลายภายในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) จะเกิดขึ้นในเวลาอันรวดเร็วมาก ผู้ป่วยจะมีสีไม่ไกลบินในกระแสเลือด (hemoglobinemia) จนออกมาในปัสสาวะ (hemoglobinuria) ทำให้ปัสสาวะเป็นสีแดง คล้ายสีน้ำปลา หรือคล้ายสีโคคาโคล่าได้ การแตกสลายทั้งแบบเกิดขึ้นภายใน และภายนอกหลอดเลือดนั้น สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยรายเดียวกัน

ในกรณีที่ไขกระดูกปกติ จะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocytes) อย่างมากในกระแสเลือด ตรวจพบปริมาณ reticulocyte count เพิ่มขึ้น ใช้เป็นดัชนีในการประเมินว่าไขกระดูกยังสามารถทำงานชดเชยภาวะ hemolysis ได้ตามปกติหรือไม่

3. การสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อย

อาการและอาการแสดงที่พบจะเป็นอาการจากภาวะโลหิตจางโดยทั่วไป ไม่พบลักษณะเม็ดเลือดแดงแตกสลาย อาจตรวจพบอาการอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับโรคซึ่งเป็นสาเหตุของการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) อาจพบอาการตับโต ม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโตมากได้ หรือมีอาการเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากเม็ดเลือดขาวผิดปกติที่แทรกในไขกระดูกสามารถลดการสร้างเกล็ดเลือดซึ่งเป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเบื้องต้นได้เช่นกัน

อาการแสดงอื่นๆ จะพบในโรคไขกระดูกฝ่อพันธุกรรม อาทิ ความผิดปกติทางผิวหนัง (hyperpigmented skin และ reticulated skin pattern) ลิ้นเป็นฝ้าขาว (leucoplakia) และเล็บผิดปกติ (dystrophic changes) เป็นความผิดปกติที่พบในกลุ่มอาการ dyskeratosis congenita (DKC) หรือความผิดปกติของนิ้วมือ (finger like thumb) การเปลี่ยนแปลงของกะโหลกศีรษะ รูปหน้า และตัวเตี้ย พบได้ในกลุ่มโรค Fanconi anemia เป็นต้น

การวินิจฉัย การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน อาศัยหลักต่อไปนี้^{1,2,5}

1. การซักประวัติผู้ป่วยโดยละเอียด โดยครอบคลุมประวัติเลือดออกง่าย หยุดยาก การติดเชื้อ ไข้ การได้รับยา การรับประทานอาหารทั้งประเภทและปริมาณ ประวัติการเสียเลือดทั้งภายนอกหรือภายใน ประวัติชีดเรื้อรังก่อนหน้ามีอาการและประวัติการชีดในครอบครัว การได้รับเลือด ประวัติอาการเหลืองแรกเกิดและการรักษาที่ได้รับ ตลอดจนการเจริญเติบโตและพัฒนาการในด้านต่างๆ นอกจากนี้ยังต้องซักประวัติเพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะโลหิตจางในครั้งนี้ เช่น อาการหน้ามืด เป็นลม หดสติ ปัสสาวะออกน้อย ลักษณะสีปัสสาวะผิดปกติ หอบเหนื่อย หรือโคม่าด้วย
2. การตรวจร่างกาย เพื่อหาว่ามีตำแหน่งเลือดออกหรือไม่ มีจุดจ้ำเลือดผิดปกติเพื่อให้ทราบว่าเลือดออกจากปัญหาเฉพาะที่

หรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (bleeding diathesis) นอกจากนี้ยังควรตรวจดูว่ามีอาการตับม้ามโต ต่อมท่อน้ำเหลืองโตหรือไม่ ประเมินว่ามีภาวะเหลืองร่วมกับภาวะโลหิตจางหรือไม่ ประเมินการเจริญเติบโต ความสูง และน้ำหนักตัว ตรวจว่ามีอาการแสดงอื่นๆ ของโรคตับ เช่น ผอมร่าง ผลในปาก ผื่นแพ้แสง สำหรับการตรวจหาความผิดปกติทางกายภาพ เช่น ความผิดปกติของกระดูก ท่อนแขน นิ้วมือ ศีรษะเล็ก หรือความผิดปกติของเล็บ จะทำในรายที่ซักประวัติแล้วสงสัยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม เป็นต้น

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในผู้ป่วยที่เสียเลือดอย่างฉับพลันภายใน 2-3 ชั่วโมงแรกจะมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว (leucocytosis) และเกล็ดเลือด ภายหลัง 24 ชั่วโมงไปแล้วจึงพบเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (polychromasia) จะเห็น reticulocytes ชัดเจนภายหลัง 2-3 วัน ส่วนระดับ Hct ระยะแรกจะปกติแล้วจะค่อยๆ ลดลงจนเต็มทีในเวลา 72 ชั่วโมง สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะโลหิตจางอื่นๆ ได้แก่

3.1 การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) เป็นการตรวจหลักที่ไปถึงระดับ Hb, Hct, จำนวนเม็ดเลือดแดง (red blood cell count, RBC) นอกจากนี้ขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) และปริมาณฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular hemoglobin, MCH) ยังช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของภาวะโลหิตจางอีกด้วย ดังสรุปในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางในการวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางโดยใช้ขนาดเม็ดเลือดแดง (MCV) เป็นหลัก⁵

Microcytic anemia (MCV ต่ำ)	Normocytic anemia (MCV ปกติ)
● ความผิดปกติในการสร้าง heme - ขาดเหล็ก (จากอาหาร หรือเสียเลือด) - การอักเสบเรื้อรัง (anemia of inflammation) - Sideroblastic anemia จากการขาดวิตามินบี 6 หรือพิษจากตะกั่ว ● ความผิดปกติในการสร้างสายโกลบิน - ธาลัสซีเมีย - ฮีโมโกลบินผิดปกติ	● ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก - ความผิดปกติจากภายนอก เช่น ภูมิคุ้มกันทาน สารพิษ การติดเชื้อ hypersplenism - ความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดง เช่น hereditary spherocytosis, elliptocytosis, stomatocytosis และ PNH - ฮีโมโกลบินผิดปกติ หรือไม่เสถียร เช่น HbCS, Hb PNP, HbS และ HbC เป็นต้น - ความผิดปกติของเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง เช่น G-6-PD, pyruvate kinase ● ภาวะเสียเลือด ● การสร้างเม็ดเลือดแดงน้อย ซึ่งมีผลเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (pure red cell aplasia) ได้แก่ ภาวะ Diamond Blackfan anemia (DBA) ภาวะ transient erythroblastopenia of childhood ภาวะไตวายเรื้อรัง หรือมีผลต่อไขกระดูกทั้งหมด ได้แก่ aplastic anemia, Fanconi anemia และภาวะไขกระดูกถูกแทนที่ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว
Macrocytic anemia (MCV เพิ่มขึ้น)	
● ภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือกรดโฟลิก ซึ่งจะมีผลทำให้เกิด megaloblastic changes ในไขกระดูก ● โรคอื่นๆ อาทิ โรคตับ ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) หรือโรคของไขกระดูกไม่ทำงานอื่นๆ	

3.2 การตรวจเม็ดเลือดแดงในสเมียร์ มีความสำคัญที่สุดในการช่วยวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางโดยเฉพาะโรคของเม็ดเลือดแดง ถึงแม้การตรวจพบหลายประการ เช่น spherocyte, target cells, fragmented cell, oval cells, polychromasia, hypochromic microcytes, hypochromic macrocytes หรือ basophilic stippling อาจพบได้ในหลายสาเหตุของภาวะโลหิตจางและไม่จำเพาะเจาะจง แต่การประเมินลักษณะของเม็ดเลือดที่ผิดปกติโดยรวมสามารถใช้เป็นแนวทางคร่าวๆเบื้องต้นในการวินิจฉัยแยกโรคก่อนการส่งตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่นต่อไป

3.3 การตรวจระดับ reticulocyte ซึ่งเป็นเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนภายในยังมีสารพันธุกรรม RNA (ribonucleic acid) อยู่ ทำให้เม็ดเลือดแดงเหล่านี้มีขนาดใหญ่นุ่มติดสีม่วงฟ้าด้วยสี Wright เรียกว่า polychromasia สำหรับการตรวจนับวิธีมาตรฐานจะใช้สี methylene blue ในการย้อมจะเห็น RNA ตกตะกอนเป็นโครงข่ายภายในเม็ดเลือดแดง รายงานโดยนับเทียบกับจำนวนเม็ดเลือดแดงทั้งหมด ในปัจจุบันมีการใช้สีสะท้อนแสง (fluorescent dye) เช่น thiazole orange ในการย้อม RNA ภายในเซลล์ซึ่งทำได้ง่ายกว่าและอาจจะมีความถูกต้องมากกว่าการนับด้วยตาในคนปกติระดับ reticulocyte ประมาณ 0.5-1.5% ของเม็ดเลือดแดงทั้งหมด (หรือคิดเป็นจำนวนสุทธิ $50-100 \times 10^9/L$) ในกรณีที่มีภาวะโลหิตจางจำเป็นต้องคำนวณระดับ reticulocyte ที่ปรับแก้ตามภาวะโลหิตจาง คือ corrected reticulocyte count (%) หรือ reticulocyte index ตามสมการดังนี้

$$\frac{\text{reticulocyte ที่วัดได้} \times \text{Hct ขณะนั้น}}{\text{ค่า Hct ปกติของอายุนั้น}}$$

การเพิ่มขึ้นของ reticulocyte บอกลักษณะความสามารถในการทำงานของไขกระดูกที่ชดเชยต่อภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้น หากมีระดับต่ำตลอดบ่งว่าผู้ป่วยน่าจะมีความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดหรือโรคของไขกระดูกเป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ในปัจจุบันการตรวจหาปริมาณของ reticulocyte สามารถทำได้สะดวกขึ้นด้วยการใช้เครื่องตรวจวัดชนิดอัตโนมัติ ร่วมกับการวัดดัชนีเม็ดเลือดแดง ดังนั้นแนวทางในการวินิจฉัยโลหิตจาง จึงอาจจะกระทำได้โดยการพิจารณาถึงระดับของ reticulocyte ที่วัดได้เป็นหลัก ซึ่งจะบอกลักษณะโลหิตจางนั้นเกิดขึ้นจากการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงหรือมีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น

3.4 การตรวจอื่นๆ สำหรับภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เช่น การตรวจฮีโมโกลบินในปัสสาวะโดยใช้ strip การตรวจพบระดับ indirect bilirubin กรดยูริกและ lactate dehydrogenase

(LDH) เพิ่มขึ้นในพลาสมา ระดับ haptoglobin ลดลง เหล่านี้เป็นการตรวจเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยและอาจบอกลักษณะรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่เกิดขึ้น

3.5 การตรวจจำเพาะเพื่อยืนยันการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะโลหิตจาง ได้แก่

- การตรวจ Coombs' test ทั้ง direct และ indirect test
- การตรวจระดับ mycoplasma titer
- การตรวจชนิดฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) และการตรวจดีเอ็นเอเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย (DNA analysis for thalassemia)
- การตรวจความทนน้ำเกลือของเม็ดเลือดแดง (osmotic fragility test) และการตรวจ autohemolysis
- การตรวจกรองและวัดระดับเอนไซม์ G-6-PD ในเม็ดเลือดแดง (G-6-PD screening and assay) รวมถึงเอนไซม์อื่นๆ
- การตรวจกรองความผิดปกติของผนังเม็ดเลือดแดงด้วยวิธี Eosin-5' maleimide binding assay (EMA)
- การตรวจไขกระดูก จะทำในรายที่สงสัยสาเหตุภาวะโลหิตจางจากโรคไขกระดูกหรือไขกระดูกถูกแทนที่โดยเฉพาะจาก lymphoproliferative disorder
- การตรวจวัดระดับธาตุเหล็ก และโปรตีนที่เกี่ยวข้องในร่างกาย ได้แก่ serum iron, total iron binding capacity, transferrin saturation และ serum ferritin

พิจารณาเลือกการตรวจเหล่านี้ตามความเหมาะสมของโรคที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตามพึงคำนึงถึงการตรวจวินิจฉัยควรกระทำก่อนการรักษาด้วยการให้เลือด ไม่เช่นนั้นจำเป็นต้องรอระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน (90 วัน) ก่อนการตรวจวินิจฉัยเหล่านี้เพื่อให้หมดปัญหาในการแปลผลจากเลือดของผู้บริจาคที่ใส่เข้าไป

โดยสรุปแนวทางการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางโดยใช้ reticulocyte เป็นหลัก ดังแสดงในตารางที่ 3 และกฎเกณฑ์สำคัญในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางดังแสดงในตารางที่ 4 และแผนภูมิที่ 1

การวินิจฉัยแยกโรค

สำหรับภาวะโลหิตจางที่พบในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทยนั้น จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญได้แก่

1. ธาลัสซีเมีย⁸

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทุกชนิดทั้งอัลฟา และเบต้าธาลัสซีเมีย จะทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ แต่ที่พบบ่อยภาวะโลหิตจางเฉียบพลันได้บ่อยที่สุด คือ โรคอัลฟาธาลัสซีเมีย ชนิด hemoglobin H-Hb CS หรือ hemoglobin H-Hb Pakse⁹ และเบต้าธาลัสซีเมีย

ตารางที่ 3 แนวทางในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางโดยใช้ reticulocyte เป็นหลัก

Hyporegenerative reticulocyte (reticulocyte $<50 \times 10^9/L$)	Regenerative reticulocyte (reticulocyte $>100 \times 10^9/L$)
ตัวอย่างโรค: Aplastic anemia (AA) Pure red cell aplasia (PRCA) Myelodysplastic syndrome Deficiency states : - Iron - Vitamins Marrow infiltration-fibrosis Inflammatory anemia Erythropoietin under production	ตัวอย่างโรค: ■ Hemolysis ● Immune ● Non-immune ได้แก่ - Congenital: sickle cell, thalassemia, enzymopathies, unstable Hb - Acquired: PNH, drugs, microangiopathy, hypersplenism ■ Hemorrhage

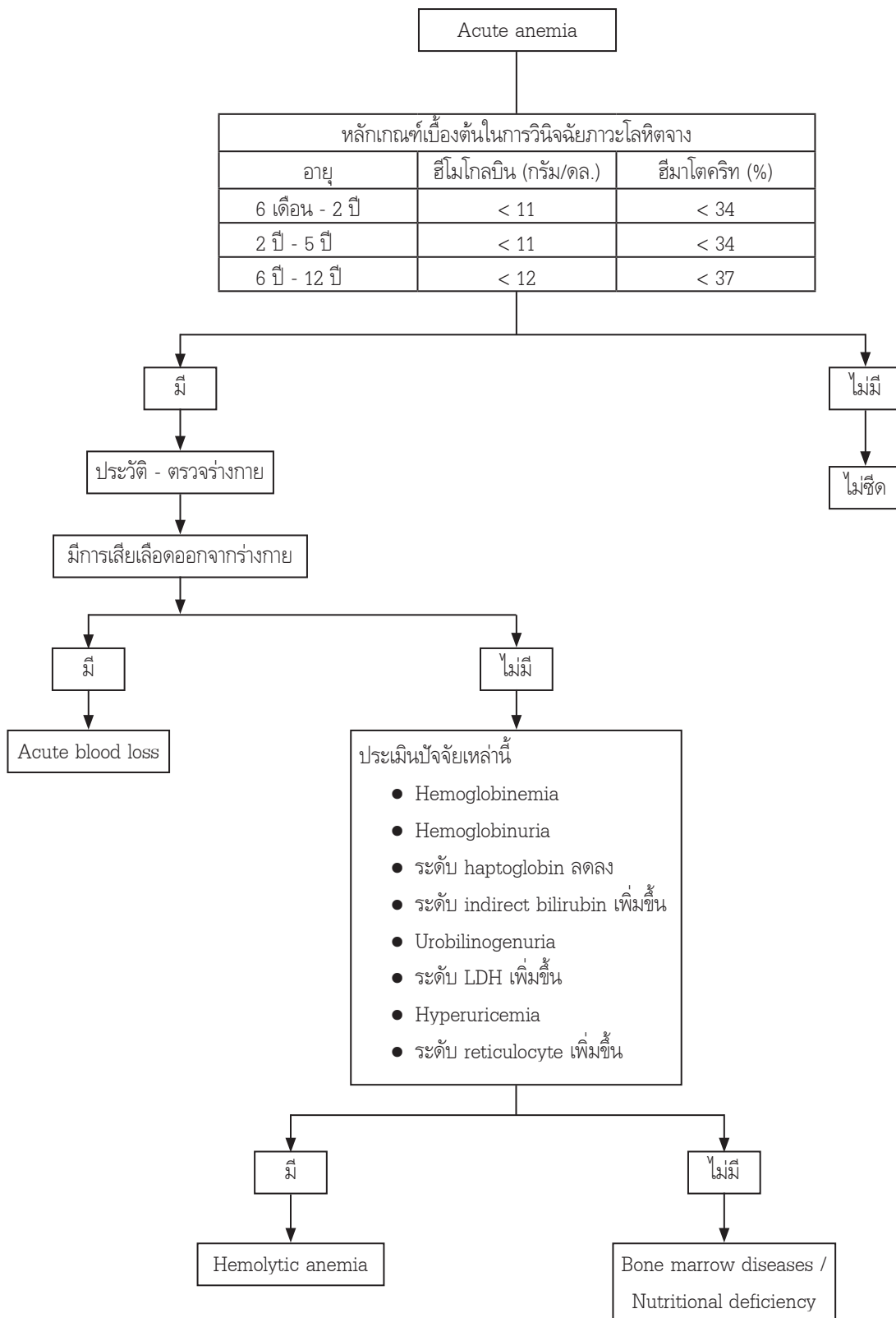
ตารางที่ 4 กฎเกณฑ์สำคัญในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง

ประวัติ	การตรวจร่างกาย	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
● มีประวัติชืดในครอบครัว ● ซาติพันธุ์ ● เป็นภาวะโลหิตจางเฉียบพลันหรือไม่ ● ประวัติเลือดออก อูจาะระ ปัสสาวะ ปอด ฯลฯ ● การติดเชื้อโดยเฉพาะ parvovirus B19, ตับอักเสบบ HIV ● การบริจาคเลือด ● ประวัติเหลือง ปัสสาวะสีเข้ม ● มีจุดเลือดออกตามตัวหรือไม่ ● อาการในระบบอื่นๆ เช่น gastritis ● ประวัติก้อนตามตัว ก้อนในท้อง ● การดื่มสุรา ● อาหาร ชนิด ประเภท และปริมาณ ● ประวัติรับประทานของแปลกๆ เช่น ดิน (Pica) ● ประวัติยา ● ประวัติการได้รับเลือดครั้งสุดท้าย	● ชืด (pallor) ● เหลือง (icterus) ● เลือดออก (bruise purpura, petichiae) ● อ่อนเพลีย ● ต่อม่าน้ำเหลือง ● ขนาดของม้าม และตับ ● อาการ tachycardia, hypotension	● WBC และ platelet count (aplastic anemia) ● Reticulocyte count (pure red cell aplasia) ● MCV (iron และ vitamin deficiency หรือ thalassemia) ● RBC morphology - Double RBC population (จากการได้รับเลือด, sideroblastic anemia, high HbF) - RBC agglutination (cold agglutination), schistocyte (MAHA) - Spherocytes (immune hemolysis หรือ hereditary spherocytosis) ● Bilirubin, LDH, haptoglobin, Coombs' (hemolysis) ● Kidney function (erythropoietin deficiency) ● Occult blood in the stools (chronic blood loss) ● C-reactive protein (inflammation) ● Iron studies + vitamin (serum iron, TIBC ferritin, B12, folate) ขึ้นกับขนาด MCV

ฮีโมโกลบินอี (β thal/HbE) โดยมีรายงานของภาวะชืดเฉียบพลันในผู้ป่วย homozygous Hb CS ได้เช่นกัน¹⁰

ในกลุ่มของ hemoglobin H (HbH) นั้นมักมีประวัติชืดลงบ่อยๆ โดยเฉพาะเมื่อมีอาการไข้ ไม่สบาย อาจมีประวัติคนในครอบครัวเป็นเช่นเดียวกับผู้ป่วยหรือไม่ก็ได้ โดยมักมีไข้เข้ามาก่อน 2-5 วันก่อนมีอาการชืด เพราะเม็ดเลือดแดงมีการแตกทำลายมากขึ้น

เนื่องจากอุณหภูมิร่างกายที่สูงจะกระตุ้นให้ HbH ซึ่งไม่ค่อยเสถียร มีการตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงและที่ผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงมากขึ้น¹¹ หลังจากนั้นถูกทำลายไปในม้าม ทำให้มีอาการเหลือง ม้ามโตได้ ปัสสาวะจะมีสีเข้มขึ้นเพราะมี urobilinogen เพิ่มขึ้น หากภาวะ oxidative stress มีมากจะกระตุ้นให้มีการทำลายเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือด อาจพบ intravascular hemolysis ได้



แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน

สำหรับการตรวจที่สำคัญ คือ มี inclusion body ภายหลังจากการย้อมเม็ดเลือดแดงด้วย brilliant cresyl blue ซึ่งแสดงถึงการตกตะกอนของ HbH นั้นเอง ในภาวะเม็ดเลือดแดงแตกวิกฤต (hemolytic crisis) ระดับของ Hct จะลดลงร้อยละ 30- 50 ของค่าเดิมในช่วงที่ผู้ป่วยสบายดี (baseline hematocrit) หากผู้ป่วยมีภาวะพร่อง G-6-PD ร่วมด้วยก็จะมีอาการซีดเพิ่มมากขึ้น ในการรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะการพิจารณาว่าจะให้เลือดหรือไม่นั้น จะต้องประเมินจากอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยไม่ควรยี้ดว่า Hct ยังไม่น้อยกว่า 20% จึงไม่พิจารณาให้เลือด โดยหากผู้ป่วยมีอาการซีดลงจากเดิมมากจะมีอาการกระสับกระส่าย มีอาการทางสมอง เช่น เพ้อ เอะอะ สับสน มีอาการหัวใจวายได้ ในกรณีนี้จำเป็นต้องให้ออกซิเจน และพิจารณาให้เลือดให้ทันช่วงที่

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียอาจมีอาการซีดเฉียบพลันที่เกิดขึ้นได้ โดยไม่มีการแตกของเม็ดเลือดแดงแต่มีภาวะวิกฤตจากการกดการสร้างเซลล์ในไขกระดูก (aplastic crisis) ซึ่งมีหลักฐานจากงานวิจัยหลายชิ้นสนับสนุนว่า กลไกดังกล่าวเกิดขึ้นจากการติดเชื้อ human parvovirus B19 โดยในกรณีนี้ระดับ Hct จะลดต่ำลงพร้อมกับ reticulocyte ลดลง ซึ่งตรงกันข้ามกับภาวะ hemolytic crisis นอกจากนี้อาจพบเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติได้ด้วย^{12,13}

2. ภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD

ภาวะดังกล่าวพบบ่อยในประชากรชาวไทยโดยพบถึงประมาณร้อยละ 10 ในชาย¹⁴ และร้อยละ 1 ในหญิง เนื่องจากถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X- linked recessive จึงพบมีอาการในเด็กชายมากกว่า ผู้ที่มีภาวะพร่อง G-6-PD นั้นในภาวะปกติส่วนใหญ่จะสบายดีทุกอย่าง โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ทางโลหิตวิทยา นอกจากเมื่อมีเหตุปัจจัยภายนอกที่มารกระตุ้น ได้แก่ การติดเชื้อต่างๆ เช่น ไข้หวัด ตับอักเสบ ไข้เลือดออก มาลาเรีย เป็นต้น¹⁵ การได้รับยาปฏิชีวนะในกลุ่มซัลฟา แอสไพริน ยารักษามาลาเรียพวก primaquine สารเคมี เช่น ลูกเหม็น (naphthalene) อาหารประเภทถั่วปากอ้า (fava bean) เป็นตัวชักนำให้เกิดการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง โดยมักเป็นแบบ intravascular hemolysis ซึ่งมีความรุนแรงมากอาจเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม²

การตรวจพบที่สำคัญ คือ มีเม็ดเลือดแดงแตก (fragmented red blood cells) มีเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะจำเพาะ เช่น eccentrocyte, bite cells และเม็ดเลือดแดงที่มี hemoglobin leakage จนเห็นเป็นลักษณะแบบ basket cells, contracted hemoglobin red blood cells หรือ hemighost อาจตรวจพบ Heinz body ได้โดยการย้อมสี brilliant cresyl blue หากตรวจเลือดในขณะที่เม็ดเลือดแดงกำลังมีการแตกสลายพอดี

สำหรับการตรวจวัดระดับเอนไซม์ G-6-PD หากมีระดับต่ำหรือตรวจกรองพบว่ามีความพร่องชัดเจนก็ช่วยในการวินิจฉัยแต่อาจจะมีการบดบังได้ในระหว่างที่มี acute hemolysis เนื่องจากมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ยังมีเอนไซม์ดังกล่าวในระดับสูงอยู่ ดังนั้นการวินิจฉัยที่แน่นอนอาจจำเป็นต้องมีการตรวจซ้ำเมื่อภาวะเม็ดเลือดแดงแตกหายไปหรือตรวจหาพาหะในมารดาด้วยวิธี methemoglobin reduction test³

3. โรคเม็ดเลือดแดงกลมโป่งแต่กำเนิด (hereditary spherocytosis)

ส่วนใหญ่ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) จึงมักจะมีประวัติซีดเรื้อรัง เหลืองม้ามโตเรื้อรัง มีประวัตินี้ในญาติตั้งแต่อายุน้อยในครอบครัวบิดาหรือมารดา หรือญาติฝ่ายใดฝ่ายหนึ่ง อย่างไรก็ตามเนื่องจากโรคนี้อาจมีความหลากหลายในการแสดงออก (phenotypic variability) ดังนั้นในบางรายแม้จะมียีนที่ผิดปกติก็อาจมีอาการแสดงน้อยมากจนไม่เป็นที่สังเกต หรือไม่มีอาการเลยก็ได้^{2,16}

การตรวจพบที่สำคัญจะพบเม็ดเลือดแดงกลมโป่งที่เรียกว่า spherocytes ในกระแสเลือดโดยสัดส่วนของ spherocytes ต่อจำนวนเม็ดเลือดแดงทั้งหมดก็มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล แต่โดยส่วนใหญ่มีมากกว่าร้อยละ 20

ในสภาวะวิกฤตจะมีทั้งภาวะ acute hemolysis หรือ aplastic crisis ได้ โดยอาการจะรุนแรงมากกว่าในกรณีของการกดการสร้างเม็ดเลือดจากไขกระดูก พบว่าระดับ Hct จะลดลงกว่าเดิมน้อยกว่า 21-55 และสาเหตุส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ parvovirus B19 เช่นกัน^{13,16,17}

4. โรคเม็ดเลือดแดงแตกจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune hemolytic anemia)¹⁸

โรคนี้อาจพบได้บ่อยใน 2 กลุ่มอายุ คือ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ซึ่งมักมีอาการซีดอย่างฉับพลันและรุนแรงและสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือการได้รับวัคซีน สำหรับกลุ่มเด็กโตมักมีอาการซีดเรื้อรังและมักพบร่วมกับโรคอื่นๆ เช่น โรคลูปัส (SLE) ธาลัสซีเมีย และมะเร็งอื่นๆ โดยเฉพาะ lymphoproliferative disorders โดยเกิดจากภูมิคุ้มกันต้านทานทำปฏิกิริยากับโปรตีนบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยภูมิคุ้มกันต้านทานดังกล่าวอาจเกิดจากยาได้ (hapten-related reactions)

การตรวจพบที่สำคัญ คือ มีผล Coombs' test เป็นบวก เม็ดเลือดแดงมี autoagglutination เมื่อผสมเลือดผู้ป่วยกับน้ำเกลือบนแผ่นสไลด์และพบ spherocytes เป็นจำนวนมากได้

5. ภาวะโลหิตจางจากการสร้างลดลง (deficiency anemia) จัดเป็นสาเหตุของภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยที่สุด โดยดัชนีสำคัญ

คือ มีขนาดเม็ดเลือดแดง (MCV) เปลี่ยนแปลงไป หากมีขนาดเล็ก (microcytosis, $MCV < 80$ fL) แสดงว่ามีความบกพร่องในการสร้างฮีโมโกลบินทำให้มีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนแบ่งตัวมากกว่าฮีโมโกลบินที่สร้างได้ลดลง พบได้ในภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) ในภาวะของการขาดโฟเลตและ/หรือ วิตามิน B12 จะทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการแบ่งเซลล์ทำให้จำนวนเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวแก่ที่สร้างได้ ต่อ 1 เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (erythroid progenitor) ลดลง ในขณะที่การสร้างฮีโมโกลบินยังทำได้ในปริมาณเท่าเดิมไม่เปลี่ยนแปลง จึงมีผลทำให้เม็ดเลือดแดงตัวแก่มีขนาดที่ใหญ่ขึ้น (macrocytosis, $MCV > 85$ fL)

- ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มี microcytic anemia ซึ่งจะวินิจฉัยโดยการตรวจพบระดับ serum iron ลดลง ระดับของ TIBC สูงขึ้น และมีระดับ serum ferritin ลดลง (บ่งชี้ว่ามีเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ ลดลง) ในผู้ป่วยเด็กสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับธาตุเหล็กในอาหารไม่เพียงพอ โดยเฉพาะเด็กที่ไม่ได้รับอาหารเสริม และรับประทานนมวัวไม่ดัดแปลงเป็นหลัก อีกกลุ่มอายุที่พบได้บ่อยคือ เด็กหญิงในวัยเจริญพันธุ์ที่มีปัญหาประจำเดือนมากผิดปกติ ทำให้มีการเสียเลือดอย่างเรื้อรัง สำหรับสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ พยาธิในลำไส้ที่พบได้น้อยลงในปัจจุบัน โรคอื่นๆ ได้แก่ intestinal polyps, Meckel's diverticulitis, hemorrhoid และ primary hemosiderosis นั้นพบได้น้อยมาก ในต่างประเทศมีการศึกษาวิจัยพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* กับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือกลับมาเป็นซ้ำได้ โดยเชื่อว่าเชื้อดังกล่าวเป็นสาเหตุของภาวะ chronic gastritis และเชื้อดังกล่าวแย่งดูดซึมธาตุเหล็กในระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดภาวะ iron depletion ตามมา

- ภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามิน บี 12 ร่างกายปกติจะมีวิตามิน บี 12 สะสมประมาณ 5 มิลลิกรัม ซึ่งดูดซึมจากลำไส้เล็กส่วนปลาย (terminal ileum) โดยอาศัย gastric intrinsic factor ซึ่งมีหลายสาเหตุที่ทำให้ขาดวิตามิน บี 12 ได้ เช่น autoimmune gastritis (pernicious anemia) การตัดกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ส่วน ileum ออก ผู้ที่รับประทานอาหารมังสวิรัตชนิดเคร่งครัด (ไม่กินไข่และนม) ภาวะลำไส้ดูดซึมผิดปกติ เช่น chronic ileitis และการใช้ยาบางประเภท เช่น proton pump inhibitors, ยา metformin และ cholestyramine

- ภาวะโลหิตจางจากการขาดโฟเลต จะมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาเหมือนกับการขาดวิตามิน บี 12 โดย

ร่างกายจะสามารถสะสมโฟเลตได้เพียง 3-4 เดือน โดยการขาดโฟเลตจะไม่มีผลต่ออาการทางระบบประสาท ดังนั้นการให้โฟเลตอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะขาดโฟเลตและวิตามิน บี 12 ร่วมกันจะกระตุ้นให้เกิดอาการทางระบบประสาทจากการขาดวิตามิน บี 12 ได้ สำหรับสาเหตุส่วนใหญ่ของการขาดโฟเลตเกิดจากการรับประทานอาหารไม่เพียงพอโดยเฉพาะในเด็กเล็กๆ ที่รับประทานแต่นมวัวไม่ดัดแปลงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาประเภท antimetabolites (methotrexate) หรือยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tetrahydrofolic reductase เช่น co-trimoxazole

6. โรคของไขกระดูก (hyporegenerative anemia) มีจำนวนนับ reticulocyte น้อยกว่า $50 \times 10^9/L$ ดังแสดงในตารางที่ 3

การรักษา

1. การรักษาโดยทั่วไป ได้แก่ ให้ผู้ป่วยนอนพักศีรษะต่ำ ให้ออกซิเจนถ้ามีความจำเป็น ทำการตรวจวัดความดันโลหิต การอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation) เป็นระยะๆ ในรายที่ซีดมากจำเป็นต้องนอนพักบนเตียงโดยตลอด งดกิจกรรมอื่น เช่น การลุกเดินเข้าห้องน้ำ เพราะผู้ป่วยอาจหมดสติเป็นอันตรายได้

2. ในกรณีของการเสียเลือด ต้องให้การรักษาตามสาเหตุพยายามทำให้เลือดหยุดโดยเร็ว ในกรณีที่มิโรคประจำตัวเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดต้องให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น fresh frozen plasma, cryoprecipitate, factor concentrate เข้าไปทดแทนในกรณีที่เสียเลือดมากและเฉียบพลัน ผู้ป่วยมีอาการของปริมาณเลือดต่ำ ให้ขอเลือดเป็น whole blood อย่างน้อย 20 มล./กก. หรือเป็น packed red blood cell (PRBC) อย่างน้อย 15 มล./กก. หรือเท่ากับเลือดที่ประเมินว่าเสียไป ในระหว่างรอการให้เลือดก็อาจให้สารละลาย crystalloid ชนิด normal saline หรือ Ringer's lactate ในจำนวน 2-3 เท่าของเลือดที่เสียไป หากยังไม่สามารถควบคุมชีพจรและความดันโลหิต ควรให้สารละลายพวก colloid เช่น dextran หรือ plasma ในปริมาณ 20 มล./กก. เพราะสารละลายกลุ่มนี้จะอยู่ค้างในหลอดเลือดได้นานกว่า⁷

ในระหว่างการรักษาต้องติดตามอาการผู้ป่วยเป็นระยะๆ ดูการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ อาจพิจารณาวัด central venous pressure ด้วยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดเข้าไปที่หัวใจห้องบนขวา และติดตามการเปลี่ยนแปลงของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การวัดระดับ Hct เป็นระยะโดยเฉพาะในกรณีที่สาเหตุของเลือดออกยังไม่ถูกกำจัดให้หมดไป ผู้ป่วยอาจมีการเสียเลือดซ้ำได้อีก

3. การรักษาภาวะโลหิตจางเฉียบพลันจากเม็ดเลือดแดงแตก นอกเหนือจากการดูแลปัญหาภาวะโลหิตจางและขาดออกซิเจนตามที่ได้กล่าวมาแล้วเบื้องต้น แพทย์จำเป็นต้องประเมินเสมอว่า ผู้ป่วยมีภาวะ hemoglobinuria เกิดขึ้นหรือไม่ โดยการตรวจพบ heme (หรือ occult blood) เป็นบวกในปัสสาวะโดยที่ปัสสาวะไม่มีเม็ดเลือดแดงปะปน หากมีความจำเป็นที่ต้องรับการรักษาเพื่อลดผลแทรกซ้อนต่อไตโดยเฉพาะภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) จากการพบฮีโมโกลบินในปัสสาวะ โดยปฏิบัติดังนี้

- ให้สารน้ำด้วย 5% dextrose in NSS/2 หรือ NSS/3 ในปริมาณที่พอเพียงโดยคำนวณตาม Holiday Segar's law และบวกกับสารน้ำที่ต้องชดเชยอีกอย่างน้อยร้อยละ 5-10 ของสารน้ำที่คำนวณได้ เพื่อ rehydration ให้เพียงพอและพิจารณาให้สารละลาย NaHCO_3 ในรูปสารละลายผสมในสารน้ำเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือในรูปรับประทานเพื่อลดภาวะความเป็นกรดของร่างกาย และทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (alkalinized urine) โดยมี pH มากกว่าหรือเท่ากับ 7 จะช่วยลดการตกตะกอนของฮีโมโกลบินที่ไตได้ ในระหว่างการรักษายังจำเป็นต้องมีการบันทึกปริมาตรสารน้ำที่ให้ และปัสสาวะที่ออกมาอย่างละเอียด และตรวจติดตามการทำงานของไตเป็นระยะๆ เพื่อเฝ้าระวังภาวะไตวายเฉียบพลัน

- ในกรณีที่ภาวะไตวายเกิดขึ้นจำเป็นต้องรับให้การรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) เช่น การล้างไตด้วยวิธี peritoneal dialysis หรือ hemodialysis

- นอกจากนี้เพื่อป้องกันการแตกของเม็ดเลือดแดงเพิ่มเติม แพทย์จำเป็นต้องให้การรักษาก่อนการเกิดภาวะ hemolysis ดังกล่าว เช่น การติดเชื้อ ด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ตลอดจนลดการใช้ยาด้วยยาละลายในกลู่ม paracetamol ในขนาด 10 มก./กก. น้ำหนักตัว โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาละลายในกลู่ม aspirin หรือ non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) เนื่องจากยากลุ่มเหล่านี้มีคุณสมบัติเป็น oxidative substance อาจกระตุ้นให้มีเม็ดเลือดแดงแตกเพิ่มเติมได้¹⁵

- ในกรณีที่ติดจาก AIHA มักจะมีปัญหาจากการที่หาเลือดให้ได้ยาก เนื่องจากมักพบมีปฏิกิริยาจากภูมิต้านทานในผู้รับต่อเลือดที่ให้ ดังนั้น จึงอาจพิจารณาการรักษาด้วยการให้ยา corticosteroid ในรูป oral prednisolone ขนาด 2-4 มก./กก./วัน หรือให้ pulse methylprednisolone 10-30 มก./กก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในช่วง 1-3 วันแรก และให้ oral prednisolone กินต่อ ในกรณีที่ ไม่ตอบสนองอาจพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น azathioprine ในขนาด 1-2 มก./กก./วัน สำหรับในกรณีที่มีการซีดมากและเริ่มมีอาการขาดออกซิเจน (hypoxia) สามารถให้เลือดได้โดยใช้เลือดที่มี agglutination กับซีรัมผู้ป่วยน้อยที่สุด (least incompatible

unit) แต่ต้องติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากอาจมีปัญหาเม็ดเลือดแดงแตกจากเลือดที่ให้ได้

4. การรักษาภาวะโลหิตจางจากการสร้างเม็ดเลือดได้น้อย

นอกเหนือจากการรักษาด้วยการให้เลือดในกรณีที่เป็นแล้ว อาจพิจารณาให้การรักษาตามสาเหตุที่นำมาให้เกิดผลต่อไขกระดูก อาทิ

- ในกรณีของภาวะโลหิตจางเฉียบพลันหลังการติดเชื้อ parvovirus B19 นั้นส่วนใหญ่สามารถหายได้เองจึงอาจพิจารณา รักษาตามอาการและให้เลือดเฉพาะที่จำเป็น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ parvovirus B19 เรื้อรัง หรือมีปัญหาด้านภูมิคุ้มกัน เช่น มีการติดเชื้อ HIV อยู่ก่อน อาจพิจารณาให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ในขนาด 0.4 กรัม/กก./วัน นาน 5 วัน หรือ 1 กรัม/กก./วัน นาน 2-3 วัน เพื่อใช้เป็น neutralizing antibodies ต่อเชื้อไวรัสเนื่องจากคนส่วนใหญ่จะมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสนี้อยู่แล้ว โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตอบสนองดีโดยมีระดับของไวรัสลดลงอย่างรวดเร็ว ระดับ reticulocyte เพิ่มขึ้นและหายจากอาการซีดภายใน 1-2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามควรได้มีการตรวจติดตามผู้ป่วยอีกเป็นระยะ เนื่องจากมีโอกาสเกิดซ้ำได้ หากผู้ป่วยมีอาการกลับมาซ้ำอีกภายใน 6 เดือนโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ด้วย แนะนำให้ใช้ IVIG ในขนาด 0.4 กรัม/กก./ครั้ง ทุกๆ 4 สัปดาห์ เพื่อควบคุม parvovirus B19 ในกระแสเลือด สำหรับการรักษาดังกล่าวการใช้ monoclonal antibody ต่อต้านโปรตีนของเชื้อ parvovirus B19 กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าทดลอง^{12,17}

- ในกรณีของโรคไขกระดูก เช่น ภาวะไขกระดูกฝ่อทั้งชนิดปฐมภูมิ และทุติยภูมินั้น ในปัจจุบันจำเป็นต้องวางแผนการรักษาในระยะยาวด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกที่อาจได้มาจากพี่น้อง หรือผู้บริจาคเสมอ ดังนั้นจำเป็นต้องให้เลือดที่ผ่านการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวโดยวิธีปั่นแยก (leucocyte poor-blood, LPB) หรือ leucocyte depleted blood โดยการกรองเอาเม็ดเลือดขาวออกเป็น filtered blood เพื่อลดปัญหา alloimmunization และผลสำเร็จในระยะยาวของการปลูกถ่ายไขกระดูก สำหรับการรักษาดังกล่าวในภาวะไขกระดูกฝ่อปฐมภูมิ ได้แก่

- Antithymocyte หรือ antilymphocyte globulin ในขนาด 15 มก./กก./วัน นาน 5 วัน

- Cyclosporine A 3-7 มก./กก./วัน นาน 4-6 เดือน โดยรักษาระดับยาที่ 300-500 นาโนกรัม/มล.

- Prednisolone 1-2 มก./กก./วัน

- Danazol 5 มก./กก./วัน

- สำหรับการให้ยาในกลุ่ม androgen และ cytokines (Epo, G-CSF, IL-1, IL-3) ได้ผลไม่แน่นอนและปัจจุบันจะใช้นี้เป็นการรักษาเสริมเท่านั้น⁵

- สำหรับโรคของไขกระดูกถูกแทนที่ เช่น จากเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวหรืออื่น จำเป็นต้องให้การรักษาตามสาเหตุซึ่งจะไม่กล่าวถึงในที่นี้

5. การรักษาเพื่อส่งเสริมการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูก

ภายหลังจากการรักษาภาวะฉุกเฉินในผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยซึ่งไม่มีโรคของไขกระดูกมีแนวโน้มที่จะซีดลงไปได้อีกเพราะธาตุเหล็กและสารอาหารอื่นๆ ที่สะสมไว้อาจไม่เพียงพอในการสร้างเม็ดเลือดแดงชุดใหม่โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งอาจมีปฏิกิริยาของภาวะโภชนาการและได้รับอาหารไม่เพียงพอ โดยแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยได้รับอาหารที่มีประโยชน์พวกโปรตีน ไข่ นม เนื้อสัตว์ต่างๆ และอาหารที่มีธาตุเหล็ก เช่น ตับ เลือดสัตว์เสริม นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ยาเสริมธาตุเหล็กในขนาด 4-6 มก. ของ elemental iron/กก./วัน ในรูปของ drop ferrous sulphate (25 มก./1 มล.) elixir ferrous sulphate (9 มก./1 มล.) หรือยาเม็ด ferrous sulphate (60 มก./1 เม็ด) ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อเป็นวัตถุประสงค์ให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงออกมาชดเชย หลังจากที่ได้รับ Hct เพิ่มขึ้นเป็นปกติแล้ว แนะนำให้เสริมธาตุเหล็กต่อในขนาด 2-3 มก./กก./วัน อีก 1-3 เดือน เพื่อเพิ่มปริมาณเหล็กที่สะสม (iron pool) ในร่างกายให้เพียงพอ

สรุป

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาทางกุมารเวชศาสตร์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก การรักษาเบื้องต้นตามอาการเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อรักษาสัญญาณชีพไว้ให้เป็นปกติ พิจารณาให้เลือดและ/หรือส่วนประกอบของเลือดเฉพาะในกรณีที่เป็นที่จำเป็น อย่างไรก็ตามแพทย์จำเป็นต้องวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางนั้นให้ได้เสมอ เพื่อจะได้เป็นแนวทางในการรักษาที่เหมาะสมและตรงกับโรคที่เป็นสาเหตุหรือพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังผู้เชี่ยวชาญ เพื่อการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Beutler E, Williams WJ. *Williams hematology*. 6th ed. New York; London: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
2. Miller DR, Baehner RL, Smith CH, Miller LP. *Blood diseases of infancy and childhood: in the tradition of C.H. Smith*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1995.
3. Nathan DG. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia; London: W.B. Saunders; 2003.
4. Viprakasit V, Suwanthol L, Sangprapyan T, Glomglao W, Utto W, Veerakul G. Hematological parameters and red blood cell indices in healthy Thai children: a revision for 2005. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 8):S188-96.
5. Rodgers GP, Young NS. *Handbook of clinical hematology*. Pennsylvania; USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
6. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Veerakul G, Chinchang W, Petrarat S, Pung-Amritt P, et al. Co-inheritance of Hb Pak Num Po, a novel alpha1 gene mutation, and alpha0 thalassemia associated with transfusion-dependent Hb H disease. *Am J Hematol* 2004;75:157-63.
7. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
8. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.
9. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Pung-Amritt P, Petrarat S, Suwanthol L, Fisher C, et al. Clinical phenotypes and molecular characterization of HbH-Pakse disease. *Haematologica* 2002;87:117-25.
10. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, Pongtanakul B, Chinchang W, Tanphaichitr VS. Acute haemolytic crisis in a Thai patient with homozygous haemoglobin Constant Spring (Hb CS/CS): a case report. *Ann Trop Paediatr* 2004;24:323-8.
11. Chinprasertsuk S, Wanachiwanawin W, Piankijagum A. Effect of pyrexia in the formation of intraerythrocytic inclusion bodies and vacuoles in haemolytic crisis of haemoglobin H disease. *Eur J Haematol* 1994;52:87-91.
12. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
13. Kellermayer R, Faden H, Grossi M. Clinical presentation of parvovirus B19 infection in children with aplastic crisis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1100-1.
14. Tanphaichitr VS, Pung-amritt P, Yodthong S, Soongswang J, Mahasandana C, Suvatte V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the newborn: its prevalence and relation to neonatal jaundice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26 (Suppl 1):137-41.
15. Tanphaichitr VS, Chonlasi R, Suwanthol L, Pung-Amritt P, Tachavanich K, Yoksan 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.
16. Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol* 1999;104:2-13.
17. Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:245-59.
18. Reardon JE, Marques MB. Laboratory evaluation and transfusion support of patients with autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2006;125(Suppl):S71-7.
19. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131-6.

