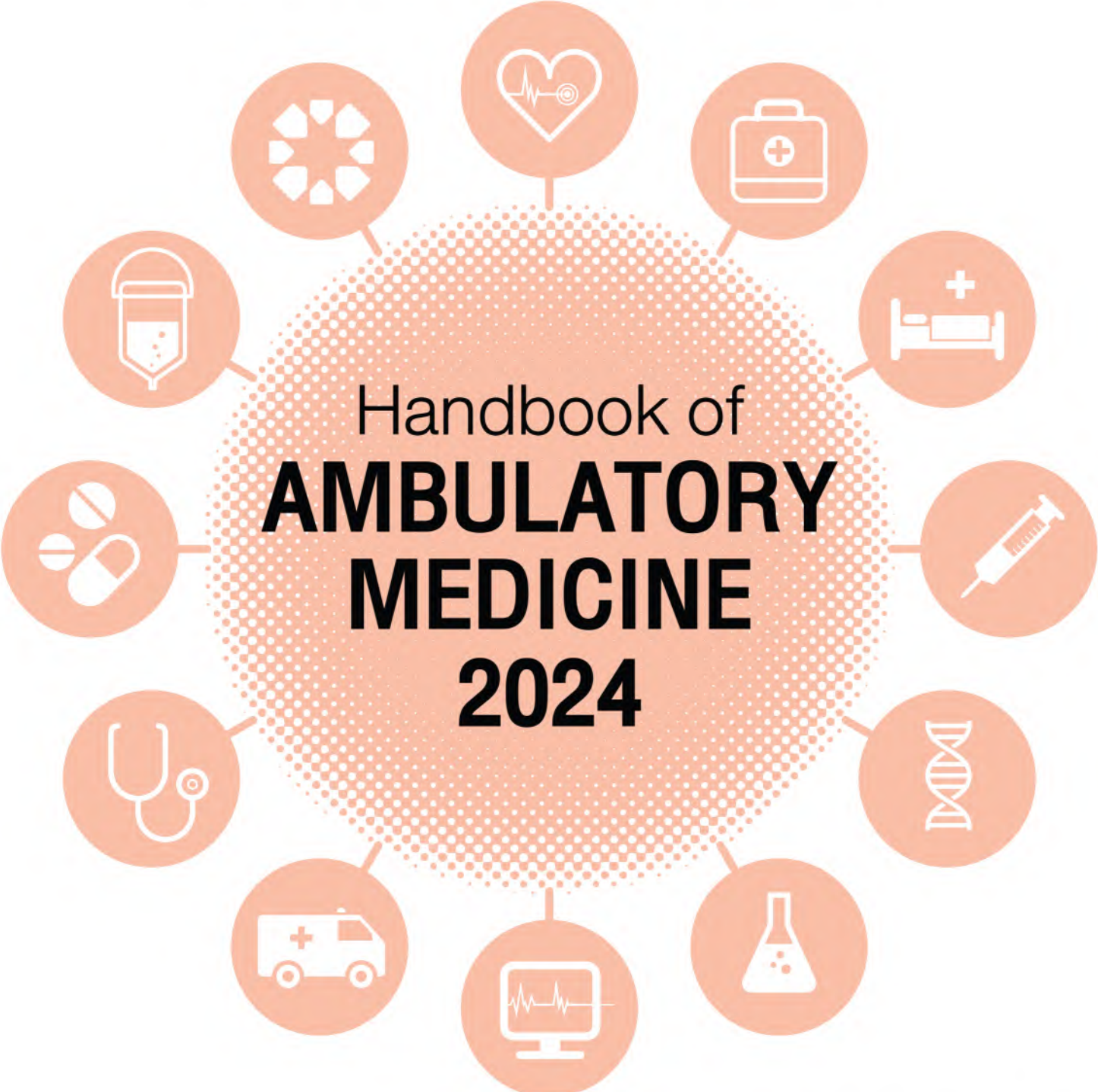


คู่มือเวชศาสตร์ผู้พวยนอก 2024

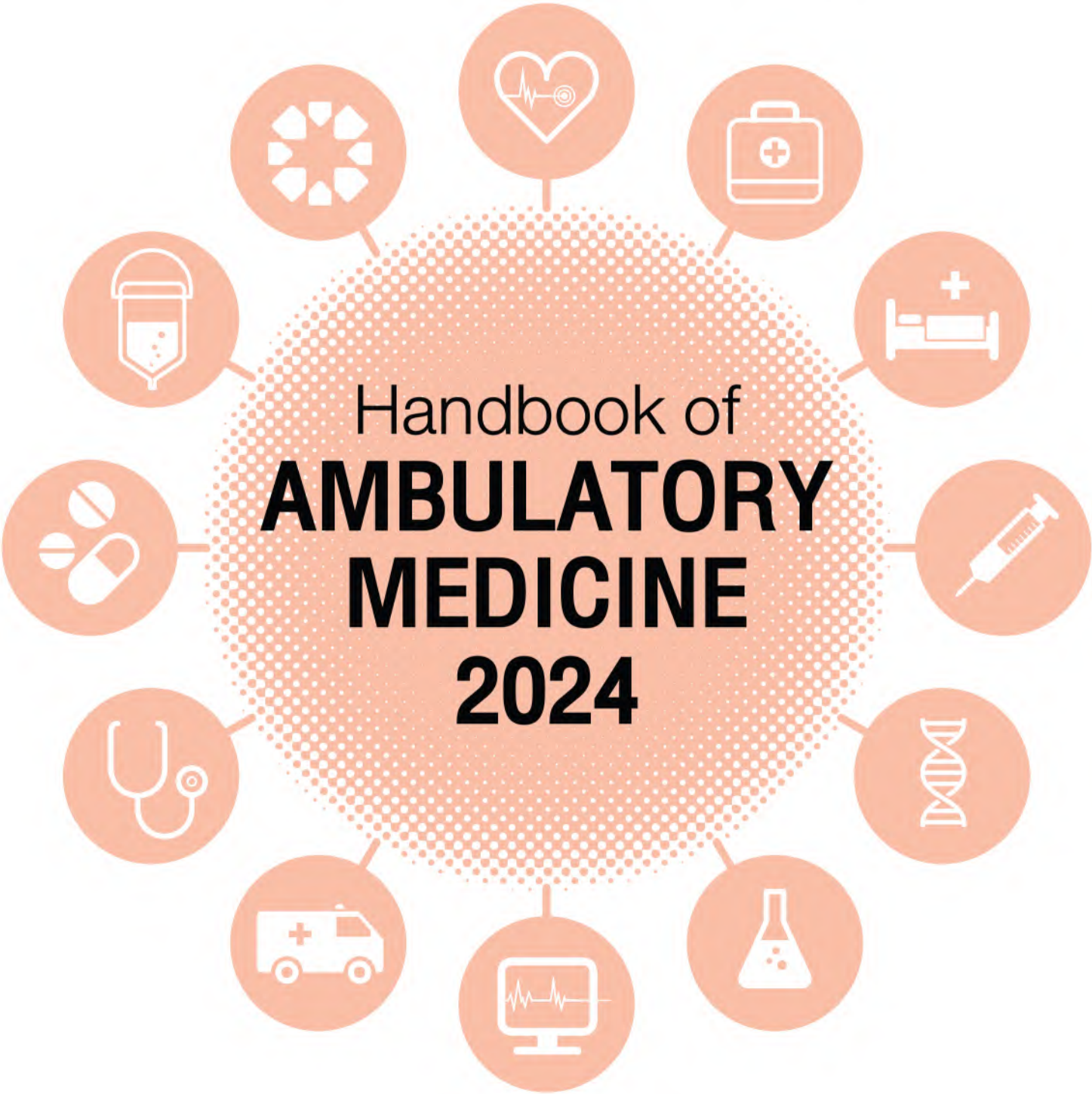


Handbook of **AMBULATORY MEDICINE** 2024

บรรณาธิการ

รศ.ดร.นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา
รศ.ดร.พญ.วรมภา มโนสร้อย
รศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี
รศ.พญ.ภัทราพร ตาเจริญเมือง
อ.พญ.รุจิรา รุจิเวชพงศธร

คู่มือเวชศาสตร์ผู้พวยนอก 2024



Handbook of **AMBULATORY MEDICINE** 2024

บรรณาธิการ

รศ.ดร.นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสกา
รศ.ดร.พญ.วรมภา มโนสร้อย
รศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี
รศ.พญ.ภัทราพร ตาเจริญเมือง
อ.พญ.รุจิรา รุจิเวชพงศธร

HANDBOOK OF AMBULATORY MEDICINE 2024

คู่มือเวชศาสตร์ผู้ป่วยนอก 2024

รศ.ดร.นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา, รศ.ดร.พญ.วรรณภา มโนสร้อย
รศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี, รศ.พญ.ภัทราพร ตาเจริญเมือง, อ.พญ.รุจิรา รุจิเวชพงศธร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

คู่มือเวชศาสตร์ผู้ป่วยนอก 2024 = Handbook of ambulatory medicine 2024 .--
เชียงใหม่ : ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2567.
530 หน้า

1. อายุรศาสตร์ -- คู่มือ. 2. เวชปฏิบัติ -- คู่มือ. I. ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา. II. ชื่อเรื่อง.

616

ISBN(e-book) : 978-616-620-001-0

จัดทำโดย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 5 อาคารบุญสม มาร์ติน

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

110 ถนนอินทวโรรส ตำบลศรีภูมิ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

โทรศัพท์ 053-934896 มือถือ 065-4219909

Email: bookmedcmu@gmail.com

Web site: <https://w1.med.cmu.ac.th/intmed/academic-km/>

คำนำ

การดูแลผู้ป่วยนอกนั้นมีความสำคัญอย่างมากในทางเวชปฏิบัติ ซึ่งต้องอาศัยทักษะการซักประวัติ ตรวจร่างกายเพื่อรวบรวมข้อมูลในระยะเวลาอันสั้นและจำกัด รวมถึงการซักประวัติและตรวจร่างกายครอบคลุม ตรงประเด็น เพื่อวางแผนการตรวจรักษาผู้ป่วยเพิ่มเติมให้เป็นไปอย่างถูกต้องเหมาะสม

แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปรวมถึงอายุรแพทย์จึงมีความจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยนอก ดังนั้นตำรา Handbook of ambulatory medicine 2024 เล่มนี้จึงได้จัดทำขึ้นจากรวบรวมองค์ความรู้พื้นฐาน งานวิจัยใหม่ ๆ รวมถึงแนวทางเวชปฏิบัติที่ทันสมัยและสอดคล้องกับบริบทการดูแลผู้ป่วยนอกในประเทศไทย

ตำรา Handbook of ambulatory medicine 2024 เล่มนี้ มีการแบ่งหัวข้อตามสาขาวิชาต่าง ๆ ของอายุรศาสตร์โดยอายุรแพทย์เฉพาะทางหลากหลายสาขาวิชา โดยเริ่มต้นบทความด้วยกรณีศึกษาตัวอย่าง ตามด้วยเนื้อหาและแนวทางการรักษาในกรณีศึกษานั้น ๆ เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและเห็นภาพรวมในการดูแลผู้ป่วยนอกมากขึ้น

สุดท้ายนี้บรรณาธิการขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่กรุณาสละเวลานิพนธ์ และทำให้ตำราเล่มนี้มีความสมบูรณ์และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ตำรา Handbook of ambulatory medicine 2024 เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา

วรพกา มโนสร้อย

ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี

ภัทราพร ตาเจริญเมือง

รุจิรา รุจิเวชพงศธร

CONTRIBUTORS

อ.พญ.กนกกาญจน์ ภิญโญพรพาณิชย์

หน่วยวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.พญ.กวิศรา กระแสเวส

หน่วยโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.กานต์ พงษ์สุวรรณ

หน่วยโรคไต
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.นพ.กิตติ เทียนขาว

หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.พญ.จุฑามาศ ไพโรจน์

หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.ชญาศักดิ์ วันทนียวงศ์

หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.นพ.ชัยยุทธ เจริญธรรม

หน่วยมะเร็งวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.นพ.ชุตีเทพ ทิฆมพุดิ

หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

CONTRIBUTORS

อ.นพ.ณภัทร นพรัตน์ไกรลาศ

หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.พญ.ณัฐชนก นิตยวัฒน์ชาญชัย

หน่วยโรคระบบการหายใจ เวชบำบัดวิกฤตและภูมิแพ้
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.ณัฐวุฒิ วงษ์สำราญ

หน่วยระบบต่อมไร้ท่อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.พญ.ธณิกา เกตุเผือก

หน่วยมะเร็งวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.นพ.ธัชธรรม์ สุขสมบูรณ์เจริญ

หน่วยมะเร็งวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.ธีรฉัตร พรรณเชษฐ์

หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.นนทกร อันตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.นพดน้อย ศิริมหาราช

หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

CONTRIBUTORS

ผศ.นพ.นราวุฒิ ประเสริฐวิทยากิจ

หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศ.พญ.นันทนา กลิตานนท์

หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.นพ.นิธิ อินรุ่งโรจน์

หน่วยระบบทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.พญ.นิพัทธวรรณ ไวศยะนันท์

หน่วยระบบต่อมไร้ท่อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.พญ.บุษยามาส ชีวสกุลยง

หน่วยมะเร็งวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.ปริญญา เรือนวิไล

หน่วยโรคระบบการหายใจ เวชบำบัดวิกฤตและภูมิแพ้
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.ปณัฏฐ์ เจษฎาพร

หน่วยวิชาอายุรศาสตร์ผู้สูงอายุ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.พฤทธิ์ คูศิริสิน

หน่วยโรคไต
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

CONTRIBUTORS

อ.นพ.กานูพงษ์ โปธา

หน่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.นพ.ภูริพงศ์ กิจดำรงธรรม

หน่วยระบบทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.พญ.รุจิรา รุจิเวชพงศธร

หน่วยโรคผิวหนัง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.พญ.วณิชชา กัมทรทิพย์

หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.ดร.พญ.วรพกา มโนสร้อย

หน่วยระบบต่อมไร้ท่อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.วสุวิช วันไชยธนวงศ์

หน่วยระบบทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.พญ.ศศิณี อันตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.นพ.หฤษฎ์ ทองวิฑูโกมลย์

หน่วยโรคติดเชื้อและเวชศาสตร์เขตร้อน
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Chapter		Page
1	แนวทางการวินิจฉัย และรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง Approach to eosinophilia and management อ.นพ.นนทกร อัครตระกูล	1
2	การวินิจฉัยและการรักษาโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia อ.พญ.ศศิณี อัครตระกูล	18
3	ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ Long-term management of venous thromboembolism อ.นพ.ธีรฉัตร พรหมเชษฐ์	34
4	อาการเวียนศีรษะและอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน Dizziness and vertigo ผศ. นพ. ชุตติเทพ ทีฆพุมิ	59
5	กลุ่มโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบบ่อยในบริบทผู้ป่วยนอกสำหรับอายุรแพทย์ Common movement disorders in outpatient setting for Internist อ.นพ.ชญาศักดิ์ วันทนีวงศ์	73
6	ภาวะปรีชาบกพร่อง Cognitive impairment อ.นพ.นพดน้อย ศิริมหาราช	88
7	ข้อมือตกและการอ่อนแรงของมือ Wrist drip and wasted hand ผศ. นพ. กิตติ เทียนขาว	97
8	การวินิจฉัยและรักษาภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง Approach and management of adrenal insufficiency รศ. พญ. วรพกา มโนสร้อย	108
9	แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ Management of thyrotoxicosis อ.นพ.ณัฐวุฒิ วงษ์สำราญ	124

Chapter		Page
10	แนวทางการสืบค้นภาวะก้อนไทรอยด์ Management of thyroid nodule ผศ.พญ.นิพัทธวรรณ ไวยะนันท์	139
11	แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง Approach and management of hypertension อ.นพ.ณภัทร นพรัตน์ไกรลาศ	154
12	หัวใจเต้นพลิ้ว Management of atrial fibrillation ผศ.นพ.นราวุฒิ ประเสริฐวิทยากิจ	172
13	ภาวะใจสั่น Approach to palpitation ผศ.นพ.นราวุฒิ ประเสริฐวิทยากิจ	192
14	การดูแลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง Management of chronic heart failure อ.พญ.จุฑามาศ ไพโรจน์	208
15	การรักษาหลังภาวะหัวใจขาดเลือด Post-myocardial infarction management อ.นพ.ภาณุพงษ์ โปธา	227
16	แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ Management of gouty arthritis อ.พญ.วณิชชา กัมมรทิพย์	242
17	โรคข้อเข่าเสื่อมในปัจจุบัน Update in osteoarthritis ศ.พญ.นันทนา กลิตานนท์	262
18	โรคติดเชื้อปรสิตที่พบบ่อยบนผิวหนัง Common infestations อ.พญ.รุจิรา รุจิเวชพงศธร	278

Chapter		Page
19	การดูแลรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในเวชปฏิบัติผู้ป่วยนอก Practical points of hyponatremia in ambulatory setting อ.นพ.พฤทธิ์ คุศิริสิน	290
20	การดูแลรักษาโรคร่วมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง How To Manage Co-morbidities in Chronic Kidney Disease อ.นพ.กานต์ พงษ์สุวรรณ	309
21	แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ยา และการรักษาแบบผู้ป่วยนอก Approach to drug allergy อ.พญ.กนกกาญจน์ ภิญโญพรพาณิชย์	336
22	การลดการสั่งจ่ายยาสำหรับผู้สูงอายุ Deprescribing for Older People อ.นพ.ปานัสม์ เจษฎาพร	354
23	โรคหืด Approach and management of asthma ผศ.พญ.ณัฐชนก นียติวัฒน์ชาญชัย	373
24	แนวทางการตรวจวินิจฉัยก้อนเดี่ยวในปอด Approach to lung nodule อ.นพ.ปริญญา เรือนวิไล	387
25	โรคปอดหลังติดเชื้อวัณโรค Post tuberculosis lung disease (PTLD) อ.นพ.ปริญญา เรือนวิไล	402
26	โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน Dyspepsia ผศ.นพ.นิธิ อินรุ่งโรจน์	419
27	โรคลำไส้แปรปรวน Irritable bowel syndrome อ.นพ.วสุวิช วันไชยธนวงศ์	432

Chapter		Page
28	ท้องผูก Constipation <i>ผศ. นพ. ภูริพงศ์ กิจดำรงธรรม</i>	441
29	การดูแลผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี Management of HIV infection <i>อ. พญ. กวิสรา กระแสเวช</i>	453
30	การให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่ Adult vaccination <i>อ. นพ. ฤกษ์ ทองวิฑูโกมลย์</i>	463
31	การจัดการความปวดจากมะเร็ง Cancer pain management <i>ผศ. พญ. ธนิกา เกตุเผือก</i>	473
32	การคัดกรองโรคมะเร็งโดยพื้นฐาน Basic cancer screening <i>ผศ. นพ. ธีธรรม์ สุขสมบูรณ์เจริญ</i>	489
33	การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านม Breast cancer screening <i>รศ. นพ. ชัยยุทธ เจริญธรรม</i>	504
34	การตรวจคัดกรองของโรคมะเร็งปอด Lung cancer screening <i>รศ. พญ. บุษยามาส ชีวสกุลยง</i>	515

แนวทางการวินิจฉัยและรักษา ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง

APPROACH TO EOSINOPHILIA AND MANAGEMENT

1

อ.บว.นพ.นกร อันตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตัวอย่างผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 42 ปี มาตรวจสุขภาพ ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว การตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ พบว่ามีผลการตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ (complete blood count, CBC) ผิดปกติดังนี้ hemoglobin 13 g/dL, hematocrit 39%, white blood cell (WBC) $18 \times 10^9/L$ (neutrophil 33%, lymphocyte 18%, monocyte 4%, eosinophil 44%, basophil 1%), platelet $164 \times 10^9/L$

ผลการตรวจสเมียร์เลือดพบ leukocytosis with marked eosinophilia โดยไม่พบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน แพทย์ได้ให้การรักษาเบื้องต้นด้วยยาฆ่าพยาธิไปก่อนแล้วนัดติดตามที่ 1 และ 2 เดือน ยังพบเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลสูงอยู่

บทนำ

ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) มีความสัมพันธ์กับหลายกลุ่มโรค ทั้งโรคภูมิแพ้ (allergic diseases) โรคกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue diseases) การติดเชื้อ โดยเฉพาะกลุ่มเชื้อปรสิต (parasitic infection) กลุ่มโรคมะเร็ง (neoplastic diseases) และมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่มีเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน (idiopathic eosinophilia) ภาวะนี้ผู้ป่วยอาจจะไม่แสดงอาการหรือในบางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต การที่แพทย์มีความรู้ความเข้าใจในการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงที่ถูกต้องจะนำไปสู่การวินิจฉัย และการรักษาที่เหมาะสม

กลไกการเกิดโรค

เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะการตอบสนองต่อการติดเชื้อกลุ่มปรสิตและโรคภูมิแพ้ ไซโตไคน์ที่สำคัญในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล ได้แก่ interleukin (IL)-3, IL-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)¹ โดยหากมีการกระตุ้นที่มากเกินไปจะทำให้เกิดพยาธิสภาพหลายรูปแบบ เช่น การเกิดหลอดเลือดอุดตัน² (thrombosis) การเกิดพังผืด³ (fibrosis) หลอดเลือดอักเสบ⁴ (vasculitis) รวมทั้งกระบวนการอักเสบทางระบบภูมิแพ้ (allergic inflammation) ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงที่เกิดจากการตอบสนองจากการกระตุ้นด้วยปัจจัยภายนอก (secondary eosinophilia หรือ reactive eosinophilia) และภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงจากความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเอง (primary eosinophilia) ซึ่งในบางกรณีอาจไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน (idiopathic eosinophilia)

ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง คือ ภาวะที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือด (absolute eosinophil count, AEC) มากกว่า $0.5 \times 10^9/L$ หรือ $500/\mu L$ สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามระดับอีโอซิโนฟิลในเลือด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงเล็กน้อย (mild eosinophilia) คือ มีอีโอซิโนฟิลอยู่ในช่วง $0.50-1.49 \times 10^9/L$, ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงระดับปานกลาง (moderate eosinophilia) คือ มีอีโอซิโนฟิลอยู่ในช่วง $1.50-5.00 \times 10^9/L$ และภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงระดับรุนแรง (severe eosinophilia) คือ มีอีโอซิโนฟิลมากกว่า $5.00 \times 10^9/L$ ⁵

HYPEREOSINOPHILIA

ภาวะ hypereosinophilia (HE) คือภาวะที่ร่างกายมีเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงกว่า $1.5 \times 10^9/L$ อย่างน้อย 2 ครั้งในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์⁵⁻⁷ แต่หากตรวจพบการเพิ่มขึ้นอย่างมากของอีโอซิโนฟิลในเนื้อเยื่อ (tissue hypereosinophilia) ก็สามารถให้การวินิจฉัยภาวะ HE ได้แม้ปริมาณอีโอซิโนฟิลในเลือดต่ำกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ด้วยเกณฑ์ 1 ใน 3 ข้อต่อไปนี้⁵

1. พบอีโอซิโนฟิลมากกว่าร้อยละ 20 ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทั้งหมดในไขกระดูก
2. พบอีโอซิโนฟิลในเนื้อเยื่อจำนวนมาก (massive tissue eosinophilia)
3. พบการสะสมของโปรตีนจากแกรนูลของอีโอซิโนฟิล (eosinophil granule protein)

ในเนื้อเยื่อปริมาณมากด้วยวิธีการย้อมสีอิมมูโนฮิสโตเคมี (ไม่ว่าจะพบ หรือไม่พบการเพิ่มขึ้นของอีโอซิโนฟิลในเนื้อเยื่อ)

ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัย HE จะต้องไม่พบการทำงานของอวัยวะผิดปกติที่เกิดจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil-related organ damage) แต่หากพบการทำงานของอวัยวะผิดปกติแล้ว จะจัดเป็น hypereosinophilic syndrome (HES)

กลุ่มสาเหตุของภาวะ HE ตาม Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (WC-EDS)⁵ มีดังนี้

1. Hereditary (familial) variant hypereosinophilia (HE_{FA}) ในกรณีมีประวัติครอบครัวและไม่พบสาเหตุอื่นที่เป็นสาเหตุของ HE
2. Hypereosinophilia of undetermined significance (HE_{US}) หรือ idiopathic HE ในกรณีไม่พบสาเหตุอื่นของ hypereosinophilia และไม่มีประวัติครอบครัว
3. Primary (clonal/neoplastic) hypereosinophilia (HE_N) ปัจจุบันใช้การจำแนกโรคและการวินิจฉัยตามเกณฑ์ 5th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Haematolymphoid Tumours⁷ ปี 2022 หรือ International Consensus Classification (ICC) of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias⁸ ปี 2022
4. Secondary (reactive) hypereosinophilia (HE_R) ซึ่งในการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะ HE ต้องแยกภาวะนี้ก่อนเสมอ รวมทั้งที่เกิดจากโรคกลุ่มมะเร็งหรือ clonal disease อื่นที่ส่งผลเพิ่มไซโตไคน์กระตุ้นเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลที่ปกติให้สูงขึ้น จะจัดอยู่ในกลุ่มนี้ด้วย เช่น lymphocyte-variant hypereosinophilia

HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME (HES)

กลุ่มอาการ hypereosinophilia (hypereosinophilic syndrome, HES) คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ HE ที่มีการทำงานของอวัยวะผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล (eosinophil-related organ damage) โดยไม่มีเหตุอื่นที่อธิบายอาการของผู้ป่วยได้ ซึ่งสามารถเกิดได้จากทุกกลุ่มสาเหตุข้างต้น

อาการและอาการแสดงของภาวะ HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

อาการของ HES สามารถเกิดได้กับหลายระบบในร่างกาย เช่น อาการทางระบบหัวใจ และหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบประสาท ระบบผิวหนัง อาจพบการลดลงของเม็ดเลือดชนิดอื่นเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของพังผืดในไขกระดูก ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลุ่มอาการที่เกิดจากการทำงานของอวัยวะผิดปกติของเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล⁹

ระบบอวัยวะ	อาการหรือโรคที่พบได้
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	Endomyocardial fibrosis, necrotizing myocarditis, mural thrombus formation
ระบบผิวหนัง	Mucosal ulceration, nail bed infarcts, splinter hemorrhages, eczema, erythroderma, urticaria/angioedema
ระบบทางเดินอาหารและตับ	Dysmotility, malabsorption, fibrosis/stricture, hepatosplenomegaly
ระบบเลือด	Anemia, thrombocytopenia, myelofibrosis
ระบบประสาท	Cerebral vessel thrombosis, encephalopathy, peripheral neuropathy, seizure
ระบบทางเดินหายใจ	Embolic disease, asthma, infiltrative eosinophilic disease, pleural effusions
ระบบข้อและรูมาติสซั่ม	Vasculitis, non-erosive polyarthritis, joint effusions
ระบบอื่น ๆ	Fatigue, myalgia

ขั้นตอนในการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง ในขั้นตอนแรกต้องแยกสาเหตุอื่นที่ส่งผลเพิ่มเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลก่อนเสมอ และควรปฏิบัติไปพร้อมกับการค้นหาอาการที่เกิดจากอีโอซิโนฟิลสูงไปด้วย หลังจากแยก reactive eosinophilia ออกไปแล้ว จึงทำการสืบค้นหากลุ่มโรค primary (clonal) eosinophilia ต่อไป

SECONDARY (REACTIVE) EOSINOPHILIA

ในภาวะนี้ปริมาณอีโอซิโนฟิลที่เพิ่มขึ้นเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อโรค หรือปัจจัยภายนอกอื่น ๆ ดังนั้นการรักษาจึงขึ้นอยู่กับสาเหตุหรือปัจจัยหลักที่เป็นสิ่งกระตุ้น ซึ่งบางครั้งภาวะนี้สามารถมีอีโอซิโนฟิลสูงมากถึงระดับ moderate หรือ severe ได้ การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างเป็นระบบ จะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง สาเหตุของ secondary eosinophilia ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะ secondary eosinophilia⁹⁻¹¹

โรคกลุ่มภูมิแพ้	Asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, atopic dermatitis/eczema
โรคระบบผิวหนัง (ที่ไม่ใช่กลุ่มโรคภูมิแพ้)	Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome)
ยา	Antibiotics (penicillin, cephalosporin, quinolone, sulfonamide) Antiepileptics (phenytoin, valproate) Antidepressants (fluoxetine, amitriptyline)
โรคติดเชื้อ	Parasites: strongyloidiasis, hookworm, filariasis, toxocariasis, schistosomiasis, fascioliasis Fungi: invasive aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) Bacteria: tuberculosis Virus: human immunodeficiency virus (HIV)
โรคระบบทางเดินอาหาร	Primary gastrointestinal eosinophilic disorders (including eosinophilic esophagitis), chronic pancreatitis, inflammatory bowel disease, celiac disease
กลุ่มอาการ vasculitis	Polyarteritis nodosa, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)
โรคภูมิคุ้มกัน	Systemic lupus erythematosus, eosinophilic fasciitis (Shulman's disease), rheumatoid arthritis
โรคระบบทางเดินหายใจ	Acute and chronic eosinophilic pneumonia (including Löffler's syndrome, allergic bronchopulmonary aspergillosis and sarcoidosis)
โรคมะเร็ง	Solid tumors, lymphomas, acute lymphoblastic leukemia
โรคระบบโลหิตวิทยา	Lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome
สาเหตุอื่น	Adrenal insufficiency, atheroembolic disease (e.g., cholesterol atheroembolic disease), chronic graft-versus-host disease, Gleich's syndrome (episodic angio-edema with eosinophilia), disorders of immune regulation (including hyper IgE syndrome, dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency, human phosphoglucomutase 3 (PGM3) deficiency)

**LYMPHOCYTE-VARIANT HYPEREOSINOPHILIA
หรือ LYMPHOCYTE-VARIANT HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME (L-HES)**

โรคกลุ่มนี้ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม secondary eosinophilia ซึ่งเกิดจากเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ที่ผิดปกติ โดยลิมโฟไซต์ที่ผิดปกตินี้มีการสร้างไซโตไคน์โดยเฉพาะ IL-5 ที่เพิ่มมากขึ้น ส่งผลกระตุ้นการสร้างอีโอซิโนฟิลที่มากขึ้น¹² จัดอยู่ในกลุ่ม reactive eosinophilia อาการที่พบได้บ่อย คือ อาการทางผิวหนัง¹³ เช่น คัน ผื่นลมพิษ (urticaria) ผื่นแพ้อักเสบ (eczema) ผื่น erythroderma เป็นต้น เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย และลักษณะของโรคมีความคล้ายคลึงกับ idiopathic hypereosinophilia/idiopathic hypereosinophilic syndrome ดังนั้นในหลายแนวทางเวชปฏิบัติจะแนะนำให้ตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคนี้เพิ่มเติม เมื่อไม่พบสาเหตุอื่นในโรคกลุ่ม primary (clonal) eosinophilia แล้ว ก่อนจะให้การวินิจฉัย idiopathic hypereosinophilia/idiopathic hypereosinophilic syndrome^{10, 14}

ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย L-HES ชัดเจน เบื้องต้นสามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจพบลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ที่ผิดปกติจากการตรวจด้วยวิธีโพล ไซโทเมทรี โดยลักษณะการแสดงออกทางอิมมูโนฟีโนไทป์ที่ผิดปกติ (aberrant T-cell immunophenotype) ตามที่มีรายงาน¹⁵ ได้แก่ CD3⁻, CD4⁺ (พบบ่อยที่สุด) หรือ CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻ หรือ CD3⁺, CD4⁺, CD7⁻ ส่วนการตรวจด้วยวิธีระดับโมเลกุล เช่น ตรวจพบความผิดปกติของยีนตัวรับบนทีเซลล์ (T-cell receptor gene rearrangement) ทั้งจากการตรวจด้วย วิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ next-generation sequencing (NGS) โดยไม่พบลักษณะอิมมูโนฟีโนไทป์ของทีเซลล์ที่ผิดปกติ อาจไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัยภาวะ L-HES¹⁵

การรักษาภาวะ L-HES คล้ายกับการรักษา idiopathic HES โดยจะใช้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นหลัก หากไม่ตอบสนองต่อกอร์ติโคสเตียรอยด์ สามารถใช้ยากดภูมิคุ้มกัน IL-5 คือ mepolizumab¹⁶ หรือยาอื่นที่มีรายงานได้แก่ cyclosporin¹⁷, methotrexate¹⁸, alemtuzumab¹⁹, mycophenolate mofetil²⁰ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องมีการติดตามในระยะยาวเนื่องจากมีโอกาสที่ตัวโรคจะพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในอนาคต

PRIMARY (CLONAL) EOSINOPHILIA

หลังจากแยกภาวะที่เกิดจากปัจจัยภายนอกอื่นแล้ว การส่งตรวจขั้นตอนต่อไปเป็นการสืบค้นหาโรคกลุ่ม clonal eosinophilia ซึ่งเป็นโรกระบบโลหิตวิทยาที่พบได้ไม่บ่อย ดังนั้นควรส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาเพิ่มเติมหากไม่พบสาเหตุอื่นที่ชัดเจนของการมีเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น โรคทางโลหิตวิทยากลุ่มนี้มักมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน และมีลำดับขั้นตอนของการวินิจฉัยในแต่ละโรค ในปัจจุบันสามารถใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของทาง WHO 2022⁷ หรือ ICC 2022⁸ โดยลำดับขั้นตอนของการวินิจฉัยมีดังนี้

1. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions (MLN-TK)
2. WHO-defined myeloid neoplasms with eosinophilia
3. Myeloproliferative neoplasms (MPN) และ myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) โดยโรคกลุ่มนี้มีหลายชนิดและอาจพบภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงได้ ปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของทาง WHO 2022⁷ หรือ ICC 2022⁸ ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่สำคัญ คือ ต้องไม่พบความผิดปกติของพันธุกรรมที่เข้าได้กับโรคกลุ่ม MLN-TK โดยโรคกลุ่ม MPN และ MDS/MPN จะไม่กล่าวถึงในบทนี้
4. Chronic eosinophilic leukemia (CEL)
5. Idiopathic hypereosinophilic syndrome (iHES)

MYELOID/LYMPHOID NEOPLASMS WITH EOSINOPHILIA AND TYROSINE KINASE GENE FUSIONS (MLN-TK)

MLN-TK เป็นโรคกลุ่มแรกที่ต้องสืบค้นเพิ่มเติมก่อนให้การวินิจฉัยโรคกลุ่มอื่น โรคกลุ่มนี้เกิดจากการสับเปลี่ยนตำแหน่งของยีน (gene rearrangement) ที่ผิดปกติทำให้เกิดยีนผสม (fusion gene) แล้วกระตุ้นการทำงานของ tyrosine kinase ที่จำเพาะ ส่งผลเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ นำไปสู่ภาวะอีโอซิโนฟิลสูงและเกิดอาการต่าง ๆ ขึ้น โดยยีน *PDGFRA* เป็นยีนที่เกิดการสับเปลี่ยนและเป็นสาเหตุของภาวะอีโอซิโนฟิลสูงได้บ่อยที่สุด ความผิดปกติส่วนใหญ่เป็นชนิด cryptic translocation ที่ไม่สามารถตรวจด้วยการตรวจโครโมโซมมาตรฐานได้ จึงจำเป็นต้องตรวจด้วยวิธี PCR หรือ fluorescent in-situ hybridization (FISH) รองลงมา คือ ยีน *PDGFRB* และ *FGFR1* โดยความผิดปกติกลุ่มนี้มักตรวจพบความผิดปกติได้จากวิธีการตรวจโครโมโซมมาตรฐาน^{7, 14} เช่น 5q31-33 สำหรับ *PDGFRB*, 8p11-12 สำหรับ *FGFR1* ส่วนความผิดปกติของยีนอื่นที่พบได้ไม่บ่อยนัก ได้แก่ 9p24 สำหรับ *JAK2*, 13q12 สำหรับ *FLT3* เป็นต้น การวินิจฉัยโรคกลุ่ม MLN-TK จึงทำได้ด้วยการส่งตรวจโครโมโซมจากไขกระดูก หากไม่พบความผิดปกติที่อธิบายได้ควรพิจารณาส่งเลือดตรวจด้วยวิธี reverse transcription (RT)-PCR หรือ interphase/metaphase FISH เพื่อตรวจ fusion gene ของกลุ่มโรคนี้

CHRONIC EOSINOPHILIC LEUKEMIA (CEL)

หลังจากแยกโรคกลุ่ม MLN-TK และ WHO-defined myeloid neoplasms ออกไปแล้ว โรค CEL ตาม WHO 2022⁷ หรือ CEL, not otherwise specified (CEL, NOS) ตาม ICC 2022⁸ เป็นโรคอีกลำดับที่อยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค โดยทั้ง 2 เกณฑ์การวินิจฉัยมีความคล้ายคลึงกัน มีจุดต่างเล็กน้อย สรุปเกณฑ์การวินิจฉัย CEL ดังนี้

1. ตรวจพบอีโอซิโนฟิลในเลือดมากกว่า $1.5 \times 10^9/L$ โดย
 - ICC 2022 ระบุว่าอีโอซิโนฟิลต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของเม็ดเลือดขาวทั้งหมดโดยไม่ได้ระบุช่วงเวลาที่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงขึ้น
 - WHO 2022 ระบุว่าต้องมีการตรวจพบอีโอซิโนฟิลสูงขึ้นในระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ซึ่งจากเดิม WHO 2016²¹ ใช้ระยะเวลาที่ 6 เดือน
2. ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย acute myeloid leukemia (AML)
3. ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยกับโรคกลุ่ม MLN-TK คือ ไม่พบความผิดปกติของยีน *ABL1* (รวมทั้งไม่พบ *BCR::ABL1*), *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2* หรือ *FLT3* fusions
4. ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกลุ่ม MPN, MDS/MPN และ systemic mastocytosis
5. มีลักษณะผิดปกติของไขกระดูกดังนี้
 - มีจำนวนเซลล์ในไขกระดูกเพิ่มขึ้น (hypercellularity) ร่วมกับมีลักษณะผิดปกติ (dysplastic changes) โดยเฉพาะเซลล์เมกะคาริโอไซต์ ส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการมีพังผืดในไขกระดูกเพิ่มขึ้นและมักมีปริมาณอีโอซิโนฟิลในไขกระดูกสูง
 - ICC 2022 นับการตรวจพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนตั้งแต่ร้อยละ 2 ในเลือด หรือร้อยละ 5-19 ในไขกระดูกเป็นการตรวจพบลักษณะผิดปกติของไขกระดูกที่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัย CEL, NOS
6. ตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้ง cytogenetic abnormality และ/หรือ somatic mutation ที่แสดงถึง clonality
 - ICC 2022 ยังคงนับการตรวจพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนตั้งแต่ร้อยละ 2 ในเลือด หรือร้อยละ 5-19 ในไขกระดูกว่าเป็นหลักฐานของ clonality
 - WHO 2022 ไม่สามารถใช้การตรวจพบเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนในการบ่งชี้ clonality ได้

IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIA หรือ IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME (iHES)

หลังจากที่ได้จำแนก reactive HE และได้ตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ primary (clonal) eosinophilia ตามที่ได้กล่าวมาในข้างต้นแล้ว หากไม่พบสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงแล้ว สามารถให้การวินิจฉัย iHES ได้เมื่อครบเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

1. ปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล มากกว่าเท่ากับ $1.5 \times 10^9/L$ และมีอัตราส่วนมากกว่าร้อยละ 10 (ตามเกณฑ์ ICC 2022 มีการกำหนดอัตราส่วนของอีโอซิโนฟิล) โดย ICC 2022⁸ แนะนำว่าควรมีระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาอาจจะใช้ระยะเวลาที่ 2-4 สัปดาห์^{5, 6}
2. พบการทำงานของอวัยวะผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล จะเข้าได้กับ iHES
3. ไม่พบสาเหตุอื่นของภาวะ HE
4. ไม่พบลักษณะของ L-HES
5. ไม่พบความผิดปกติอื่นจากการตรวจไขกระดูก นอกจากการเพิ่มขึ้นของอีโอซิโนฟิล
6. ไม่พบ clonal abnormality อื่นจากการตรวจทางพันธุกรรม (molecular genetic)

แนวการส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะ HE มี 2 จุดประสงค์หลัก คือ การตรวจเพิ่มเติมเพื่อค้นหาการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล และเพื่อหาสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง ในหลายแนวทางเวชปฏิบัติ^{10, 14, 22} จำแนกขั้นตอนของการตรวจเพิ่มเติมในภาวะ HE (ดังรูปที่ 1) ดังนี้

1. การตรวจเพื่อหาสาเหตุอื่นของการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล และการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล รวมไปถึงการส่งตรวจเพื่อคัดกรอง primary (clonal) eosinophilia ในเบื้องต้น
 - การตรวจเพื่อค้นหาการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิล ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมหลังจากการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างเป็นระบบ เช่น การส่งตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจ (echocardiogram) กรณีสงสัยความผิดปกติทางระบบหัวใจ หรือการตรวจการนำไฟฟ้าของเส้นประสาท (nerve conduction study) กรณีผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้กับ peripheral neuropathy เป็นต้น และตรวจหาสาเหตุอื่นของ secondary eosinophilia ตามตารางที่ 2 ที่แสดงไว้ก่อนหน้านี้
 - ระดับวิตามิน บี 12 ในซีรัม สามารถพบระดับสูงขึ้นในโรคกลุ่ม myeloid neoplasms และ HES ได้ อาจจะช่วยแนะแนวทางในการสืบค้นเพิ่มเติมได้มากขึ้น²³

- ตรวจระดับ tryptase ในซีรัม สามารถพบระดับสูงขึ้นในโรคกลุ่มที่มียีน *KIT* ผิดปกติ เช่น systemic mastocytosis, โรคกลุ่ม MLN-TK โดยเฉพาะ *PDGFRA* gene rearrangement โรคกลุ่ม myeloid neoplasms และ HES ได้²⁴
 - ตรวจระดับอิมมูโนโกลบูลินในซีรัม โดยเฉพาะ IgE สามารถพบสูงขึ้นในหลายภาวะ ทั้ง secondary และ primary eosinophilia
2. การตรวจเพื่อหาสาเหตุ primary (clonal) eosinophilia ดังนี้
- ตรวจหา *FIP1L1::PDGFRA* fusion ด้วยวิธี FISH หรือ RT-PCR เนื่องจากต้องจำแนก โรคกลุ่ม MLN-TK ซึ่ง *PDGFRA* เป็นยีนที่มีการเกิด gene rearrangement บ่อยที่สุด สามารถส่งได้จากทั้งเลือดและไขกระดูก ส่วนการตรวจหา fusion gene อื่น พิจารณาตามความเหมาะสม เช่น *BCR::ABL1* ในกรณีสงสัย CML หรือ *PDGFRB, JAK2, FGFR1* ในกรณีสงสัย fusion gene อื่นในโรคกลุ่ม MLN-TK เป็นต้น
 - การตรวจไขกระดูก เพื่อตรวจดูลักษณะไขกระดูกและลักษณะของเซลล์ในไขกระดูก การมี dysplastic changes นับปริมาณเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน การมีพังผืดในไขกระดูก และเพื่อการย้อมสีอิมมูโนฮิสโตเคมีเพิ่มเติมในกรณีสงสัยโรคบางอย่าง เช่น CD117, tryptase และ CD25 ในกรณีที่ตรวจพบระดับ tryptase สูงขึ้นในซีรัม เพื่อการวินิจฉัยโรค systemic mastocytosis
 - การตรวจโครโมโซม (standard karyotyping) จากไขกระดูกเพื่อหา clonality
 - การตรวจอิมมูโนฟีนไทป์ของลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ สำหรับการวินิจฉัย L-HES
 - การตรวจด้วยวิธี next-generation sequencing (NGS) เพื่อตรวจหา clonality โดยละเอียด สามารถส่งได้จากเลือดหรือจากไขกระดูก ด้วยชุดตรวจของยีน myeloid หรือชุดตรวจหา clonal T-cell receptor gene rearrangement อาจพิจารณาส่งในรายที่เหมาะสมเนื่องจากการตรวจที่มีราคาแพง

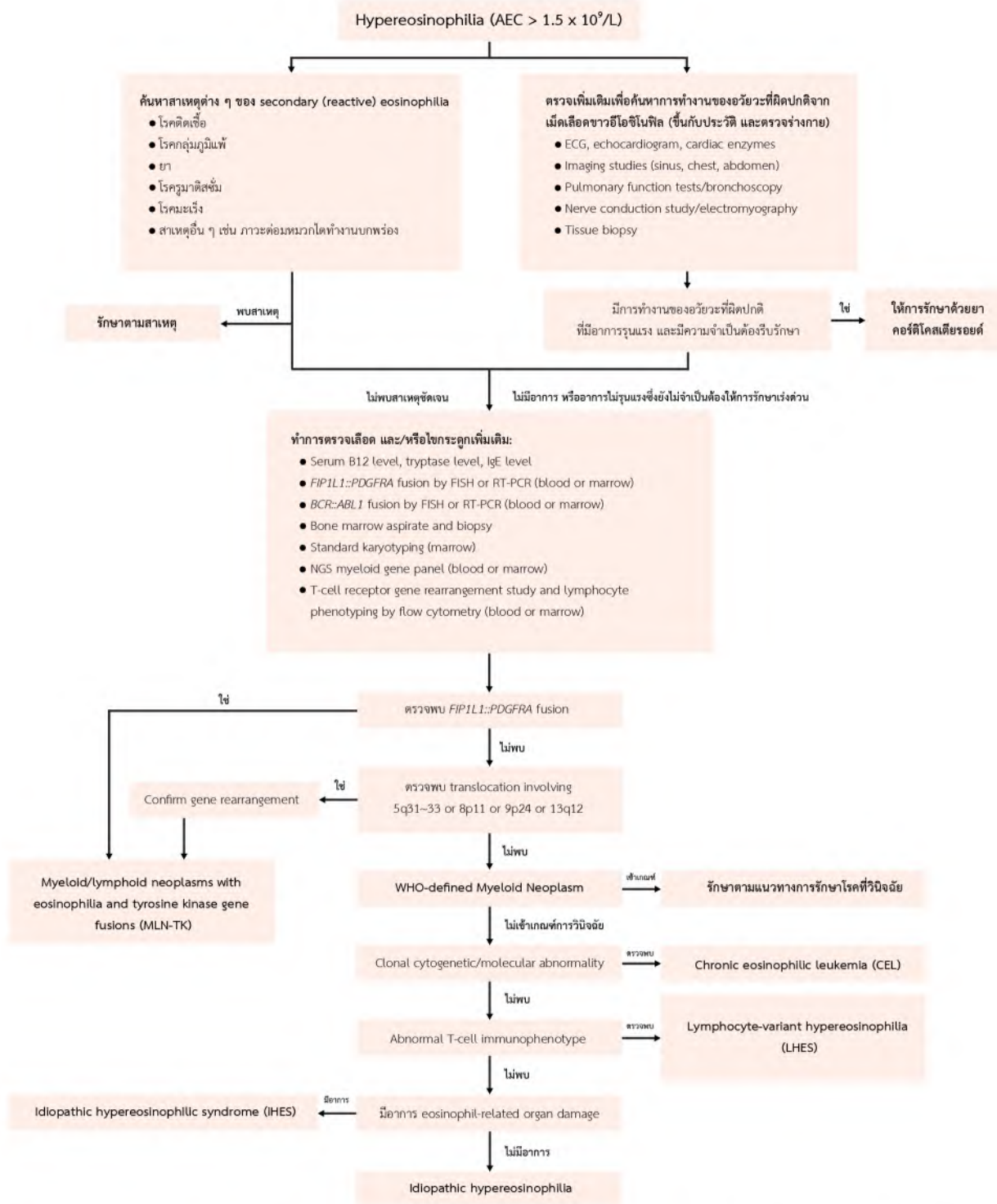
การรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง และ HES

การรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงขึ้นกับสาเหตุของภาวะดังกล่าวทั้งกลุ่ม secondary (reactive) eosinophilia และ primary (clonal) eosinophilia โดยหากผู้ป่วยมีการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลซึ่งเข้าได้กับ HES แล้วอาจมีอาการรุนแรงถึงชีวิต (life-threatening) เช่น ผู้ป่วยมีอาการทางระบบหัวใจหรือหลอดเลือดสมองอุดตัน ควรได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนไปพร้อมกับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ HES เลย หรือในกรณีที่มีข้อจำกัดในการส่งตรวจ อาจจำเป็นต้องให้การรักษาไปก่อน แต่หากผู้ป่วยยังไม่เข้าเกณฑ์ HES จะสามารถรอตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุก่อนได้ โดยหากตรวจไม่พบสาเหตุชัดเจน (idiopathic HE) จะยังไม่จำเป็นต้องให้การรักษา แต่ใช้การติดตามอาการเพื่อเฝ้าระวังการทำงานของอวัยวะที่ผิดปกติจากเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยแนวทางที่ใช้รักษา HES มีดังนี้

1. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นยาหลักทางเลือกแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย HES ที่มีอาการรุนแรง โดยพิจารณาเริ่มต้นด้วย prednisolone ขนาด 0.5-1 mg/kg ต่อวัน เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นปรับลดขนาดยาลง โดยแนะนำให้ยา ivermectin ควบคู่กันไปด้วยในกรณีมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อพยาธิ strongyloidosis with hyperinfection¹⁰
2. ยากลุ่ม cytotoxic agents เช่น hydroxyurea, methotrexate หรือ cyclophosphamide โดยยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการแบ่งเซลล์เม็ดเลือดขาว
 - ยา hydroxyurea เป็นยาที่ใช้บ่อย เนื่องจากสามารถใช้รักษาโรคกลุ่ม MPN ที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถใช้ยา TKI ได้ สำหรับภาวะ HES ยานี้ใช้เป็นยาทางเลือกที่สอง ในกรณีไม่ตอบสนอง หรือไม่สามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ หรือใช้เป็นยาทางเลือกแรกในกรณีวินิจฉัยโรค MPN บางชนิด
 - ยาอื่นในกลุ่มนี้ เช่น methotrexate หรือ cyclophosphamide มักถูกเลือกใช้ในโรคมะเร็งในกรณีใช้ควบคู่กับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (steroid-sparing agent) หรือกรณีไม่สามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้
3. ยาปรับภูมิคุ้มกัน หรือ immunomodulatory drugs เช่น cyclosporin และ interferon α โดยยากลุ่มนี้ใช้เป็นยาทางเลือกที่สองรองลงมาจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในกรณีต้องการหลีกเลี่ยงการใช้ยา cytotoxic agent โดยเฉพาะในกลุ่มอาการ L-HES
4. ยาชีววัตถุ หรือ biologic drugs ได้แก่ mepolizumab และ reslizumab ซึ่งเป็นยายับยั้ง IL-5 โดย mepolizumab ได้รับการรับรองให้สามารถใช้ได้ใน HES แต่ยายังคงมีราคาแพง และยังคงมีข้อจำกัดในการเข้าถึง ส่วนยาอื่นในกลุ่มนี้ เช่น ยายับยั้งตัวรับ IL-5 และยายับยั้งตัวรับ IL-4

5. ยายับยั้ง tyrosine kinase (TKI) เช่น imatinib และ ruxolitinib โดยปกติใช้ในโรคกลุ่ม MLN-TK
6. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด หรือ allogeneic stem cell transplantation มีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคกลุ่มนี้ด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกไม่มากนัก คำแนะนำส่วนใหญ่พิจารณาทำในกรณีวินิจฉัยกลุ่มโรคที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เช่น MLN-TK ที่เกิดจาก *FGFR1* rearrangement หรือ CEL²⁵ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่มีโอกาสพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในอนาคต

การใช้ยาอื่นนอกเหนือจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษา HES ควรปรึกษาแพทย์เฉพาะทางตามโรคกลุ่มที่เป็นสาเหตุของ HES หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาเพื่อการติดตามการรักษาต่อเนื่อง



AEC: absolute eosinophil count, ECG: electrocardiogram, FISH: fluorescent in-situ hybridization, Ig: immunoglobulin, NGS: next-generation sequencing, RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction, WHO: World Health Organization

รูปที่ 1 สรุปแนวทางการสืบค้นเพื่อตรวจหาสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง¹⁴

ตัวอย่างผู้ป่วย (เฉลย)

การตรวจเพิ่มเติม:

- Serum tryptase และ serum B12 level มีระดับปกติ
- *FIP1L1::PDGFRA* rearrangement ผล negative
- Bone marrow aspiration: hypercellularity with markedly increase eosinophils, myeloblast 1%
- Bone marrow biopsy: hypercellular bone marrow with diffuse infiltration of eosinophils, no significant increase of blast, no evidence of mastocytosis and lymphoma
- Bone marrow cytogenetics: 46, XX
- NGS myeloid gene panel: none of pathogenic or likely pathogenic mutations were detected
- PCR for T-cell receptor gene rearrangement study and lymphocyte phenotyping: no clonality detected

ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัย idiopathic hypereosinophilia และได้ติดตามอาการและ CBC เป็นระยะ แต่ใน 6 เดือนต่อมา ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเหนื่อยง่ายเพิ่มขึ้น มีอาการและการตรวจร่างกาย เข้าได้กับภาวะหัวใจล้มเหลว ได้รับการตรวจเพิ่มเติมกับทางอายุรแพทย์โรคหัวใจพบว่า มี endomyocardial fibrosis ผล CBC Hb 12.2 g/dL, Hct 37%, WBC $22 \times 10^9/L$ (neutrophil 36%, lymphocyte 17%, monocyte 3%, eosinophil 54%, basophil 1%), platelet $159 \times 10^9/L$

ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัย idiopathic hypereosinophilic syndrome (IHES) และได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

สรุป

ภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงเป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป รวมถึงอายุรแพทย์ควรมีความรู้ ความเข้าใจในการประเมินอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น การตรวจหาสาเหตุในเบื้องต้น รวมถึงการส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพิ่มเติมหากไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องและทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Schwartz C, Willebrand R, Huber S, Rupec RA, Wu D, Locksley R, et al. Eosinophil-specific deletion of IkappaBalpha in mice reveals a critical role of NF-kappaB-induced Bcl-xL for inhibition of apoptosis. *Blood*. 2015;125(25):3896-904.
2. Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood*. 2006;107(2):558-65.
3. Aceves SS. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):15-21.
4. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):474-83.
5. Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59.
6. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, Reiter A, Tzankov A, Hasserjian RP, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *Am J Hematol*. 2023;98(8):1286-306.
7. Khoury JD, Solary E, Abila O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
9. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):240-51.
10. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017;176(4):553-72.
11. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol*. 2006;133(5):468-92.
12. Simon H, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1112-20.

13. Lefevre G, Copin MC, Staumont-Salle D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):255-66.
14. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(5):946-68.
15. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica*. 2009;94(9):1188-93.
16. Roufosse F, de Lavarelle A, Schandene L, Cogan E, Georgelas A, Wagner L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):828-35 e3.
17. Tabata R, Tabata C, Katashima Y, Yasumizu R. Effect of cyclosporine on lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2013;16(4):488-91.
18. Vaklavas C, Tefferi A, Butterfield J, Ketterling R, Verstovsek S, Kantarjian H, et al. 'Idiopathic' eosinophilia with an Occult T-cell clone: prevalence and clinical course. *Leuk Res*. 2007;31(5):691-4.
19. Pitini V, Teti D, Arrigo C, Righi M. Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome with abnormal T cells: a case report. *Br J Haematol*. 2004;127(5):477.
20. Hanbali A, Shaheen M, Alfraih F, Al-Otaibi W, El Fakih R, Owaidah T, et al. A case of T-cell lymphoproliferative disorder associated with hypereosinophilia with excellent response to mycophenolate mofetil. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(4):241-4.
21. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
22. Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):47-54.
23. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106(6):505-15.

24. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood*. 2003;101(12):4660-6.
25. Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrz-Krzemien S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *Am J Hematol*. 2012;87(6):643-5.

การวินิจฉัยและการรักษาโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA (IDA)

2

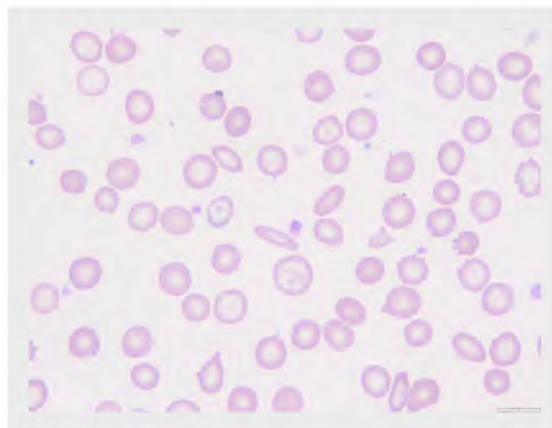
อ.พญ.ศศิณี อันตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตัวอย่างผู้ป่วย

รายที่ 1 ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 28 ปี มีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย ตรวจร่างกาย พบ mildly pale conjunctivae ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ hemoglobin (Hb) 10.5 g/dL, mean corpuscular volume (MCV) 76 fL, blood smear พบ hypochromic microcytic red cells, absolute reticulocyte count 39,000/cu.mm., red cell distribution width (RDW) 18.3%, serum iron (SI) 17 µg/dL, total iron-binding capacity (TIBC) 485 µg/dL, transferrin saturation (TSAT) 3.5 %, และ serum ferritin 10 µg/L

รายที่ 2 ผู้ชายไทย อายุ 55 ปี มีอาการอ่อนเพลียมาก 3 เดือน เบื่ออาหาร ทานได้น้อยลง น้ำหนักลด 3 kg ไม่มีเลือดออกผิดปกติ ไม่มีถ่ายดำ ไม่มีอาการปวดท้อง ตรวจร่างกายพบ markedly pale conjunctivae, atrophic glossitis ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ Hb 6 g/dL, MCV 55 fL, platelet 680,000/cu.mm., RDW 24.6%, blood smear พบ hypochromic microcytic red cells, elliptocytes, pencil cells, tear drop cells, target cells, decreased polychromasia ตามรูปที่ 1 พบ absolute reticulocyte count 28,000/cu.mm., SI 21 µg/dL, TIBC 518 µg/dL, TSAT 4%, และ serum ferritin 8 µg/L



รูปที่ 1 แสดงภาพ peripheral blood smear ของผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

“ท่านจะมีแนวทางการตรวจเพิ่มและให้การรักษา ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย อย่างไร”

บทนำ

ภาวะโลหิตจางพบได้มากถึงร้อยละ 30 ของประชากร ในจำนวนนั้น กว่าครึ่งหนึ่งเป็นโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก¹ ภาวะขาดธาตุเหล็กส่งผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายในหลายระบบ ลดประสิทธิภาพในการเรียนรู้จดจำ มีผลต่อระบบความคิดและการตัดสินใจ²⁻⁴ ขาดสมาธิ และส่งผลเสียต่อประสิทธิภาพในการทำงาน⁵ สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเกิดจากการเสียเลือดเรื้อรัง เช่น ประจำเดือนมามาก หรือมีเลือดออกเรื้อรังในทางเดินอาหาร ในเด็ก, วัยรุ่น, หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มักเกิดจากร่างกายต้องการใช้ธาตุเหล็กในปริมาณที่เพิ่มสูงขึ้นและได้รับธาตุเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอ จะเห็นว่าภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญที่สามารถป้องกันได้ การตรวจคัดกรองในกลุ่มเสี่ยง หรือการตรวจวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นจะช่วยลดผลกระทบทางสุขภาพได้ ในบทความนี้จะกล่าวถึงภาวะขาดธาตุเหล็ก ทั้งอาการ การวินิจฉัยแนวทางการรักษาและการตรวจเพื่อหาสาเหตุ รวมถึงการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

กลไกการควบคุมปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย (IRON HOMEOSTASIS)

ธาตุเหล็กเป็นองค์ประกอบที่สำคัญต่อร่างกาย เนื่องจากเป็นส่วนประกอบที่สำคัญและจำเป็นต่อกระบวนการในระดับเซลล์ ได้แก่ การทำงานของเอนไซม์, กระบวนการสังเคราะห์สารพันธุกรรม, กระบวนการขนส่งออกซิเจน, การทำงานของไมโทคอนเดรียภายในเซลล์ เป็นต้น^{6,7}

โดยทั่วไป ร่างกายมีความต้องการธาตุเหล็กจากอาหารประมาณ 1-2 mg ต่อวัน ในขณะที่มีการเสียธาตุเหล็กในรูปของประจำเดือน และเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารที่หลุดลอกออกตามปกติ ประมาณ 1-2 mg ต่อวันเช่นกัน ในขณะที่ร่างกายจำเป็นต้องใช้ธาตุเหล็กในการผลิตเม็ดเลือดแดง และเซลล์กล้ามเนื้อ ประมาณ 20-25 mg ต่อวัน โดยเหล็กที่ถูกนำมาใช้ส่วนใหญ่มาจากธาตุเหล็กในเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุ และเหล็กที่สะสมในร่างกายกลับมาใช้ใหม่ โดยเหล็กจะถูกเก็บสะสมในรูป ferritin ที่ตับ และในเซลล์ macrophage การดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหาร และการนำธาตุเหล็กมาใช้ ถูกควบคุมด้วย hepcidin และ erythroferrone^{7,8}

ธาตุเหล็กจากอาหารมักอยู่ในรูป ferric iron (Fe^{3+}) จำเป็นต้องผ่านกระบวนการ reduction ด้วยเอนไซม์ duodenal cytochrome B (DcytB) ให้เปลี่ยนเป็น ferrous (Fe^{2+}) ก่อนแล้วจึงถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์เยื่อบุลำไส้ ส่วนดิวไอต์นัมและเจจูนัมส่วนต้น ผ่านทาง divalent metal transporter 1 (DMT1) และออกจากเซลล์ทาง ferroportin ที่ basolateral membrane ของเซลล์เยื่อบุลำไส้ จากนั้น hephaestin จะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา oxidation เปลี่ยน Fe^{2+} กลับมาเป็น Fe^{3+} ก่อนที่จะเดินทางเข้าสู่กระแสเลือด และถูกนำไปเก็บสะสมในรูปของ ferritin ที่เซลล์ตับ และ macrophage^{9,10} ธาตุเหล็กในพลาสมาจะจับกับ transferrin โดย transferrin ทำหน้าที่นำพาธาตุเหล็กไปยัง transferrin receptor เพื่อนำเหล็กไปใช้ในกระบวนการต่าง ๆ ของร่างกาย¹¹

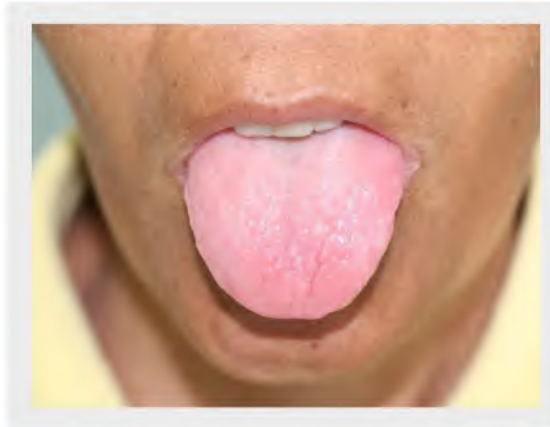
ในภาวะที่มีปริมาณธาตุเหล็กมากเกินไป จนเกินความสามารถในการจับกับ transferrin เรียกว่า non-transferrin bound iron (NTBI) ในจำนวนนี้มีบางส่วนเป็น labile plasma iron (LPI) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยา oxidation ทำให้เกิด free oxygen radical และ NO^- ที่เป็นพิษต่อเซลล์เนื้อเยื่อในร่างกาย จำเป็นต้องมีกระบวนการควบคุมที่ซับซ้อนเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว โดยอาศัย hepcidin เป็นกลไกหลักในการควบคุมการดูดซึมและการนำธาตุเหล็กออกมาใช้ hepcidin เป็น peptide hormone ที่ถูกสร้างที่ตับ hepcidin จะไปยับยั้ง ferroportin ที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ ทำให้ไม่สามารถดูดซึมธาตุเหล็กได้ นอกจากนี้ hepcidin ยังไปยับยั้ง ferroportin ที่เซลล์ตับ และ macrophage ซึ่งเป็นแหล่งสะสมธาตุเหล็กของร่างกาย ทำให้ไม่สามารถนำเหล็กที่มีอยู่มาใช้ประโยชน์ได้⁹⁻¹² ในภาวะขาดธาตุเหล็ก พบว่าร่างกายผลิต hepcidin น้อยลง เพื่อส่งเสริมให้สามารถดูดซึมธาตุเหล็กจากอาหารได้มากยิ่งขึ้น และสามารถนำธาตุเหล็กสะสมออกมาใช้ประโยชน์ได้^{8,10,12}

อาการ และอาการแสดง

เมื่อร่างกายมีความต้องการใช้ธาตุเหล็กเพิ่มมากขึ้นหรือมีการสูญเสียธาตุเหล็กอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ได้รับทดแทนไม่เพียงพอ จะมีการนำธาตุเหล็กที่สะสมไว้ในรูป ferritin ทั้งในตับและ macrophage ออกมาใช้ เมื่อ ferritin มีปริมาณลดลงจนเกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก (iron-deficient erythropoiesis) ผู้ป่วยอาจแสดงอาการของภาวะขาดธาตุเหล็กได้แม้ว่าในระยะนี้จะยังไม่ซีด เช่น มีอาการอ่อนเพลีย หดหู่เรื้อรัง ขาดสมาธิ มีประสิทธิภาพในการเรียนรู้จดจำลดลงจนประสิทธิภาพในการทำงานลดลง เป็นต้น^{5,13}

ในผู้ที่ขาดธาตุเหล็กอย่างต่อเนื่องจะเกิดภาวะโลหิตจาง ซึ่งสามารถแสดงอาการได้หลากหลาย เช่น อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย หดหู่เรื้อรัง เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ซีด มีเสียงอื้อในหู ใจสั่น การรับรสชาติผิดปกติ บางรายมีอาการอยากเคี้ยวน้ำแข็ง ข้าวสาร เปลือกไข่ อาหารดิบ หรืออยากรับประทานสิ่งที่ไม่ใช่อาหาร (pica) เช่น ดิน กระจก เศษแก้ว เป็นต้น¹⁴ นอกจากนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการกลืนลำบากร่วมด้วย ซึ่งสัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติในทางเดินอาหาร ได้แก่ pharyngeal หรือ esophageal webs ได้¹¹

การตรวจร่างกายจะพบภาวะซีด โดยไม่มีตัวเหลืองหรือตาเหลือง ไม่มีตับหรือม้ามโต ในรายที่เป็นมาก อาจพบ ซีด ลิ้นเกลี้ยง (atrophic glossitis), ปากนกกระจอก (angular cheilosis) (รูปที่ 2), เล็บแบนเป็นรูปช้อน (koilonychia) เป็นต้น



รูปที่ 2 แสดงภาวะลิ้นเลี่ยน (atrophic glossitis) และ ปากนกกระจอก (angular cheilosis) ซึ่งพบได้ในภาวะขาดธาตุเหล็ก

การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก

ควรนึกถึงภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีอาการข้างต้น โดยในรายที่ไม่มีโลหิตจาง แต่ไม่มีสาเหตุอื่น ๆ ที่อธิบายอาการอ่อนเพลียได้ อาจพิจารณาตรวจคัดกรองปริมาณธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยโลหิตจาง ตรวจ CBC จะพบ hypochromic microcytic red cells, elliptocytes, pencil-shape cells, target cells (**รูปที่ 1**) ร่วมกับ RDW สูงขึ้น พบ reticulocyte count ต่ำ การตรวจยืนยันการวินิจฉัยมาตรฐาน คือการตรวจไม่พบธาตุเหล็กในไขกระดูก¹⁵ ซึ่งในปัจจุบันแนะนำให้ตรวจเลือดเพื่อวัดปริมาณธาตุเหล็ก ได้แก่ serum ferritin, SI, TIBC, TSAT โดย องค์การอนามัยโลกให้นิยามภาวะโลหิตจาง เมื่อมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 13 g/dL ในผู้ชาย หรือต่ำกว่า 12 g/dL ในผู้หญิง และให้นิยามภาวะขาดธาตุเหล็กในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะอื่นร่วมด้วย เมื่อระดับ serum ferritin น้อยกว่า 15 µg/L ในผู้ใหญ่ และ น้อยกว่า 12 µg/L ในเด็ก¹⁶ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าเกณฑ์การวินิจฉัยนี้มีความจำเพาะสูงมาก แต่มีความไวต่ำ ดังนั้นในทางปฏิบัติจะให้การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อพบ serum ferritin น้อยกว่า 30 µg/L ซึ่งให้ความไวในการวินิจฉัยเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 92 และมีความจำเพาะ ร้อยละ 98¹⁷

ระยะหลังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซีด แต่มีระดับ serum ferritin ลดลงอยู่ในช่วง 30-50 µg/L มักมีอาการอ่อนเพลีย เมื่อได้รับธาตุเหล็กเสริมแล้วอาการอ่อนเพลียดังกล่าวดีขึ้น นอกจากนี้พบว่า การดูดซึมธาตุเหล็กในทางเดินอาหารจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ที่ขาดธาตุเหล็ก ซึ่งภาวะดังกล่าวจะหายไปเมื่อระดับ serum ferritin มากกว่า 50 µg/L ขึ้นไป ซึ่งสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ serum hepcidin และ soluble transferrin receptor^{18,19} จากข้อมูลดังกล่าวจึงควรพิจารณาให้การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก เมื่อระดับ serum ferritin น้อยกว่า 50 µg/L

นอกจากนี้ การตรวจพบ reticulocyte hemoglobin content (CHr) มีระดับต่ำ ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในระยะเริ่มต้นในผู้ที่ยังไม่มีโลหิตจางได้ดี ในผู้ที่มีภาวะโลหิตจางต้องแยกกับธาลัสซีเมีย ซึ่งจะมีค่า CHr ต่ำลงเช่นเดียวกัน ระดับ CHr ไม่ถูกรบกวนด้วยการอักเสบ อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กมีความแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร โดยส่วนใหญ่แนะนำให้วินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อมีระดับ CHr ต่ำกว่า 21 ถึง 29 pg โดยระดับ CHr ที่มากกว่า 30 pg บ่งชี้ว่าอยู่ป่วยไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก²⁰⁻²³

ในผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบ หรือมีโรคเรื้อรัง มักจะมีภาวะ functional iron deficiency ร่วมด้วย ซึ่งจะตรวจพบระดับ SI ต่ำ และมี TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 ได้เช่นเดียวกับ absolute iron deficiency แต่ใน functional iron deficiency จะพบระดับ serum ferritin ปกติหรือสูง เนื่องจาก ferritin เป็น acute phase reactant protein ซึ่งจะมีค่าเพิ่มสูงขึ้นในภาวะที่มีการอักเสบ การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบหรือมีโรคร่วมจึงมีความซับซ้อน มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างกันไป โดยควรพิจารณาให้การวินิจฉัยจากประวัติ โรคร่วม และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ควบคู่ไปพร้อมๆ กัน

ในผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบร่วมด้วย จะให้การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กเมื่อ serum ferritin ต่ำกว่า 100 $\mu\text{g/L}$ หรือ serum ferritin 100-300 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20^{12,24} ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จะให้การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก (absolute iron deficiency) เมื่อ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin น้อยกว่า 100 $\mu\text{g/L}$ และให้การวินิจฉัยภาวะ functional iron deficiency เมื่อมีระดับ serum ferritin ไม่เกิน 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT ไม่เกินร้อยละ 30 แนะนำให้ธาตุเหล็กเสริมเพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน และอาจช่วยลดความต้องการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง (erythropoietin stimulating agent) ได้²⁵ ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ควรได้รับธาตุเหล็กเสริมเมื่อ ระดับ serum ferritin น้อยกว่า 100 $\mu\text{g/L}$ หรือ น้อยกว่า 300 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20²⁶

สาเหตุ

สาเหตุของการขาดธาตุเหล็ก มักเกิดจาก ได้รับธาตุเหล็กไม่เพียงพอต่อความต้องการ หรือมีการสูญเสียเลือดอย่างต่อเนื่อง ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ร้อยละ 20 มีประจำเดือนมาผิดปกติ ในจำนวนนี้ร้อยละ 50 มีภาวะขาดธาตุเหล็ก ร้อยละ 20 มีภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติร่วมด้วย (ส่วนใหญ่เป็น von Willebrand disease)¹¹ ในเพศชาย หรือในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ขาดธาตุเหล็ก มักมีสาเหตุจากการเสียเลือดเรื้อรังในทางเดินอาหาร เช่น peptic ulcer, angiodysplasia, polyp, colorectal cancer เป็นต้น¹¹ สาเหตุของภาวะขาดธาตุเหล็กที่พบบ่อยแสดงในตารางที่ 1 และแนวทางในการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุภาวะขาดธาตุเหล็กแสดงในแผนภาพที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะขาดธาตุเหล็กที่พบบ่อย

มีความต้องการใช้ธาตุเหล็กมากขึ้นกว่าปกติ	ความผิดปกติในการดูดซึมธาตุเหล็ก	มีการเสียเลือดเรื้อรัง	เม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรังในหลอดเลือด (Chronic intravascular hemolysis)
- เด็กและวัยรุ่น - หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร	- เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้ส่วนต้น - โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง - Irritable bowel syndrome (IBS) - Iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA)	- ประจำเดือนมามาก - แผลเรื้อรังในระบบทางเดินอาหาร - เนื้องอกหรือมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร - การบริจาคเลือดอย่างสม่ำเสมอ - การติดเชื้อพยาธิปากขอ (Hookworm infection)	- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - March hemoglobinuria - ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมและมีเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง



แผนภาพที่ 1 แนวทางการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุภาวะขาดธาตุเหล็ก

การรักษา

การรักษาด้วยธาตุเหล็กทดแทนในปัจจุบัน มีทั้งยาชนิดรับประทานและยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของภาวะขาดธาตุเหล็ก ความแรงด่วนในการรักษา และผลข้างเคียงของยา โดยแนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทนควบคู่กับการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง และควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและแก้ไขต้นเหตุของการขาดธาตุเหล็กไปพร้อม ๆ กัน

1. ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน

ยาธาตุเหล็กชนิดเม็ดรับประทานที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบันมีสองชนิด คือ 1) ธาตุเหล็กในรูปเกลือเฟอร์รัส (ferrous salts) ได้แก่ ferrous fumarate, ferrous sulfate และ ferrous gluconate 2) ธาตุเหล็กในรูปน้ำตาลมอลโทส (iron polymaltose) โดยแต่ละชนิดมีขนาดยา สัดส่วนและปริมาณธาตุเหล็กที่สามารถดูดซึมได้ หรือ elemental iron แตกต่างกันไป ยาธาตุเหล็กกลุ่มเกลือเฟอร์รัสมีส่วน elemental iron ต่ำ ส่วนประกอบของยาที่ไม่ถูกดูดซึมอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร เช่น อึดแน่นท้อง คลื่นไส้ ถ่ายเหลว หรือ ท้องผูก²⁷ และส่งผลเสียต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้²⁷ ธาตุเหล็กในรูปน้ำตาลมอลโทสมีส่วน elemental iron มากกว่า จึงมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ยาธาตุเหล็กจะถูกดูดซึมได้ดีในขณะท้องว่าง จึงแนะนำให้รับประทานก่อนหรือระหว่างมื้ออาหาร หากรับประทานยาแล้วมีอาการคลื่นไส้ แนะนำให้ทานพร้อมอาหาร หรือ หลังอาหารได้ ควรหลีกเลี่ยงการทานธาตุเหล็กร่วมกับนม ชา หรือกาแฟ เนื่องจากมีสารยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็ก หลีกเลี่ยงการทานยาลดกรด การทานควบคู่กับวิตามินซีช่วยเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็กได้ เมื่อทานธาตุเหล็กทดแทน อูจจาระจะเปลี่ยนเป็นสีดำคล้ำ^{7,9}

ในผู้ที่ไม่มีภาวะซีด แนะนำให้รับประทานยาธาตุเหล็กทดแทน ปริมาณ 28 ถึง 50 mg elemental iron ต่อวัน โดยทานวันละครั้ง ต่อเนื่องทุกวัน หรือ ทาน 100 mg elemental iron วันเว้นวัน นานอย่างน้อย 25 วัน หรือจนกว่าจะหายจากอาการขาดธาตุเหล็ก และมีระดับ serum ferritin มากกว่า 100 $\mu\text{g/L}$ ²⁴

ในผู้ป่วยที่มีโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก แต่เดิมแนะนำให้รับประทานธาตุเหล็กทดแทน 100 ถึง 200 mg elemental iron โดยแบ่งให้ 2 ถึง 3 ครั้งต่อวัน⁷ ในปัจจุบันพบว่า เมื่อรับประทานธาตุเหล็กในปริมาณตั้งแต่ 60 mg elemental iron ขึ้นไป ส่งผลให้ระดับ hepcidin เพิ่มสูงขึ้นนาน 24 ถึง 48 ชั่วโมง และการรับประทานในปริมาณที่สูงขึ้น ยิ่งกระตุ้นให้ hepcidin เพิ่มสูงมากขึ้นหลายเท่า มีผลยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็กในมอดถัดไปในช่วงเวลานั้น การรับประทานยาธาตุเหล็กในขนาดสูง หรือการรับประทานวันละหลายครั้ง จึงมีผลให้ร่างกายสามารถดูดซึมธาตุเหล็กได้น้อย ธาตุเหล็กส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมจะยิ่งส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ปัจจุบันมีคำแนะนำให้รับประทานธาตุเหล็กในขนาด 60 ถึง 120 mg elemental iron ต่อวัน หรือวันเว้นวัน โดยไม่แนะนำให้รับประทานธาตุเหล็กในปริมาณมากกว่านี้ เนื่องจากการรับประทานยาในขนาดสูงนอกจากจะไม่ได้ประโยชน์ในทางคลินิก กลับเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย^{9,28}

มีหลายการศึกษาพบว่า การรับประทานธาตุเหล็กแบบวันเว้นวัน ร่างกายจะมีการดูดซึมธาตุเหล็กในสัดส่วนที่มากกว่าการรับประทานทุกวัน และมากกว่าการแบ่งรับประทานวันละหลายมื้อ ตามลำดับ^{29,30} แม้ว่าบางการศึกษาพบว่า การรับประทานธาตุเหล็กต่อเนื่องทุกวัน วันละสองมื้อ ส่งผลให้ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเร็วกว่าเมื่อเทียบกับการรับประทานยาวันเว้นวัน อย่างไรก็ตาม เมื่อได้รับธาตุเหล็กในปริมาณเทียบเท่ากัน ผู้ป่วยที่รับประทานธาตุเหล็กวันเว้นวัน จะมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นไม่ต่างกับการรับประทานยาทุกวัน หรือรับประทานวันละสองมื้อ ในขณะที่การรับประทานวันเว้นวันมีรายงานเกิดผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า^{29,30} อย่างไรก็ตาม แนวทางในการบริหารยาธาตุเหล็กที่ได้ประโยชน์มากที่สุด และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในปัจจุบันผู้ป่วยที่ซีดเล็กน้อย หรือมีอาการไม่มาก แนะนำให้รับประทานยาธาตุเหล็กเพียงวันละครั้ง โดยให้รับประทานวันเว้นวัน หรือรับประทานต่อเนื่องทุกวัน^{9,11} ในรายที่มีอาการมาก และไม่มีผลข้างเคียงจากการรับประทานยา อาจพิจารณาให้ธาตุเหล็กชนิดรับประทานในปริมาณสูงขึ้น ซึ่งอาจช่วยให้มีปริมาณธาตุเหล็กที่ถูกดูดซึมได้มากขึ้นด้วย¹¹ แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากอาการ ความรุนแรงต่อนในการรักษา และผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ภายหลังได้รับธาตุเหล็กทดแทนจะเริ่มพบการตอบสนองต่อการรักษา โดยพบปริมาณเซลล์ reticulocyte เพิ่มขึ้นในช่วง 4 วันแรก และมีปริมาณมากที่สุดในช่วง 7 ถึง 10 วัน⁷ โดยระดับฮีโมโกลบินมักเพิ่มขึ้นสัปดาห์ละ 1 g/dL หลังรับการรักษา แนะนำให้นัดติดตามอาการใน 1 ถึง 2 สัปดาห์แรก เพื่อสอบถามอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ตรวจสอบดูว่าผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้สม่ำเสมอตามที่กำหนดหรือไม่²⁴ โดยระดับฮีโมโกลบินควรเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ ควรให้ทานธาตุเหล็กจนฮีโมโกลบินอยู่ในระดับปกติ ซึ่งมักใช้เวลาประมาณ 1 ถึง 2 เดือน หลังจากนั้นควรให้ยาธาตุเหล็กต่อเพื่อเพิ่มระดับธาตุเหล็กสะสมในร่างกายให้อยู่ในระดับปกติ มีระดับ serum ferritin มากกว่า 100 µg/L ซึ่งมักต้องใช้เวลาอีกประมาณ 3 ถึง 6 เดือน³¹ ควรนัดติดตามดูความเข้มข้นเลือดและปริมาณธาตุเหล็ก ภายหลังการรักษาทุก 6 เดือน²⁴

ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควร ให้กลับมาพิจารณาว่าการวินิจฉัยถูกต้องหรือไม่ ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างเหมาะสมหรือไม่ ผู้ป่วยมีเลือดออกเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการแก้ไขหรือไม่ หากผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้อย่างสม่ำเสมอ ไม่มีเลือดออกเพิ่มเติม และยังมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 g/dL หลังทานธาตุเหล็กนาน 3 สัปดาห์ ให้สันนิษฐานว่าผู้ป่วยไม่สามารถดูดซึมธาตุเหล็กได้ ซึ่งอาจเกิดจากภาวะ celiac disease, autoimmune gastritis, มีการติดเชื้อ Helicobacter pylori หรือมีภาวะ iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน TMPRSS6 ทำให้มีการสังเคราะห์ hepcidin เพิ่มขึ้น และยับยั้งการดูดซึมธาตุเหล็ก เป็นต้น ควรตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม และพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดแทน^{32,33}

2. ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

พิจารณาให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในรายที่ไม่สามารถรับประทานยาธาตุเหล็กได้เนื่องจากมีผลข้างเคียง หรือมีข้อจำกัด ได้แก่ มีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึมยา เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนต้น (total/subtotal gastrectomy, duodenal surgery, bariatric surgery) ผู้ที่มีภาวะ chronic inflammation ซึ่งอาจรบกวนการดูดซึมธาตุเหล็ก เช่น โรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) มีการอักเสบติดเชื้อเรื้อรัง เป็นต้น นอกจากนี้ อาจพิจารณาให้ยาฉีดในผู้ป่วยที่มีความเร่งรีบในการรักษา เช่น ผู้ที่วางแผนเข้ารับการผ่าตัด, หญิงตั้งครรภ์ และผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชนิดรับประทาน³¹

ยาฉีดที่มีใช้ในปัจจุบันมีสองชนิด ได้แก่ iron sucrose และ ferric carboxymaltose (FCM) ซึ่งทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัย สำหรับ iron sucrose ให้ครั้งละ 100 ถึง 200 mg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ในช่วงเวลา 2 ถึง 5 นาที หรือผสมใน 0.9% NaCl 100 mL ให้ทางหลอดเลือดดำในช่วงเวลา 15 นาที ถึงหนึ่งชั่วโมง สามารถให้ซ้ำได้ทุก 1 ถึง 3 วัน^{31,34} สำหรับ FCM เป็นยาธาตุเหล็กขนาดสูง หนึ่งขวดมีปริมาณธาตุเหล็ก 500 mg ในปริมาตร 10 mL โดยให้ได้ไม่เกินครั้งละ 20 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg แต่ต้องไม่เกินครั้งละ 1,000 mg การให้ยาขนาด 500 mg สามารถฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ใช้เวลาอย่างน้อย 5 นาที หรือผสมใน 0.9% NaCl ไม่เกิน 100 mL หากให้ในปริมาณ 1,000 mg ควรผสมใน 0.9% NaCl ไม่เกิน 250 mL โดยให้ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ในช่วงเวลา 15 นาที ถึงหนึ่งชั่วโมง สามารถให้ซ้ำได้ทุกสัปดาห์^{11,35,36} มีการศึกษาพบว่าผู้ที่มิได้เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก มักต้องการธาตุเหล็กทดแทนในปริมาณ 1,000 ถึง 1,500 mg³⁷ หากใช้ iron sucrose ผู้ป่วยจำเป็นต้องมาฉีดยาที่โรงพยาบาลหลายครั้ง ในขณะที่การใช้ขนาดสูงช่วยร่นระยะเวลาการรักษาให้สั้นลงเหลือเพียง 1 ถึง 2 สัปดาห์³⁶ การศึกษาในต่างประเทศแสดงให้เห็นว่าการใช้ FCM มีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจโดยรวมมากกว่าการใช้ iron sucrose³⁸ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดทั้งสองชนิด อาจมีอาการข้างเคียงได้ เช่น ปวดท้อง, คลื่นไส้, ปวดศีรษะ, ผื่นลมพิษ, ปวดข้อ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง

การใช้ FCM อาจกระตุ้นให้มีการขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะ ทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกระดูก, อ่อนแรง, อ่อนเพลีย มักเป็นเพียงชั่วคราว สามารถหายเองได้ใน 8 ถึง 10 สัปดาห์ จึงไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามระดับฟอสเฟตหลังได้รับยา แต่ควรเฝ้าระวังในรายที่มีฟอสเฟตต่ำตั้งแต่ก่อนได้รับยา ควรตรวจระดับฟอสเฟตในเลือดในรายที่มีอาการมาก ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกระดูกอยู่นาน ไม่ดีขึ้น ควรตรวจภาพถ่ายรังสีเพิ่มเติมเพื่อตรวจหาภาวะ osteomalacia ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็กอย่างต่อเนื่อง และจำเป็นต้องได้รับ FCM ช้า แนะนำให้ติดตามระดับฟอสเฟตก่อนให้ยาในครั้งถัดไป ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะฟอสเฟตต่ำ ควรรอให้ระดับฟอสเฟตกลับเป็นปกติก่อนให้ยา หรือพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาธาตุเหล็กกลุ่มอื่นทดแทน^{11,31,35,39}

ในการให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ต้องระมัดระวังการรั่วไหลของยาออกสู่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังโดยรอบ (extravasation) เนื่องจากตัวยามีสีน้ำตาลเข้ม หากมีการรั่วไหลของยาจะทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นมีสีเข้มขึ้นในระยะยาวได้ จึงควรแจ้งความเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นให้ผู้ป่วยทราบก่อนให้การรักษา⁴⁰⁻⁴³

ในอดีตมีรายงานการเกิดการแพ้รุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาฉีดชนิด iron dextran ปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้ยาฉีดชนิดนั้น โดยยาฉีดที่มีใช้ในไทย ทั้ง iron sucrose และ FCM ไม่มีรายงานการแพ้รุนแรงดังกล่าว อย่างไรก็ตาม แนะนำให้เฝ้าระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยขณะได้รับยาธาตุเหล็กชนิดฉีด และติดตามอาการภายหลังได้รับยาอย่างน้อย 30 นาที โดยควรฉีดในสถานพยาบาลที่สามารถเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดและให้การรักษาได้ทันทีหากมีอาการแพ้รุนแรงเกิดขึ้น¹¹

การฉีดธาตุเหล็กเข้าทางหลอดเลือดดำไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ แต่อาจกระตุ้นการเจริญเติบโตของเชื้อโรคได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฉีดในผู้ป่วยที่กำลังมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด¹¹

3. การให้เลือด

ไม่แนะนำให้รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กด้วยการให้เลือด เนื่องจากเป็นภาวะซีดเรื้อรังที่ผู้ป่วยมีการปรับตัวให้ทนต่อภาวะซีด การให้เลือดเป็นการแก้ไขที่ปลายเหตุและเพิ่มความเสี่ยงโดยไม่จำเป็น ทั้งความเสี่ยงจากการรับเลือดและความเสี่ยงจากภาวะน้ำเกิน อาจพิจารณาให้เลือดเฉพาะในรายที่มีภาวะซีดมากจนมีอาการทางระบบประสาทและสมอง เช่น ซึม สับสน มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน^{33,44} ในกรณีเช่นนี้ ควรให้เลือดในอัตราที่ช้า และพิจารณาให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะหากมีภาวะน้ำเกินร่วมด้วย นอกจากนี้ ธาตุเหล็กที่ได้จากการรับเลือด มีปริมาณไม่เพียงพอ ไม่สามารถทดแทนการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กแบบรับประทานหรือแบบฉีดได้

การให้คำแนะนำผู้ป่วย

แนะนำให้ทานอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง เช่น เลือด เครื่องในสัตว์ ตับ ไต ปอด น้ำซุปรกระดูกหมู ในผู้ที่ทานมังสวิรัต แนะนำให้ทานผักใบเขียว ถั่วและธัญพืช ควบคู่กับการทานธาตุเหล็กเสริม เมื่อได้รับยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ควรทานในขณะท้องว่าง ก่อนรับประทานอาหารมื้อเช้า หลีกเลี่ยงการทานธาตุเหล็กพร้อมกับแคลเซียม นม หรือยาลดกรดในกระเพาะอาหาร เนื่องจากทำให้ดูดซึมธาตุเหล็กได้ลดลง หากมีอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร เช่น อึดแน่นท้อง คลื่นไส้ สามารถเปลี่ยนเป็นทานพร้อมอาหารหรือหลังมื้ออาหารได้ แต่ธาตุเหล็กอาจดูดซึมได้ลดลง หากมีอาการข้างเคียงมาก ให้ปรึกษาแพทย์ที่ดูแลเพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษา

ตัวอย่างผู้ป่วย (เฉลี่ย)

- **รายที่ 1** ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 28 ปี มีเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย ตรวจพบ mildly pale conjunctivae Hb 10.5 g/dL วินิจฉัยเป็นโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จากการซักประวัติเพิ่มเติม พบมีประจำเดือนมามาก ตรวจเพิ่มเติมทางนรีเวชวิทยา พบเนื้องอกมดลูกชนิด adenomyosis ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน และการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน โดยมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นเป็นปกติ ตั้งแต่ช่วง 3 สัปดาห์แรก
- **รายที่ 2** ผู้ชายไทย อายุ 55 ปี มีอาการอ่อนเพลียมาก 3 เดือน ตรวจร่างกายพบ markedly pale conjunctivae, atrophic glossitis ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ Hb 6 g/dL เป็นโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก การส่องกล้องในทางเดินอาหารตรวจพบมะเร็งในลำไส้ใหญ่ ในช่วงแรกผู้ป่วยได้รับยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน แต่เนื่องจากระดับ Hb ยังตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควร และผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดลำไส้ จึงได้ธาตุเหล็กขนาดสูงฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ระดับ Hb เพิ่มขึ้นได้ดีและสามารถเข้ารับการผ่าตัดได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ได้รับเลือด

สรุป

- 1) ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ควรคำนึงถึงภาวะนี้ในผู้ที่มีความเสี่ยง โดยเฉพาะผู้ที่มีการเสียเลือดเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจแสดงอาการขาดธาตุเหล็กได้แม้อย่างไม่มีโลหิตจาง การตรวจวินิจฉัยและให้การรักษาได้เร็ว ช่วยลดความรุนแรงและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้
- 2) ภาวะขาดธาตุเหล็กอาจเป็นอาการนำของโรคร้าย เช่น เนื้องอกหรือมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร เมื่อพบภาวะขาดธาตุเหล็กจึงต้องตรวจหาสาเหตุและแก้ไขต้นเหตุของการขาดธาตุเหล็กควบคู่ไปกับการรักษาด้วยธาตุเหล็กทดแทน
- 3) ในผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ไม่ควรให้เลือด แม้ว่าผู้ป่วยจะมีภาวะซีดหรืออ่อนเพลียมาก ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับธาตุเหล็กทดแทน
- 4) การรักษาภาวะขาดธาตุเหล็ก แนะนำให้ธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ในรายที่เกิดอาการข้างเคียง ไม่สามารถทนต่อการทานธาตุเหล็กได้ มีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึม หรือมีภาวะเร่งด่วนที่ต้องการผลการตอบสนองที่รวดเร็ว อาจพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ

เอกสารอ้างอิง

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
2. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2005;8(2):117-32.
3. Glazer Y, Bilenko N. [Effect of iron deficiency and iron deficiency anemia in the first two years of life on cognitive and mental development during childhood]. *Harefuah*. 2010;149(5):309-14, 35.
4. Samson KLI, Fischer JAJ, Roche ML. Iron Status, Anemia, and Iron Interventions and Their Associations with Cognitive and Academic Performance in Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(1).
5. International Conference on Iron deficiency and Behavioral Development. Proceedings. Geneva, October 10-12, 1988. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3 Suppl): 565-705.
6. Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1).
7. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
8. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261-77.
9. Lo JO, Benson AE, Martens KL, Hedges MA, McMurry HS, DeLoughery T, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematol*. 2023;110(2):123-30.
10. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-72.
11. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233-48.
12. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153-70.

13. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(4):e019240.
14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9.
15. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519.
16. WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
17. Soppi ET. Iron deficiency without anemia - a clinical challenge. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1082-6.
18. Galetti V, Stoffel NU, Sieber C, Zeder C, Moretti D, Zimmermann MB. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101052.
19. Tarancon-Diez L, Genebat M, Roman-Enry M, Vázquez-Alejo E, Espinar-Buitrago MS, Leal M, et al. Threshold Ferritin Concentrations Reflecting Early Iron Deficiency Based on Hepcidin and Soluble Transferrin Receptor Serum Levels in Patients with Absolute Iron Deficiency. *Nutrients*. 2022;14(22).
20. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012 [Available from: <https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/>].
21. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14434.
22. Aedh AI, Khalil MSM, Abd-Elkader AS, El-Khawanky MM, Alshehri HM, Hussein A, et al. Reticulocyte Hemoglobin as a Screening Test for Iron Deficiency Anemia: A New Cut-Off. *Hematology Reports*. 2023;15(1):201-11.
23. Jamnok J, Sanchaisuriya K, Chaitriphop C, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S. A New Indicator Derived From Reticulocyte Hemoglobin Content for Screening Iron Deficiency in an Area Prevalent for Thalassemia. *Lab Med*. 2020;51(5):498-506.

24. Pomrop M, Manopunya S, Tantiprabha W, Khuwuthyakorn V, Kosarat S, Natesirinilkul R. Reticulocyte hemoglobin concentration for screening iron deficiency in very low birth weight preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(17):3348-52.
25. Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(6):e23225.
26. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383.
27. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):107-13.
28. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10):1142-7.
29. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524-e33.
30. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232-9.
31. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107(1):16-30.
32. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2014;123(3):326-33.
33. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.
34. Macdougall IC, Comin-Colet J, Breyman C, Spahn DR, Koutroubakis IE. Iron Sucrose: A Wealth of Experience in Treating Iron Deficiency. *Adv Ther.* 2020;37(5):1960-2002.
35. Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol.* 2014;5(2):48-60.

36. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306-15.
37. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. *Anemia*. 2015;2015:763576.
38. Calvet X, Ruíz M, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One*. 2012;7(9):e45604.
39. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022;154:116202.
40. Lim R, Irvine T, Ahmed MS, Abraham K, Wong CF. A permanent tan from iron. *Kidney International*. 2008;73(7):898.
41. El-Zaatari MS, Hassan-Smith ZK, Reddy-Kolanu V. Extravasation and pigmentation post iron infusion. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(4):ii.
42. Crowley CM, McMahon G, Desmond J, Imcha M. Skin staining following intravenous iron infusion. *BMJ Case Rep*. 2019;12(6).
43. Harris RE, Garrick V, Curtis L, Russell RK. Skin staining due to intravenous iron extravasation in a teenager with Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2020;105(4):362.
44. Nixon CP, Sweeney JD. Severe iron deficiency anemia: red blood cell transfusion or intravenous iron? *Transfusion*. 2018;58(8):1824-6.

ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ

VENOUS THROMBOEMBOLISM: VTE

3

อ.นพ.ธีรวัตร พรรณเชษฐ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตัวอย่างผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 60 ปี มาด้วยอาการขาซ้ายบวม 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไม่มีโรคประจำตัว ให้ประวัติอ่อนเพลียมากขึ้น เหนื่อยเวลาออกกำลังกาย ปฏิเสธประวัติอาการหายใจไม่สะดวก ขณะนอนหลับหรือต้องตื่นขึ้นเนื่องจากอาการหายใจไม่สะดวก นอนหนุนหมอน 1 ใบเท่าเดิม ไม่มีประวัติอุบัติเหตุ ผ่าตัด หรือ เดินทางไกลในช่วงเร็ว ๆ นี้ สัญญาณชีพแรกรับ อุณหภูมิร่างกาย 37.2 องศาเซลเซียส อัตราการเต้นของหัวใจ 90 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 130/80 มิลลิเมตรปรอท อัตราการหายใจ 18 ครั้งต่อนาที ตรวจร่างกายพบ moderately pale conjunctivae, left leg pitting edema with swelling 4 cm greater than the right leg ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) 8 กรัมต่อเดซิลิตร, ปริมาตรเฉลี่ยของเซลล์เม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume) 68 เฟมโตลิตร, เม็ดเลือดขาว 8,800 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร, เกล็ดเลือด 420,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ค่าการทำงานของตับและไตปกติ

“ท่านจะทำการประเมิน และ รักษาผู้ป่วยอย่างไร”

บทนำ

ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) ได้แก่ การมีลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis, DVT) หรือ ลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism, PE) ซึ่ง DVT เองเป็นอาการทางคลินิกของ VTE ที่พบเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ PE ที่มีหรือไม่มี DVT ร่วมด้วยนั้น พบได้ ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹ DVT มักเกิดที่หลอดเลือดดำขา ตำแหน่งอื่นที่พบน้อยกว่า เช่น หลอดเลือดดำที่แขน, สมอง เป็นต้น

VTE เป็นภาวะที่มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตและทุพพลภาพประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย VTE เสียชีวิตใน 1 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย โดยบ่อยครั้งมีสาเหตุจากภาวะหรือโรคที่เป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิด VTE (เช่น มะเร็ง, การติดเชื้อในกระแสเลือด, การเจ็บป่วยที่นำไปสู่การนอนโรงพยาบาล) และส่วนน้อยที่เป็นสาเหตุจาก VTE เอง²

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ประจำปีของการเกิด VTE อยู่ที่ 1-2 ราย ต่อประชากร 1,000 คน ต่อปี และจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น²⁻⁴ ความเสี่ยง (lifetime risk) ของ VTE ไม่แตกต่างกันทั้งเพศหญิงและเพศชาย แต่เพศหญิงจะมีความเสี่ยงที่สูงกว่าในช่วงอายุ 20-40 ปี แสดงถึงการเผชิญต่อปัจจัยเสี่ยงในวัยเจริญพันธุ์ที่เพิ่มขึ้น (reproductive risk factors)⁵ ในขณะที่ผู้ชายจะมีความเสี่ยงสูงในกลุ่มอายุที่มากขึ้น โดยเฉพาะตั้งแต่อายุมากกว่าเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป⁶ นอกจากนี้ ยังพบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งจะมีความเสี่ยงของการเกิด VTE มากกว่าประชากรทั่วไปสูงถึง 4-7 เท่า และแตกต่างกันไปในแต่ละชนิดของมะเร็ง⁷⁻¹⁰

ภาวะแทรกซ้อนของ DVT ที่พบบ่อย คือ การเกิดอาการหลังหลอดเลือดมีลิ่มเลือดอุดตัน (post-thrombotic syndrome) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นจากอาการและอาการแสดงของภาวะหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรัง (chronic venous insufficiency) เช่น ข้อมเท้าบวม ผิวหนังมีสีคล้ำ มีแผลที่ผิวหนัง ซึ่งระดับความรุนแรงปานกลาง-มาก (moderate-to-severe post-thrombotic syndrome) เกิดขึ้นได้ถึงร้อยละ 20-35¹¹ ในผู้ป่วย PE จะพบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 1 ปีหลังการวินิจฉัย จะมีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง มีข้อจำกัดด้านการทำงานและการออกกำลังกาย ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการเกิด PE (post-pulmonary embolism syndrome)¹² ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของ PE คือ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจากลิ่มเลือดอุดตันในปอดเรื้อรัง (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) ซึ่งเกิดขึ้นได้ร้อยละ 3 ของผู้ป่วย¹³

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของโรคหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน

อาการจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เกิดลิ่มเลือด โดยลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis) หมายถึง การมีลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำลึกที่ขา (popliteal, femoral, iliac) หรือ แขน (brachial, axillary, subclavian, and brachiocephalic) ซึ่งในบทความนี้จะขอกกล่าวเพียงหลอดเลือดดำลึกที่ขาอุดตัน เท่านั้น อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย คือ อาการปวดที่ขา (80-90%), ปวดเวลาคลำ (75-85%), ขาบวม (80%) โดยมักเป็นเพียงข้างใดข้างหนึ่ง อาการอื่น ๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ สีผิวที่ขาเป็นสีแดง (25%), มีการขยายตัวหลอดเลือดดำชั้นตื้น (30%), จับที่ขาแล้วร้อน กดเจ็บตามแนวหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน

อาการและการแสดงของโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด

ผู้ป่วยส่วนมากจะมีความรุนแรงของอาการหายใจหอบเหนื่อยที่แตกต่างกันไป (80%), ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว (65-70%), ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (70%), เจ็บแปลบหน้าอกเวลาหายใจ (60-70%) อาการอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ ไอเป็นเลือด จากการที่มีการตายของเนื้อปอด (5-13%), ความดันต่ำ ช็อก (10-20%)

ผู้ป่วย PE จะพบหลอดเลือดดำขาอุดตันตั้งแต่ popliteal vein หรือหลอดเลือดดำที่อยู่ต้นกว่า (proximal DVT) ได้ประมาณร้อยละ 40 และมีหลอดเลือดดำอุดตันที่ calf vein หรือ ถัดจาก popliteal vein ไป (distal DVT) ร้อยละ 25^{14, 15}

นอกจากนี้ ควรคิดถึง PE ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางระบบทางเดินหายใจ แต่ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติที่สามารถอธิบายอาการเหนื่อยได้ หรือ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ให้ไปก่อนหน้านี้

พยาธิสรีรวิทยา (PATHOPHYSIOLOGY)

การเกิดลิ่มเลือด เกิดจากการที่มีการแข็งตัวของเลือดเกินกว่าสมดุลการห้ามเลือดปกติ (physiological hemostasis) ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดตามทฤษฎีของ Rudolf Virchow หรือ Virchow's Triad^{16, 17} ได้แก่

1. การไหลเวียนของเลือดผิดปกติ (Reduced blood flow (stasis)) เช่น ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว, ภาวะที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้, การอุดตันของหลอดเลือดดำ, การใส่ฝือก
2. การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Blood hypercoagulability) เช่น โรคมะเร็ง, การตั้งครรภ์, โรคไตเนโฟรติก
3. ผนังหลอดเลือดผิดปกติ (Vascular wall abnormalities) เช่น ภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis), การเจาะหลอดเลือดดำ หรือ การใส่สายสวนหลอดเลือด

ปัจจุบันมีการกล่าวถึงกลไกการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ เกี่ยวกับการมีปฏิสัมพันธ์ (interplay) ระหว่างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และ การอักเสบ หรือกลไกที่เรียกว่า immuno-thrombosis ซึ่งจะได้ลงรายละเอียดในบทความนี้^{18, 19}

การเกิด VTE มักเกิดจากหลายสาเหตุ (multicausal disorder) โดยมีมากกว่า 1 ปัจจัยที่เพิ่ม (additive) หรือ เสริม (synergistic) ซึ่งกันและกัน

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด VTE แบ่งได้เป็น 2 ปัจจัยหลัก คือ กรรมพันธุ์ (hereditary) และ เกิดภายหลัง (acquired) ซึ่งสามารถจำแนกอีกเป็น ปัจจัยเสี่ยงสูง (strong) หรือ ปัจจัยเสี่ยงต่ำ (weak) และ ปัจจัยเสี่ยงถาวร (persistent) หรือ ชั่วคราว (transient) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด VTE

Acquired thrombophilia	Hereditary
Strong risk factors	Strong risk factors
Persistent	- Factor V Leiden
- Active cancer	- Prothrombin G20210A
- Antiphospholipid syndrome	- Protein S deficiency
Transient	- Protein C deficiency
- Antiphospholipid syndrome	- Antithrombin deficiency
- Major trauma of fracture	Weak risk factors
- Caesarean section	- Dysfibrinogenemia
- Heparin-induced thrombocytopenia	- Hyperhomocysteinemia
- Hospitalization for acute illness	- Hypofibrinolysis
- Prolonged immobility	- Hypo/dysplasminogenemia
- Surgery > 30 min	- Tissue plasminogen activator deficiency
Weak risk factors	
Persistent	
- Chronic inflammatory disorders	
- Obesity	
- Personal or family history of venous thromboembolism	
Transient	
- Brief immobility (eg, travel > 4 hr)	
- Infection	
- Minor trauma or fracture	
- Surgery < 30 min	
- Venous catheterization	

การพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด VTE มีความสำคัญเนื่องจากเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษาในการกำหนดระยะเวลาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

การวินิจฉัย

ขั้นตอนการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัย VTE อาศัยการใช้เครื่องมือในการประเมินความน่าจะเป็นของการเกิด VTE (clinical pretest probability) ร่วมกับ D-dimer และ การตรวจภาพวินิจฉัย (imaging)

เครื่องมือในการประเมินความน่าจะเป็น (CLINICAL PRETEST PROBABILITY)

ปัจจุบัน มีการใช้เครื่องมือในการประเมินความน่าจะเป็นของการเกิด DVT และ PE ที่หลากหลาย สำหรับ DVT จะมี Wells score (ตารางที่ 2) ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย โดยคะแนนที่มากกว่า 3 ขึ้นไป มีความน่าจะเป็นในการเกิด DVT ที่สูง Wells score มีความไว (sensitivity) และ ความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัย DVT ร้อยละ 77-98 และ 38-58 ตามลำดับ²⁰ ดังนั้น แม้ว่าความไวของการใช้ Wells score จะค่อนข้างสูง แต่ไม่สามารถใช้เป็นวิธีการวินิจฉัยเพียงอย่างเดียวได้ นอกจากนี้การนำ Wells score ไปใช้สำหรับผู้ป่วยที่นอนรพ. จะต้องพึงระวังถึงความแม่นยำในการทำนายแยกผู้ป่วย (discriminatory accuracy) ที่ลดลง²¹ ดังนั้นผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลและสงสัย DVT จึงควรทำการตรวจภาพวินิจฉัย (imaging)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัย PE และมี low pretest probability (Wells score น้อยกว่าเท่ากับ 4, revised Geneva score น้อยกว่าเท่ากับ 10, simplified Geneva score น้อยกว่าเท่ากับ 4) ร่วมกับค่า D-dimer ที่ปกติ สามารถที่จะตัดการวินิจฉัย PE ได้ โดยมีความไวร้อยละ 98-99 และความจำเพาะร้อยละ 37-40²² อีกเครื่องมือที่สามารถช่วยในการตัดการวินิจฉัย PE โดยที่ไม่ต้องทำการส่งตรวจเพิ่มเติม คือ Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria (PERC) ถ้าแพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินผู้ป่วยและคิดว่ามีโอกาสความน่าจะเป็น PE น้อยกว่าร้อยละ 15 (gestalt pretest probability <15%) ร่วมกับเข้าเกณฑ์ครบทุกข้อของ PERC^{23, 24} (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 คะแนนในการประเมินความน่าจะเป็น (clinical pretest probability)

Wells score for deep vein thrombosis ^{25, 26}	คะแนน
มะเร็งที่กำลังรักษา, ได้รับการรักษาภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา หรือ ระยะสุดท้าย	+1
ขาบวมทั้งข้าง	+1
ขาบวม กดนุ่ม ข้างเดียว	+1
ขาบวมแตกต่างกัน > 3 ซม.	+1
นอนติดเตียงนาน ≥ 3 วัน หรือ เคยได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 4 สัปดาห์	+1
อัมพฤกษ์ อัมพาต หรือ ได้รับการเข้าเฝือกที่ขา	+1
เคยเป็น DVT มาก่อน	+1
เจ็บขาข้างที่มีอาการ	+1
หลอดเลือดดำชั้นตื้นขยายตัวมากขึ้น	+1
สงสัยการวินิจฉัยอื่น	-2
ความน่าจะเป็น	คะแนนรวม
โอกาสเป็น DVT ต่ำ (ความชุกร้อยละ 4)	≤2
โอกาสเป็น DVT สูง (ความชุกร้อยละ 27)	>2

Wells score for pulmonary embolism (original) ²⁷	คะแนน
อาการและอาการแสดงของ DVT	+3
สงสัยการวินิจฉัยอื่นน้อยกว่า	+3
อัตราการเต้นของหัวใจ >100 ครั้ง/นาที	+1.5
นอนติดเตียง หรือ ได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 4 สัปดาห์	+1.5
เคยมีประวัติ DVT หรือ PE	+1.5
ไอเป็นเลือด	+1
มะเร็ง	+1
ความน่าจะเป็น	คะแนนรวม
เกณฑ์ 3 ระดับ (3-tier)	
โอกาสเป็น PE ต่ำ (ความชุกร้อยละ 4)	≤ 1
โอกาสเป็น PE ปานกลาง (ความชุกร้อยละ 21)	2-6
โอกาสเป็น PE สูง (ความชุกร้อยละ 67)	>6
เกณฑ์ 2 ระดับ (2-tier)	
โอกาสเป็น PE น้อย (unlikely) (ความชุกร้อยละ 8)	≤ 4
โอกาสเป็น PE มาก (likely) (ความชุกร้อยละ 41)	> 4
Wells score for pulmonary embolism (simplified) ²⁸	คะแนน
อาการและอาการแสดงของ DVT	+1
สงสัยการวินิจฉัยอื่นน้อยกว่า	+1
อัตราการเต้นของหัวใจ > 100 ครั้ง/นาที	+1
นอนติดเตียง หรือ ได้รับการผ่าตัดใหญ่ภายใน 4 สัปดาห์	+1
เคยมีประวัติ DVT หรือ PE	+1
ไอเป็นเลือด	+1
มะเร็ง	+1
ความน่าจะเป็น	คะแนนรวม
โอกาสเป็น PE น้อย (likely) (ความชุกร้อยละ 11)	≤1
โอกาสเป็น PE มาก (unlikely) (ความชุกร้อยละ 36)	>1
Revised Geneva score for pulmonary embolism (original) ²⁹	คะแนน
อัตราการเต้นของหัวใจ > 95 ครั้ง/นาที	+5
อัตราการเต้นของหัวใจ 75-94 ครั้ง/นาที	+3
Pain on lower-limb deep venous palpitation and unilateral edema	+4
เจ็บขาข้างเดียว	+3
เคยมีประวัติ DVT หรือ PE	+3
มะเร็ง	+2
ไอเป็นเลือด	+2
ได้รับการผ่าตัด หรือมีกระดูกหัก ภายใน 4 สัปดาห์	+2
อายุ > 65 ปี	+1
ความน่าจะเป็น	คะแนนรวม
ต่ำ (ความชุกร้อยละ 9)	≤4
ปานกลาง (ความชุกร้อยละ 28)	4-10
สูง (ความชุกร้อยละ 72)	≥10

Revised Geneva score for pulmonary embolism (simplified) ³⁰	คะแนน
อัตราการเต้นของหัวใจ > 95 ครั้ง/นาที	+2
อัตราการเต้นของหัวใจ 75-94 ครั้ง/นาที	+1
Pain on lower-limb deep venous palpitation and unilateral edema	+1
เจ็บขาข้างเดียว	+1
เคยมีประวัติ DVT หรือ PE	+1
มะเร็ง	+1
ไอเป็นเลือด	+1
ได้รับการผ่าตัด หรือมีกระดูกหัก ภายใน 4 สัปดาห์	+1
อายุ > 65 ปี	+1
Clinical pretest probability	
Unlikely (ความชุกร้อยละ 13)	≤2
Likely (ความชุกร้อยละ 42)	>2
Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria ³¹	คะแนน
อายุ < 50 ปี	-
อัตราการเต้นของหัวใจ < 100 ครั้ง/นาที	-
ความอิ่มตัวของออกซิเจนปลายนิ้ว (หายใจอากาศปกติ) > 94%	-
ไม่มีขาบวมข้างเดียว	-
ไม่มีเสมหะเป็นเลือด	-
ไม่มีประวัติอุบัติเหตุ หรือ ผ่าตัด ภายใน 4 สัปดาห์	-
ไม่มีประวัติ VTE	-
ไม่มีการใช้ฮอร์โมน	-

การตรวจ D-DIMER

D-dimer เกิดจากการย่อยสลายของ cross-linked fibrin แสดงถึงการสลายลิ่มเลือด จึงสามารถตรวจพบระดับสูงขึ้นเมื่อมีการเกิดลิ่มเลือด อย่างไรก็ตาม D-dimer สามารถสูงขึ้นในภาวะอื่นได้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น, มะเร็ง, การติดเชื้อ หรือ มีสภาวะการอักเสบ การวัดปริมาณ D-dimer ด้วยวิธี enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) มีความไวสูงถึงมากกว่าร้อยละ 95 แต่มีความจำเพาะที่ต่ำในการวินิจฉัย VTE³² จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น เมื่อนำ D-dimer ที่มีค่าปกติ มาใช้ร่วมกับ clinical pretest probability จะช่วยในการตัดการวินิจฉัย VTE ในผู้ป่วยที่มีคะแนน clinical pretest probability ไม่สูง หรือ unlikely³³⁻³⁵ แต่จะไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้หากค่าสูงขึ้นเนื่องจากปริมาณ D-dimer จะสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น จึงมีการใช้เกณฑ์ค่าของ D-dimer ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี (age-adjusted D-dimer threshold) โดยการนำอายุของผู้ป่วยคูณด้วย 10 ซึ่งจากการศึกษาพบว่าวิธีนี้จะทำให้มีค่าความจำเพาะดีขึ้นร้อยละ 9.5 (95%CI, 1.0%-18.0%) เมื่อเทียบกับการใช้ค่า D-dimer เดิม³⁶

ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัย DVT ที่มีค่า D-dimer น้อยกว่า 500 ng/mL ร่วมกับ low pretest probability สามารถที่จะหลีกเลี่ยงการส่งตรวจภาพวินิจฉัยรวมถึงการรักษาถึง 29% (95%CI, 20-40%) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ได้รับการวินิจฉัย VTE ต่อมา³⁴ (แผนภาพที่ 1)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัย PE และมี low pretest probability (Wells score น้อยกว่าเท่ากับ 4, revised Geneva score น้อยกว่าเท่ากับ 10, simplified Geneva score น้อยกว่าเท่ากับ 4) ร่วมกับค่า D-dimer ที่ปกติ สามารถที่จะตัดการวินิจฉัย PE ได้ โดยมีความไวร้อยละ 98-99 และความจำเพาะร้อยละ 37-40²² (แผนภาพที่ 2)

การใช้ clinical pretest probability และ ระดับ D-dimer ในผู้ป่วยมะเร็งจะต้องพึงระวังว่าอาจไม่เพียงพอที่จะตัดการวินิจฉัย เนื่องจากไม่ได้ถูกนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยกลุ่มนี้³⁷ นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่จะถูกจัดกลุ่มว่ามีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดหลอดเลือดอุดตันอยู่แล้ว และ ส่วนใหญ่จะมีระดับ D-dimer ที่สูงขึ้น³⁸ จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของการใช้ clinical pretest probability ในผู้ป่วยมะเร็งจะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง^{39, 40} ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งที่สงสัยว่าจะมีโรคหลอดเลือดอุดตัน (DVT หรือ PE) ควรส่งตรวจภาพวินิจฉัยโดยไม่ต้องใช้ clinical pretest probability หรือระดับ d-dimer ในการประกอบการตัดสินใจก่อนการวินิจฉัย

การส่งตรวจภาพวินิจฉัย (IMAGING)

การส่งตรวจภาพวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัย DVT

ควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่สงสัย DVT จาก clinical pretest probability หรือมี D-dimer สูงขึ้น⁴¹⁻⁴³ (แผนภาพที่ 1) การตรวจอัลตราซาวนด์ด้วยวิธี compression ultrasonography (CUS) เป็นการตรวจที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากเป็น noninvasive test มีความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัย symptomatic proximal DVT อยู่ที่ ร้อยละ 94.2 และ 93.8 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ความไวในการวินิจฉัย distal DVT จะลดลงเหลือร้อยละ 63.5⁴⁴ ผู้ป่วยที่สงสัย DVT จาก clinical pretest probability แต่อัลตราซาวนด์ไม่พบความผิดปกติ ควรนัดกลับมาอีก 1 สัปดาห์เพื่อทำอัลตราซาวนด์ดูว่าไม่มีการขยายของ distal DVT ไปยังส่วนต้น (proximal extension)^{41-43, 45, 46}

การส่งตรวจภาพวินิจฉัยอื่นได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomographic imaging), การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) และ การฉีดสีหลอดเลือดดำ (contrast venography) มักใช้ในกรณีที่การทำอัลตราซาวนด์ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย หรือ ไม่ชัดเจน, สงสัย ilio caval DVT หรือตรวจพบ spectral Doppler waveforms ที่ผิดปกติ