

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### แนวคิดและทฤษฎี

ภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติเนื่องจาก ABO incompatibility เกิดจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง ดังนั้นระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ในมารดา การตรวจพบ Direct Coombs Test (DCT) ในเลือดจากรก และความรุนแรงของภาวะซีดเนื่องจากการทำลายเม็ดเลือดแดงน่าจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะของระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ และสามารถนำมาทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในเด็กทารกเหล่านี้ได้

#### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปี ค.ศ. 1979 L. Desjardine และคณะ<sup>17</sup> ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของ Rbc sensitization (โดยการตรวจ DCT, Elution test) กับระดับบิลิรูบินและระดับฮีโมโกลบินในเลือดจากรกของเด็กที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ 1,704 ราย โดยกำหนดระดับการเกิดความรุนแรงของการเกิด Rbc sensitization เป็น 3 ระดับ เรียงตามมากไปหาน้อย คือ กลุ่ม 1 มี DCT และ Elution test ให้ผลบวกทั้งคู่, กลุ่ม 2 มี DCT ให้ผลลบ แต่ Elution test ให้ผลบวก, และกลุ่ม 3 DCT และ Elution test ให้ผลลบทั้งคู่และถือว่าถ้าในเลือดจากรกมีระดับฮีโมโกลบินต่ำ และมีระดับบิลิรูบินสูง แสดงว่ามีภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เกิดขึ้น

การจับกันระหว่างแอนติเจนกับแอนติบอดีบนผิวเม็ดเลือดแดงของทารก เรียกว่าเกิดภาวะ sensitization การตรวจพบ Elution test จะให้ผลบวกก่อน และเมื่อมีการจับกันของแอนติเจนและแอนติบอดีที่มีจำนวนมากขึ้นอีก จะตรวจพบทั้ง Elution test และ DCT ให้ผลบวก

จากการศึกษาพบว่า ในเลือดจากรกของทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ มีภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เกิดขึ้น โดยตรวจเลือดจากรกพบระดับฮีโมโกลบินต่ำ และบิลิรูบินสูงกว่าทารกกลุ่มเลือดโอ อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าความรุนแรงของการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) สูงขึ้นตามระดับความรุนแรงของ Rbc sensitization และพบว่าส่วนใหญ่มีภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เกิดขึ้น แม้ว่า DCT และ Elution test ให้ผลลบ ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจากระดับแอนติบอดีที่มาจับกับแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดงของทารก (sensitization) อยู่ในระดับต่ำจน DCT หรือ Elution test ตรวจไม่พบ ซึ่งในกลุ่มนี้ก็พบว่าเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เพียงเล็กน้อยด้วย

สรุปว่าจำนวนของแอนติบอดีที่มาทำปฏิกิริยากับแอนติเจนบนเม็ดเลือดแดง มีผลต่อความรุนแรง Rbc sensitization และการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) แต่มีจำนวนหนึ่งที่มีระดับของ Rbc sensitization ต่ำแต่มีภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) สูง ซึ่งเชื่อว่าน่าจะมีปัจจัยอื่น เช่น ชนิดของแอนติบอดี (subclass of IgG antibody) และตำแหน่งของแอนติเจนมีส่วนเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของการเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) ด้วย

มีหลายการศึกษา พยายามหาปัจจัยที่สามารถทำนายโอกาสการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ และความรุนแรงของภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกแรกเกิดกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดเอ เช่น ระดับบิลิรูบินในเลือดจากรก Direct Coombs test (DCT) ในเลือดจากรก, แอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอในมารดา และ Elution test ซึ่งสรุปว่าปัจจุบันไม่มีปัจจัยใดที่ตีพอที่จะนำมาทำนายความรุนแรงของการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติเนื่องจากภาวะ ABO incompatibility<sup>4-10,17-20</sup>

**ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอในมารดา และการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ เนื่องจาก ABO incompatibility ในทารก**

ปี ค.ศ. 1998 Kumari K.C. และคณะ<sup>20</sup> ทำการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolysis) ในทารกที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดเอ โดยศึกษาแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ชนิด IgG และ IgM ในมารดากลุ่มเลือดเอ จำนวน 100 ราย พบว่ามารดากลุ่มเลือดเอ จำนวน 96 ราย มีระดับแอนติบอดี IgM ต่อกลุ่มเลือดเอและบี  $\leq 1:128$  และ IgG 1:32 ไม่มีทารก รายใดแสดงอาการของการเกิดภาวะแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolysis) ส่วนมารดาอีก 3 ราย มีระดับแอนติบอดี IgG ต่อกลุ่มเลือดเอ  $> 1:1024$  และแอนติบอดี IgG กลุ่มเลือด บี = 1:256-512 พบว่าทารกที่คลอดซึ่งกลุ่มเลือดเอ ทั้ง 3 ราย เกิดภาวะการทำลายของเม็ดเลือดแดงอย่างรุนแรง และถูกนำไปทำการถ่ายเปลี่ยนเลือด ส่วนมารดาอีก 1 ราย มีแอนติบอดี IgG ต่อกลุ่มเลือดเอ 1:16 และกลุ่มเลือด บี 1:1024 คลอดทารกกลุ่มเลือดเอ ซึ่งไม่แสดงอาการของการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolysis)

จากการศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นว่า ระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ในมารดากลุ่มเลือดเอ ในแต่ละรายมีระดับต่างกัน ซึ่งระดับและชนิดของแอนติบอดีที่มากกว่า 1:1024 มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดงในทารกที่คลอดจากมารดาเหล่านี้ ดังนั้นระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ในมารดา น่าจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดงและภาวะเหลือง และความแตกต่างของระดับแอนติบอดีในมารดากลุ่มเลือดเอ แต่ละราย น่าจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่น่ามาใช้อธิบายว่า ทำไมทารกบางรายจึง

เกิดภาวะบิลิรูบินสูงมากน้อยต่างกัน ซึ่งตรงกับการศึกษาของ L. Desjardine และคณะ<sup>17</sup> ในปี ค.ศ. 1979 ที่สรุปว่า ปริมาณแอนติบอดีที่มาจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงสัมพันธ์กับระดับ การเกิดภาวะการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง

ซึ่งขณะนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ใน มารดาในกลุ่มเลือดโอที่เป็นคนไทย ว่ามีระดับสูงต่ำมากน้อยเพียงใด และมีความสัมพันธ์และ สามารถนำมาทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ได้หรือไม่

#### **ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีดและเหลือง กับภาวะ ABO incompatibility**

การทำลายเม็ดเลือดแดงเนื่องจากภาวะ ABO incompatibility เป็นผลให้ทารก เกิดภาวะซีด โดยมีระดับมวลเม็ดเลือดแดง (erythrocyte mass) ลดลง ซึ่งวัดได้จากระดับความ เข้มข้นของฮีโมโกลบิน และมักสัมพันธ์กับระดับฮีมาโตคริต (Oski และ Naiman กำหนดค่าปกติ ของความเข้มข้นฮีโมโกลบินในทารกแรกเกิดอยู่ในช่วง 13.7-20.1 กรัม/ดล. ค่าเฉลี่ย = 16.5 กรัม/ดล.) ในทารกในครรภ์มีแนวโน้มเกิดภาวะซีดได้ง่ายและเด่นชัด โดยเฉพาะในภาวะที่เม็ดเลือด แดงมีอายุสั้น เพราะความสามารถของไขกระดูกในการผลิตเม็ดเลือดแดงมาทดแทนทำได้จำกัด<sup>21</sup>

ตรงกับการศึกษาของ L. Desjardine และคณะ<sup>17</sup> ในปี ค.ศ. 1979 ที่แสดงให้เห็น ว่าส่วนใหญ่ของทารกที่เป็น ABO incompatibility ที่เกิดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ จะตรวจพบภาวะ การทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เสมอ ไม่ว่าจะ DCT หรือ Elution test ให้ผลบวกหรือไม่ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเชื่อว่า ภาวะซีด ซึ่งวัดจากค่าความเข้มข้นฮีโมโกลบิน และค่าฮีมาโตคริตในเลือดจากรก และระดับบิลิรูบิน (ซึ่งเป็นผลจากการทำลายเม็ดเลือดแดงทั้งคู่) น่าจะสัมพันธ์ต่อกันมากกว่า DCT หรือ Elution test และทารกที่ตรวจพบภาวะซีดในเลือดจากรก น่าจะแสดงว่ามีการทำลาย เม็ดเลือดแดงมาก ดังนั้นทารกเหล่านั้นน่าจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติมากกว่าทารกที่ตรวจไม่พบภาวะซีดในเลือดจากรก ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบภาวะซีดกับ การเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกตินี้ ยังไม่เคยมีการศึกษาอย่างจริงจัง

#### **ความสัมพันธ์ระหว่าง Direct Coombs Test กับภาวะเหลืองเนื่องจาก ABO incompatibility**

การตรวจ Direct Coombs Test (DCT) เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่จับกับ แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง การตรวจดังกล่าวปัจจุบันใช้เป็นการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ อย่างหนึ่ง ในการวินิจฉัยภาวะ ABO incompatibility การแตกทำลายเม็ดเลือดแดงในเด็กทารกที่ เป็น ABO incompatibility พบว่าไม่ค่อยรุนแรง เนื่องจากแอนติเจนที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดงมี

จำนวนน้อยและอยู่ห่าง ๆ กัน จึงเกิดปฏิกิริยาทางอิมมูนน้อย และเป็นเหตุผลที่อธิบายว่า ทำไมผล DCT จึงให้ผลบวกไม่มาก (weakly positive) <sup>13</sup>

ปี ค.ศ. 1988 P.Han และคณะ<sup>10</sup> ศึกษาความแตกต่างอุบัติการณ์ของการเกิด ABO Hemolytic Disease of the Newborn (ABO HDN) ที่เกิดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ ในชนชาติต่าง ๆ ในประเทศสิงคโปร์ แต่เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิด ABO HDN ต่ำมาก จำนวนตัวอย่างที่นำมาศึกษาน้อย จึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า DCT มีความไวในการวินิจฉัย ABO HDN เท่ากับ 45% และความจำเพาะเท่ากับ 87% (โดยในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ ให้คำจำกัดความของ ABO HDN ว่าเป็นทารกที่เป็น ABO incompatibility มี DCT ให้ผลบวกและมีอาการของภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติใน 48 ชั่วโมง) แสดงว่า DCT ไม่น่าเหมาะในการนำมาใช้ในการทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกที่เกิดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ

อย่างไรก็ตาม เทคนิคการตรวจ DCT ในแต่ละแห่งที่ต่างกัน ความไวของผลที่ได้ก็ย่อมแตกต่างกันไปด้วย การตรวจ DCT ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาในเชิงไปข้างหน้าว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติเนื่องจาก ABO incompatibility มากน้อยเพียงใด และทารกที่ตรวจพบ DCT ให้ผลบวกเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวหรือไม่ ก็จะเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะนำมาศึกษาในการศึกษาค้นคว้าด้วย