



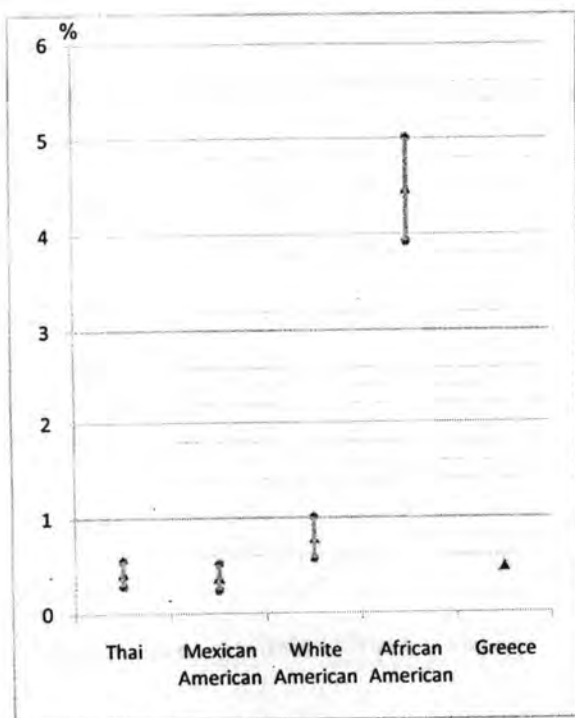
บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทยในครั้งนี้อาจรวบรวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 7,228 ราย เป็นชาย 2,685 ราย หญิง 4,543 ราย เกินจากจำนวนที่คำนวณไว้ที่ 5,400 รายแต่ไม่สามารถรวบรวมกลุ่มตัวอย่างชายอายุน้อยได้ตามคาคหมาย ขาดไปทั้งสิ้น 447 ราย ทำให้สัดส่วนของกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาในครั้งนี้เบี่ยงเบนสัดส่วนจริงในประชากรไทย คือจากเดิมวางแผนให้ควรมีสัดส่วนระหว่างประชากรที่อายุระหว่าง 18-49 : 50 ปีขึ้นไป = 70 : 30, ชาย : หญิง = 1 : 1 ได้เป็นมีสัดส่วนอายุน้อย : อายุมาก = 1 : 1 และ ชาย:หญิง = 1 : 2 ทำให้ความเหมาะสมในการเป็นตัวแทนความชุกในประชากรลดลง เนื่องจากเพศเป็นปัจจัยที่มีผลต่อจำนวน ANC และการเกิด neutropenia จึงจะแสดงค่าความชุกในแต่ละเพศแยกไว้ด้วย แต่อายุไม่มีผลทั้งต่อจำนวน ANC และการเกิด neutropenia

พบการกระจายของจำนวน white blood cell count และ absolute neutrophil count ทั่วไปทางขวาเช่นเดียวกับที่รายงานไว้ในการศึกษาอื่น[14-16] แสดงว่าการใช้ค่าจำกัดความว่า Neutropenia หมายถึง ANC ต่ำกว่า 2 SD ของค่าเฉลี่ยประชากรถือเป็นค่าผิดปกติอาจไม่เหมาะสมนักในการนำมาใช้ในข้อมูลที่มีการแจกแจงเบี่ยงเบนไปทางค่ามากเช่นนี้ อาจต้องใช้ค่า Percentile ที่ 1 หรือ Percentile ที่ 2.5 อย่างเช่นการศึกษาเพื่อหาค่าปกติล่าสุดและมีประชากรมากที่สุดเป็นข้อมูลจากสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) ก็รายงานค่าขอบล่างด้วย Percentile ที่ 2.5 [33] อย่างไรก็ตามกลุ่มประชากรที่สำรวจในการศึกษานี้ไม่ได้คัดเลือกมาเพื่อหาค่าปกติจึงไม่สามารถนำค่าที่ได้มาใช้ได้

พบผู้มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำกว่า $1.5 \times 10^9/L$ 31 ราย เป็นชาย 7 ราย หญิง 24 ราย ส่วนใหญ่เป็น mild neutropenia (ANC $1.00 - 1.49 \times 10^9/L$) มี moderate neutropenia (ANC $< 1.0 \times 10^9/L$) 2 ราย(6.4%) และไม่พบผู้มี severe neutropenia (ANC $< 0.5 \times 10^9/L$) มีผู้ทราบอยู่ก่อนหน้าแล้ว 1 รายแต่ไม่มีอาการและมีผู้เคยมี neutrophil ต่ำจนต้องได้รับการรักษา 1 ราย คือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาครบแล้ว(no.5) แต่เนื่องจากได้หายเป็นปกติจึงนับเป็นผู้ไม่มีอาการเช่นกัน ดังนั้นจึงได้ความชุกของภาวะเม็ดโลหิตขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการเท่ากับ 0.43% (95% CI 0.29-0.56) ในเพศชาย 0.26% (95% CI 0.07-0.44) และในเพศหญิง 0.52% (95% CI 0.31-0.72)



ค่าความชุกที่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การศึกษาที่ใช้ค่า ANC < $1.5 \times 10^9/L$ เช่นกัน แล้ว ใกล้เคียงกับความชุกในชาวเม็กซิกัน อเมริกัน 0.38% (95% CI 0.24-0.52) แต่น้อย กว่าชาวผิวขาวซึ่งมีความชุก 0.79% (95% CI 0.57-1.01) หรือ ชาวแอฟริกันอเมริกัน 4.47% (95% CI 3.92-5.01)[14] ใกล้เคียงกับค่าที่ รายงานจาก Greece เช่นกัน คือ 0.49% [19] แต่ความชุกนี้เป็นของภาวะ chronic idiopathic neutropenia อย่างเดียว ตัดผู้มีปัจจัยเสี่ยงออก หมดแล้ว ดังนั้นความชุกของ chronic idiopathic neutropenia ในประชากรไทย

หลังจากตัดปัจจัยทั้งหมดที่เป็นสาเหตุได้ออกมีแนวโน้มที่จะต่ำกว่า (รูปที่ 3 แสดงค่า prevalence ▲ และ 95% CI ของ neutropenia จากแต่ละการศึกษา)

ประวัติปัจจัยเสี่ยงของผู้มีภาวะ neutropenia เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากร พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia ได้แก่ ประวัติการเป็นโรคมะเร็ง, น้ำหนักตัว < 60 kg, รอบเอว < 32 นิ้ว และ ดัชนีมวลกาย < 18.5 kg/m^2 (underweight) แต่ถ้าตัดผู้ป่วยมะเร็ง 2 รายที่ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกิดหลังให้ยาเคมีบำบัดไม่ได้เป็นจากโรคมะเร็งออก เหลือแต่ผู้ที่มีประวัติโรคมะเร็ง 1 ราย ก็จะไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia หลังจากวิเคราะห์ multivariate analysis แล้วพบว่า ปัจจัยที่ยังคงสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia มีปัจจัยเดียว คือ ประวัติการเป็นโรคมะเร็ง ($p < 0.001$), odd ratio 16.54 (95% CI 4.69-58.29) ถ้าตัดผู้ที่ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกิดหลังให้ยาเคมีบำบัดออก แล้วก็จะไม่พบภาวะใดมีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia เลย แสดงว่าโดยแนวโน้มประวัติโรคมะเร็งกับภาวะโภชนาการมีผลต่อการเกิด neutropenia ซึ่งถ้าประวัติโรคมะเร็งนั้น คือ ผู้ได้รับยาเคมีบำบัด ก็ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน (OR 16.5) แต่ตัวโรคมะเร็งเองเพียงอย่างเดียวไม่ทราบว่ามีผลหรือไม่ รวมทั้งในแง่ของภาวะทุพโภชนาการ เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่สนใจมีจำนวนน้อย ดังนั้นอาจมีกำลังไม่พอในการแยกความแตกต่าง

สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่พบในผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจัยภายนอกแรกที่ต้องนำมาวิเคราะห์ในผู้มีปัญหา neutropenia ทุกราย คือ ประวัติยา มีผู้ป่วยถึง 10 รายที่มีประวัติได้รับยามาก่อนหน้า โดยอย่างน้อย 3 รายเป็นยาที่ทราบว่าจะสามารถทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำได้แน่นอน คือ ยาเคมีบำบัด 2 ราย และ Peg-interferon/Ribavirin 1 ราย ผู้ป่วย Rheumatoid arthritis ที่ได้รับยาหลายชนิดก็มี

โอกาสเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาได้สูง เนื่องจากยา anti-rheumatic ที่นิยมใช้ไม่ว่าจะเป็น sulfasalazine, methotrexate และอีกหลายชนิด[26, 37]เป็นยาที่ทำให้เกิด neutropenia ได้บ่อย แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถให้ประวัติที่ช้อย่าได้และโรค Rheumatoid arthritis เองก็สามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia ทำให้โอกาสเกิดจากยาอยู่ในระดับแค่เป็นไปได้ (probable) ผู้ป่วยอีก 2 ราย ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเกี่ยวข้องกับยาหรือไม่ ผู้ป่วยที่ให้ประวัติว่าใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ไม่ระบุชื่อยาและระยะเวลาในการได้รับจึงไม่สามารถบอกความเกี่ยวข้องได้แต่ในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงอื่น ส่วนผู้ป่วยอีกรายที่มีประวัติโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะและใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ยาที่พบมีรายงานการทำให้เกิด neutropenia มีเพียง pregabalin ที่พบได้บ้าง[30]และ esomeprazole เกิดน้อยมาก[28] แต่ทั้ง 2 ชนิดพบน้อยกว่า 1% ไม่พบรายงานปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ดังนั้นโอกาสที่ภาวะ neutropenia มีสาเหตุจากยาจึงเป็นไปได้ไม่สูง ควรหาสาเหตุอื่นด้วย ผู้ป่วยรายนี้พบภาวะ iron deficiency ร่วมด้วยซึ่งจะเป็นสาเหตุหรือไม่ก็ยังไม่อาจจะสรุปได้แต่ก็ถือว่าพบปัจจัยเสี่ยงอื่นด้วยเช่นกัน

ตามจริงแล้วภาวะ neutropenia ที่มีสาเหตุจากยาโดยเฉพาะเคมีบำบัดไม่ใช่ประชากรเป้าหมายของการศึกษานี้ เนื่องจากมักเป็นกลุ่มที่มีสาเหตุทราบชัดเจนอยู่แล้วและมักมีอาการ แต่ไม่สามารถตัดประชากรเหล่านี้จากการศึกษาได้เนื่องจากไม่สามารถทราบได้ว่าประชากรโดยรวมทั้งหมดยังมีผู้ไม่รายงานประวัติยาหรือโรคประจำตัวอีกมากน้อยเพียงใด(reporting bias) ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ทำในประชากรจำนวนมากและเป็นการสำรวจเพียงครั้งเดียว ประวัติที่ได้เป็นประวัติจากการตอบแบบสอบถามโดยผู้ป่วย แม้จะมีการคัดกรองด้วยบุคลากรทางการแพทย์แล้ว ก็ยังไม่สามารถซักกรองประวัติที่สำคัญได้หมด รวมทั้งความเข้าใจในข้อมูลทางสุขภาพของตนเองมีจำกัดในประชากรหลายกลุ่ม เช่นในผู้ป่วย neutropenia ที่มีประวัติให้เคมีบำบัดทั้ง 3 ราย ไม่มีผู้ใดให้ประวัติการได้รับเคมีบำบัดมาในตอนแรก ทราบจากการติดตามประวัติเพิ่มเติม 1 ใน 3 รายนี้ไม่รายงานแม้แต่ประวัติการเป็นมะเร็งทั้งที่เพิ่งให้ยาเคมีบำบัดครบไป 1 เดือนเนื่องจากคิดว่าหายแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด 48 รายให้ประวัติการรักษาเพียง 15 ราย มีทั้งที่หายแล้วและไม่ทราบ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้จริงในประเทศไทยที่มักมีความเข้าใจในทางการแพทย์น้อย ไม่ทราบว่าในประชากรที่ยังไม่ถูกตรวจสอบซ้ำยังมีโรคที่เป็นเกณฑ์ต้องถูกตัดออกแต่ไม่รายงานอีกมากน้อยเพียงใด จึงรายงานจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่พบไว้ตามจริง อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการได้รับยาของกลุ่มผู้มี neutropenia นี้ก็สามารถใช้คาดการณ์ในสถานการณ์จริงได้ว่าในผู้ป่วยที่มาด้วย neutropenia โดยที่ให้ข้อมูลว่าไม่ทราบสาเหตุ ก็ยังสามารถพบผู้ป่วยที่มีสาเหตุมาจากยาโดยที่ผู้ป่วยหรือแพทย์ไม่ทันทราบได้อยู่และประวัติยาถือว่าเป็นประวัติที่มีความสำคัญมาก

ในด้านสาเหตุจากการติดเชื้อ ไม่พบผู้ป่วยที่มีเชื้อ HIV ในกลุ่ม neutropenia จากการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมี HBs Ag positive 5 ราย(16.1%) และ anti-HCV positive 3 ราย(9.6%) ซึ่งสูงกว่า รายงานความชุกของภาวะ Hepatitis B virus และ Hepatitis C virus seropositive ในประเทศไทย ที่มีรายงานไว้อยู่ระหว่าง 2.8-6.7%[38-41] และ 0.3-1.8%[41] ตามลำดับ ภาวะ neutropenia ที่พบร่วมกับ viral hepatitis โดยส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้ interferon[42] ส่วนน้อยสามารถเกิดได้จากการติดเชื้อไวรัสเองแต่ักพบเป็นผลข้างเคียงในช่วงเกิด acute hepatitis เช่นเดียวที่พบในการเกิด aplastic anemia[43] แต่ก็พบว่าภาวะ neutropenia มีความสัมพันธ์กับในผู้ป่วย chronic active viral hepatitis ทั้ง HBV HCV รวมไปถึงจนถึง viral hepatitis อื่น เช่น CMV, EBV ได้[44, 45] ซึ่งอธิบายกลไกการเกิดโดยภาวะ autoimmune ที่เกิดขึ้น ในช่วงนั้น [46, 47] และมักตอบสนองต่อการรักษา viral hepatitis[43]

ในผู้ป่วยที่พบมี viral hepatitis ทั้งสิ้น 8 ราย มีผู้ป่วยที่ภาวะ neutropenia อธิบายได้จากยา 1 ราย ไม่มีผู้ใดที่มีประวัติ acute hepatitis ผู้ป่วย anti-HCV positive 3 รายผล liver function test เข้าได้กับภาวะ chronic liver disease/chronic active hepatitis 2 รายส่วนอีก 1 รายปรกติ ผู้ป่วย HBs Ag positive 5 รายมีผล LFT เพียง 3 ราย ผล liver function test เข้าได้กับภาวะ chronic liver disease/chronic active hepatitis 2 รายส่วนอีก 1 รายปรกติ ยังไม่ได้ตรวจ viral marker อื่นๆที่แสดงความเป็น chronic active hepatitis ต่อ มีความเป็นไปได้สูงที่อย่างน้อย 4 ราย จาก 8 รายนี้น่าจะมีภาวะ neutropenia มาจาก hepatitis virus จริง ส่วนผู้ป่วยที่ผล LFT ปรกติยังไม่สามารถตัดภาวะ chronic active hepatitis ในช่วงที่พบมี active viral replication แต่ผลเลือด แสดงการทำงานของตับยังไม่เปลี่ยนแปลงได้ มีผู้ป่วยอีก 1 รายที่ซีรัมไม่พอส่งตรวจ hepatitis แต่ผล LFT มี transaminitis, reverse albumin globulin ratio และมี thrombocytopenia เข้าได้กับภาวะ cirrhosis ที่มี portal hypertension และ splenomegaly แล้ว ผู้ป่วยรายนี้น่าจะมี chronic active hepatitis และภาวะม้ามโตเป็นสาเหตุให้เกิด neutropenia ส่วนสาเหตุที่ทำให้เกิด cirrhosis จะมี hepatitis virus ร่วมด้วยหรือไม่ไม่สามารถระบุได้

ภาวะ viral hepatitis อื่น เช่น CMV, EBV ยังไม่ได้รับการตรวจในการศึกษานี้ เนื่องจาก CMV infection ในผู้ใหญ่จะเกิดขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ติดเชื้อ HIV, ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงหรือกด T-cell โดยเฉพาะ ซึ่งไม่เข้ากับผู้มี neutropenia ที่พบในการศึกษานี้ ภาวะ neutropenia จึงไม่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มตัวอย่างในเชิงเป็นสาเหตุ ส่วนภาวะ EBV hepatitis[48] มักพบในผู้ป่วยที่มาในลักษณะ acute hepatitis เช่นใน infectious mononucleosis ส่วน chronic active EBV hepatitis เป็นภาวะที่พบน้อยมาก แต่สามารถทำให้เกิด neutropenia ได้เช่นกัน มักพบร่วมกับมี mild transaminitis และตรวจพบ EBV IgM antibody

หรือการตรวจที่ละเอียดกว่าอื่นๆที่ยังแสดงว่ามี active viral replication รวมทั้งตัดสาเหตุอื่นที่พบ บ่อยกว่าออกแล้ว ในผู้ที่ได้รับการตรวจ LFT มีผู้ป่วยที่ซีรัมไม่พบตรวจ HBs Ag, anti-HCV รายเดียว ที่พบ transaminitis แล้วยังไม่ทราบสาเหตุ ถ้าสามารถติดตามผู้ป่วยที่ยังไม่ทราบสาเหตุมาได้ใน อนาคตเมื่อเทียบโอกาสในการตรวจพบก็ยังคงต้องตรวจหา hepatitis virus ก่อน รวมทั้งพิจารณา ตรวจหาภาวะ autoimmune hepatitis ซึ่งก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของภาวะ chronic hepatitis ได้ถ้าไม่ พบ hepatitis virus แล้ว และทำให้เกิด autoimmune hepatitis neutropenia ได้เช่นกัน[49] ส่วน การตรวจหา EBV หรือไม่จึงพิจารณาอีกครั้ง

โดยสรุปผู้ป่วยทั้ง 8 รายนี้มีความเป็นไปได้สูงที่ภาวะ neutropenia มีความสัมพันธ์กับ viral hepatitis ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมรวมถึงติดตามถึงความเกี่ยวข้องกันในเชิงเป็นสาเหตุหรือไม่ ต่อไป

ภาวะ Thyroid disorders ที่รายงานว่า พบสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia ไม่ระบุรูปแบบ ของความผิดปกติ[2, 4] รายงานส่วนใหญ่เป็นการพบภาวะ neutropenia จาก anti-thyroid drug ซึ่งพบได้บ่อยมากกว่า โรคไทรอยด์เองที่พบมีการรายงาน คือ ภาวะ hyperthyroidism มีรายงานที่ แสดงความสัมพันธ์ในเชิงเวลาระหว่าง neutropenia และการเกิด hyperthyroidism ชัดเจน เช่นพบ ในผู้ป่วยหลายรายที่โรคเป็นซ้ำและพบ neutropenia ร่วมด้วยทุกครั้งและจะดีขึ้นหลังได้รับการรักษา ภาวะ hyperthyroidism[50] สาเหตุเป็นทั้งจากการเพิ่ม neutrophil clearance ออกจาก peripheral blood รวมถึงพบ anti-neutrophil antibody ในบางรายงาน[51, 52] ไม่พบรายงานความสัมพันธ์ ระหว่างภาวะ hypothyroidism กับ neutropenia โดยตรง แต่พบรายงานที่แสดงความสัมพันธ์ ระหว่าง autoimmune thyroiditis กับภาวะ neutropenia/ autoimmune neutropenia[53-56]

จากการศึกษานี้พบผู้มีผลการตรวจการทำงานของไทรอยด์ผิดปกติ 4 ราย เป็น hyperthyroidism 1 ราย ซึ่งมีโอกาสเป็นไปได้สูงที่ภาวะ neutropenia เกิดจากโรคนี้ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ที่พบร่วมได้แก่ น้ำหนักตัวต่ำกว่ามาตรฐาน(ดัชนีมวลกาย 16.7 kg/m^2)และ hypoalbuminemia ซึ่ง น่าจะอธิบายจากโรค hyperthyroidism ได้ ส่วนอีก 3 รายพบภาวะ hypothyroidism โดยเป็น subclinical hypothyroid 1 ราย ทราบสาเหตุชัดเจน 1 รายเป็นจากการรักษาภาวะ hyperthyroidism ด้วย radioactive iodine เมื่อ 8 ปีก่อน ติดตามอาการมาตลอดไม่มีผล CBC ใน ระหว่างระหว่างนั้นแต่ตรวจสุขภาพทุกปีไม่รายงานว่ามีผลเลือดผิดปกติ พบ hypothyroidism พร้อมกับทราบว่า มี neutropenia ในปีนี้ ผลเลือดกลับเป็นปกติทั้งภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำหลัง รักษาด้วย thyroid hormone supplement ผู้ป่วยรายนี้ภาวะ neutropenia อาจมีความสัมพันธ์กับ ภาวะ hypothyroid จริง หรืออาจเป็นเพียงภาวะ transient neutropenia แล้วดีขึ้นเองโดยที่ไม่ เกี่ยวข้องก็ได้เนื่องจากไม่มีผลเลือดก่อนพบและระหว่างนั้นยืนยัน อีก 2 รายยังไม่ได้ตรวจหาภาวะ

autoimmune thyroiditis ต่อ 1 ใน 2 รายนี้ได้ตรวจเลือดซ้ำในอีก 14 เดือนก็ยังคงพบมี neutropenia อยู่ แต่ยังไม่ได้ตรวจ thyroid function test ซ้ำ ผู้ป่วยรายนี้มี HBs Ag positive ด้วย ผลการทำงานของตับยังคงปกติ ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยเสี่ยงทั้ง 2 ข้อนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia ที่ยังคงต่ำอยู่หลังจากตรวจซ้ำหรือไม่

เนื่องจากมีสารอาหารหลายชนิดมีความจำเป็นในการสร้างเซลล์ ไม่ว่าจะเป็น vitamin B12, folate, Iron, Copper และสารอาหารอื่นๆอีกมากมาย ทำให้การขาดสารอาหารเหล่านี้สามารถทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้[2, 57] พบข้อมูลว่า Fe deficiency มีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia แคว้นหนังสือ[2]หรือการศึกษาในหลอดทดลอง[58] แต่ยังไม่พบข้อมูลที่เป็นการศึกษาในทางคลินิกว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia จริง จากการศึกษาที่พบมีผู้ที่มี iron deficiency 6 รายหรือ 19.3% ซึ่งไม่แตกต่างจากความชุกที่เคยมีการรายงานไว้ในประชากรไทย คือ 21.7%[59] ดังนั้นจึงยากที่จะสรุปว่าเป็นสาเหตุให้เกิดอาการหรือไม่ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อ เช่น เปรียบเทียบกับประชากรควบคุมหรือการตอบสนองของภาวะ neutropenia ต่อการรักษาด้วย iron supplement

ภาวะขาดสารอาหารที่ผู้ป่วยสามารถมีภาวะ anemia ได้เหมือน iron deficiency และเกิด neutropenia ได้เช่นกันได้แก่ภาวะ copper deficiency มีข้อมูลจำนวนมากเกี่ยวกับภาวะ Copper deficiency กับการเกิด neutropenia[60-62] แต่เนื่องจาก Copper เป็น trace element ที่ร่างกายต้องการน้อยมาก สาเหตุในการเกิดมักเกิดในผู้ป่วยเรื้อรังที่ได้รับสารอาหารทางเส้นเลือดอย่างเดียวเป็นเวลานาน (total parenteral nutrition) มีความบกพร่องในการดูดซึม[63] หรือได้รับ Zinc supplement เกินความจำเป็น[64] ซึ่งไม่พบในกลุ่มตัวอย่างจึงไม่ได้ส่งตรวจต่อในการศึกษานี้ในตอนแรก อย่างไรก็ตามจากการสำรวจในประชากรสหรัฐ (NHANES II)[61] 11,204 ราย พบว่าประชากรมีภาวะซีด 5.7% และในจำนวนนี้ไม่สามารถหาสาเหตุได้ถึง 65.9% (3.7%ของประชากร) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้สัมพันธ์กับการมี serum copper ต่ำและสัมพันธ์กับการมี leucopenia ด้วย จึงสรุปว่าภาวะ copper deficiency ในประชากรสูงกว่าที่คาดไว้เดิมและน่าจะเป็นสาเหตุของภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำที่หาสาเหตุไม่ได้ โดยตั้งสมมติฐานว่าอาจเป็นจาก chronic malabsorption ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย ยังไม่มีใครทำการศึกษาเพื่อยืนยันสมมติฐานนี้ ผู้ป่วย no.2 มี ประวัติเคยได้รับการวินิจฉัยว่า irritable bowel syndrome 1 ครั้งเมื่อ 5 ปีก่อน อาการหายไปหลังจากได้ antispasmodic drug (Colofac) เพียง 1 เดือนหลังจากนั้นไม่มีอาการอีก ไม่มีผู้อื่นให้ประวัติเกี่ยวข้องกับความผิดปกติในระบบการขับถ่ายหรือปัจจัยเสี่ยงอื่นต่อการดูดซึมอาหารบกพร่องอีก แต่เนื่องจากมีความเป็นไปได้ การตรวจหาภาวะ Copper deficiency อาจเป็นหัวข้อการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปของการศึกษานี้

ภาวะขาดสารอาหารอื่นๆที่อาจเป็นไปได้ ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นไปได้ เนื่องจากสัมพันธ์กับการขาดสารอาหารหลายชนิดพร้อมกับ จากการศึกษาพบว่าทั้งจำนวน ANC และ การเกิดภาวะ neutropenia มีความสัมพันธ์กับภาวะโภชนาการที่ต่ำกว่า พบผู้ป่วย 2 รายที่มี underweight และ hypoalbuminemia โดยที่ 1 รายพบมี hyperthyroidism ส่วนอีก 1 รายเป็นไปได้ว่าอาจมีความสัมพันธ์กับภาวะ malnutrition ด้วย

ภาวะ Autoimmune neutropenia เกิดจากภาวะ autoantibody ต่อ neutrophil specific antigen ที่อยู่บนผิวเซลล์ (Human neutrophil antigen, HNA 1-5) ที่ไม่พบบนเม็ดเลือดชนิดอื่น[8] (เป็นคนละชนิดกับ antinuclear antibody(ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) เกิดได้ทั้ง secondary จาก autoimmune disease ต่างๆไม่ว่าจะเป็น systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Wegener granulomatosis, Graves' disease, chronic hepatitis, other systemic infections และ malignancy[8, 51] ซึ่งโรคทั้งหมดที่กล่าวมาก่อนหน้านั้นนอกจากภาวะ malnutrition กลไกการเกิดผ่านกลไกทาง autoimmune ทั้งสิ้น แต่ถ้ากล่าว autoimmune neutropenia เพียงลำพังมักหมายถึง primary autoimmune neutropenia ที่ไม่พบสาเหตุอื่น ผู้ป่วยมักพบมี severe neutropenia การวินิจฉัยคือการตรวจพบ anti-neutrophil antibody ต่อ HNA ในผู้ป่วยที่มี neutropenia ต้องตัดทุกสาเหตุที่เป็นไปได้ออกก่อนแล้วร่วมกับผล anti-neutrophil antibody negative ด้วยการตรวจ 2 วิธีจึงจะสามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็น chronic idiopathic neutropenia

พบผู้ป่วยเพียง 1 รายที่รายงานภาวะ autoimmune disease อยู่แล้วคือ โรค rheumatoid arthritis(RA) ภาวะ neutropenia ที่พบในผู้ป่วย RA[37] อาจเป็นจากยา จากภาวะ secondary autoimmune neutropenia จากตัวโรคไปจนถึง Felty's syndrome (rheumatoid arthritis, splenomegaly และ neutropenia[65]) รวมถึงจาก large granular lymphocytic leukemia (LGL)ซึ่งพบมีความสัมพันธ์กับ RA ได้[66] ผู้ป่วย RA รายนี้สามารถเป็นได้จากทุกภาวะที่กล่าวมา ยกเว้นว่า Felty's syndrome น่าจะพบมี Rheumatoid factor ที่สูงมาก[2] แต่ในผู้ป่วยรายนี้ให้ผลลบ ผู้ป่วยไม่สะดวกในการเดินทางและไม่สามารถให้ประวัติยาได้จึงไม่สามารถระบุสาเหตุได้ต่อ

พบ ANA positive 4 รายและ rheumatoid factor positive(RF) 1 ราย ผู้ป่วยที่ ANA positive 1 ราย คือ ผู้ป่วย Rheumatoid arthritis ซึ่งแม้ว่า Rheumatoid factor จะเป็นลบแต่พบ ANA ติดสีแบบ homogenous cytoplasmic stain ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วย RA เช่นกัน[67] เนื่องจาก ANA และ RF ไม่ใช้การส่งตรวจที่จำเพาะหรือใช้ในการวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันตนเองโดยที่ไม่มีอาการประกอบจึงไม่สามารถบอกได้ว่าในอีก 3 รายพบภาวะ autoimmune disease จริงหรือ

ผลเป็นบวกเทียม เช่น ที่อาจพบได้จาก ยา โรคมะเร็ง ฯลฯ จึงไม่สามารถสรุปความเกี่ยวข้องได้ อย่างไรก็ตาม Papadaki HA และคณะ ซึ่งทำการศึกษาเรื่อง chronic idiopathic neutropenia ไว้อย่างมาก เคยรายงานไว้ว่าตรวจพบ ANA positive [68] ในผู้ป่วย non-immune chronic idiopathic neutropenia (NI-CIN) สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (33.1 vs. 9.5%, $p = 0.0025$) การพบ ANA positive มีความสัมพันธ์เชิงลบกับจำนวน neutrophil รวมทั้งมีความสัมพันธ์กันระหว่างการพบ ANA และ C-reactive protein positive ทำให้ตั้งสมมติฐานว่า chronic inflammation ที่เป็นกลไกทำให้เกิดภาวะ neutropenia ในโรคนี้เป็นตัวทำให้มีการกระตุ้น antigen เรื้อรังและทำให้ ANA positive ในผู้ป่วย และการพบเช่นนี้ก็เป็นการสนับสนุนกลไกการเกิด NI-CIN ว่าเกิดจาก low-grade chronic inflammatory process

เนื่องจากการตรวจ anti-neutrophil antibody เป็นการตรวจที่ต้องใช้ความชำนาญสูง ต้องอาศัยการปั่นแยก neutrophil เพื่อมาทำการตรวจขั้นตอนต่อไปซึ่งทำได้ยากและมักได้ neutrophil จำนวนน้อยแม้ทำในผู้มีจำนวน neutrophil ปกติ ทำให้ยังไม่สามารถพัฒนาการตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้ได้ อย่างไรก็ตามกลุ่มตัวอย่างที่พบที่เป็นเพียง mild neutropenia และอายุมาก โอกาสพบเป็น primary autoimmune neutropenia จึงไม่สูงนัก

มีผู้ป่วยอย่างน้อย 9 รายที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงใดทั้งจากประวัติและการตรวจเลือดเบื้องต้นที่อาจมีความสัมพันธ์กับภาวะ neutropenia ได้ แต่เนื่องจากการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุต่อยังไม่สิ้นสุดจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่ามีผู้ไม่พบสาเหตุกี่ราย

จากผู้ป่วยที่ติดตามมาได้ 6 ราย พบว่ายังคงมีผู้มี persistent neutropenia อยู่เพียง 2 ราย 1 ใน 2 รายนี้อาจยังไม่ดีขึ้นจากปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่ได้รับการรักษา และ 4 รายที่ ANC กลับเป็นปกติ 1 รายอาจเป็นจากการรักษา (hypothyroid) ส่วนอีก 3 รายอาการดีขึ้นเอง แม้ว่าเป็นสัดส่วนน้อยของผู้ป่วยทั้งหมดแต่แสดงแนวโน้มว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจมีภาวะ neutropenia เพียงแค่ชั่วคราว และภาวะ chronic idiopathic neutropenia จริงในประเทศไทยจะยังมีความชุกต่ำกว่านี้อีกมาก

สรุป ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประเทศไทย เท่ากับ 0.43% (95% CI 0.29-0.56) ในเพศชาย 0.26% (95% CI 0.07-0.44) และในเพศหญิง 0.52% (95% CI 0.31-0.72) ผู้ป่วยประมาณ 2 ใน 3 มีปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้ ควรทำการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นกับการเกิดโรคต่อไป