

บทความพิเศษ

Red Blood Cell Indices in Differentiation between Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia

สุมาลี จินดาดำรงเวช และ วรธา บุญญัตติศุภกิจ

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาวะซีดที่เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytic anemia) ในประเทศไทยมักพบว่ามีสาเหตุจากโรคธาลัสซีเมีย (thalassemia) และฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy)¹⁻³ ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่ควบคุมการสร้างโกลบินที่เป็นองค์ประกอบของฮีโมโกลบิน (Hemoglobin; Hb) แล้วมีผลทำให้มีความผิดปกติด้านปริมาณ คือ มีการสร้างโกลบินลดลงหรือไม่สร้างเลย หรือทำให้มีความผิดปกติทางโครงสร้างของฮีโมโกลบิน (abnormal structure) โดยความผิดปกติที่มีการสร้างโกลบินลดลงหรือไม่สร้างเลยทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งแบ่งตามชนิดของยีนที่ผิดปกติได้เป็น α - และ β -thalassemia ในประชากรไทย พบ α -thalassemia ประมาณร้อยละ 20-30 และ β -thalassemia ประมาณร้อยละ 3-10 นอกจากนี้ยังมีธาลัสซีเมียบางชนิดที่พบได้น้อย เช่น $\delta\beta$ -thalassemia และ $\epsilon\gamma\delta\beta$ -thalassemia ส่วนความผิดปกติของยีนที่มีผลต่อโครงสร้างของฮีโมโกลบินทำให้มีการสร้าง hemoglobin variants ชนิดต่างๆ ขึ้นมา ที่พบมากในคนไทย คือ Hb E (ร้อยละ 13-17) ซึ่งเป็นความผิดปกติของยีน β -globin และ Hb CS (ร้อยละ 1-8) ซึ่งเป็นความผิดปกติของยีน α -globin เมื่อมีความผิดปกติของการสร้าง α -globin chain ทำให้มีปริมาณของ α -globin chain ลดลง เป็นผลให้มี β -globin chain เกิน ในทางกลับกันเมื่อมีความผิดปกติของการสร้าง β -globin chain ทำให้มีปริมาณของ β -globin chain ลดลง เป็นผลให้มี α -globin chain เกิน ซึ่งส่วนที่เกินนี้เองที่สร้างปัญหาให้แก่เม็ดเลือดแดง โดยสามารถจับกันเองและเกิดเป็น inclusions ตกตะกอนตามผนังเซลล์ด้านในของเม็ดเลือดแดง ทำให้ผนังเซลล์เสียหายและเม็ดเลือดแดงถูกจับทำลายก่อนเวลาอันควร ผลที่ตามมาคือเกิดภาวะซีดในผู้ป่วย เมื่อให้การรักษาโดยการให้เลือด นานเข้าก็จะมีตับม้ามโต และภาวะเหล็กเกินตามมาได้

นอกจากธาลัสซีเมียแล้ว ภาวะทุพโภชนาการก็พบได้บ่อยโดยเฉพาะการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia; IDA) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของ microcytic anemia เช่นกัน การวินิจฉัยแยกภาวะของธาลัสซีเมียและการขาดธาตุเหล็กนี้ มีความจำเป็นต่อการรักษาและการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม (genetic counseling) ทั้งนี้ การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการต้องใช้การทดสอบที่เปลืองเวลาและค่าใช้จ่าย เช่น serum ferritin, transferrin saturation และการตรวจหาปริมาณ HbA₂ หรืออาจต้องตรวจในระดับยีนโดยเฉพาะกรณีพาหะของ α -thalassemia ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงและต้องเป็นห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจด้วยเทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์ได้ ดังนั้นการนำค่าดัชนีต่างๆ ของเม็ดเลือดแดงจากการทำ complete blood count (CBC) ด้วยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ ซึ่งเป็นการทดสอบเบื้องต้นที่แพทย์มักสั่งตรวจอยู่แล้วและมีค่าใช้จ่ายไม่มากนักใช้ในการช่วยจำแนกภาวะของธาลัสซีเมียและการขาดธาตุเหล็ก จึงน่าจะเป็นประโยชน์โดยเฉพาะในประเทศที่มีความชุกของทั้งสองโรคสูง จากข้อมูลที่เคยมีการศึกษาในคนไทยซึ่งนอกจากพบผู้ที่เป็นพาหะของ α -thalassemia หรือ β -thalassemia แล้วยังพบผู้ที่มีทั้ง α - และ β -thalassemia ร่วมกันอยู่ ทำให้การนำค่าดัชนีต่างๆ ของเม็ดเลือดแดงมาใช้มีความซับซ้อนขึ้น ตารางที่ 1-3 เป็นค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงจากกลุ่มพาหะของ α -thalassemia, β -thalassemia, Hb E, Hb CS และ กลุ่ม การขาดธาตุเหล็ก โดยรวบรวมมาจากการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมา⁴⁻⁶

จึงมีการนำค่าดัชนีต่างๆ ของเม็ดเลือดแดงจากการทำ complete blood count (CBC) ด้วยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ เช่น red blood cell (RBC) count, mean corpuscular volume (MCV), และ RBC distribution width (RDW) มาคำนวณเป็นสูตร (discrimination index) เพื่อใช้เป็นวิธีเบื้องต้นที่มีราคาถูกและสะดวกในการจำแนกภาวะระหว่างพาหะของ thalassemia และ การขาดธาตุเหล็ก ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1973 เป็นต้นมา⁷⁻¹⁵ โดยในการศึกษาระยะแรกๆ^{7-10,16-18} พบว่า discrimination indices เหล่านี้มี sensitivity เกือบ 100% แต่เมื่อมีการศึกษาในภายหลังพบว่า

ได้รับต้นฉบับ 11 พฤศจิกายน 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 26 กันยายน 2552

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ดร.สุมาลี จินดาดำรงเวช ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระรามหก เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 e-mail: tesjd@mahidol.ac.th

ตารางที่ 1 Red blood cell indices (mean±SD) in carriers of α -thalassemia and HbCS⁴

Group	No.	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	MCV (fl)	RDW (%)	% Micro	% Hypo
Normal	10	4.51±0.55	86.26±4.74	14.33±3.99	2.59±4.86	12.62±14.62
α -thal 1 trait	21	5.52±0.82	74.14±5.17	16.73±2.34	13.90±8.81	45.40±24.88
α -thal 2 trait	13	4.76±0.95	84.02±7.50	15.03±2.23	3.98±4.16	8.75±7.64
Hb CS trait	5	5.08±0.55	69.81±6.54	14.04±0.56	2.66±3.83	21.28±21.37

ตารางที่ 2 Red blood cell indices (mean±SD) in carriers of β -thalassemia, Hb E, and combination of α - and β -thalassemia⁵

Group	No.	Hb (g/dL)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
β -thal trait	M 10	12.4±1.5	68±7	22±3	32±2
	F 22	11.5±1.1			
β -thal/ α -thal 2	9	12.1±1.8	77±7	24±2	32±1
β -thal/ α -thal 1	5	12.8±2.3	76±5	22±3	31±3
Hb E trait	29	12.8±1.5	84±5	30±2.4	33±1.8
Hb E/ α -thal 2	4	13.1±1.4	88±4	29±2.2	31±2.1
Hb E/Hb CS	6	13.1±1.6	86±6	26±2.8	32±1.2
Hb E/ α -thal 1	8	12.5±1.4	77±5	23±1.1	32±1.6

ตารางที่ 3 Red blood cell indices (mean±SD) in iron deficient with and without thalassemia trait (ดัดแปลงจาก Nuchprayoon I, et al, 2003⁶)

Iron and thalassemia status	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)
Iron-deficient Non-thalassemic (n=16)	4.0±0.4	9.1±1.2	71.1±8.8	22.5±4.1	31.5±2.5	19.3±6.7
Iron-deficient Thalassemia trait (n=3)	4.4±0.2	10.0±0.7	73.2±7.5	23.0±2.3	31.6±1.4	15.3±1.4
Normal (iron-sufficient Non-thalassemic) (n=2)	3.4	10.4	92.8	30.6	33.0	12.6
Thalassemia syndrome Iron-sufficient (n=10)	4.5±0.6	9.2±1.4	67.5±5.6	20.4±2.1	31.5±3.2	20.8±6.8

sensitivity เพียงประมาณร้อยละ 60-90 เท่านั้น¹⁹⁻²³ บทความนี้จึงรวบรวมรายงานที่ตีพิมพ์ในปี 2002-2007 ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ discrimination indices เหล่านี้ในผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน เพื่อวิเคราะห์และสรุปผล

ในตารางที่ 4 แสดง discrimination indices 9 ชนิด พร้อมสูตรการคำนวณและ differential value ของแต่ละ index ที่เคยมีการศึกษาเพื่อใช้จำแนกระหว่าง α -thalassemia trait, β -thalassemia

trait และการขาดธาตุเหล็ก และตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบ sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), และ negative predictive value (NPV) ของแต่ละ index จาก 4 การทดลอง^{12-14,24} ซึ่งมีสูตรคำนวณดังนี้

$$\begin{aligned}\text{Sensitivity} &= \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \\ \text{Specificity} &= \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}) \\ \text{PPV} &= \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})\end{aligned}$$

ตารางที่ 4 Discrimination indices¹³

Discrimination index	Differential value	
	In favor of IDA	In favor of B-TT
1. RBC ¹⁸	<5	>5
2. Green & King index ¹⁰ (G&K) = $MCV^2 \times RDW/Hb \times 100$	>65	<65
3. RDWI ¹⁶ = $MCV \times RDW/RBC$	>220	<220
4. Mentzler Index ⁷ (MI) = MCV/RBC	>13	<13
5. England & Fraser index ⁸ (E&F) = $MCV - RBC - 5 \times Hb - 3.4$	>0	<0
6. Srivastava index ²⁹ (SI) = MCH/RBC	>3.8	<3.8
7. Shine & Lal index ³⁰ (S&L) = $MCV^2 \times MCH/100$	>1,530	<1,530
8. RDW ^{9,17}	>14	≤14
9. Ricerca Index (RI) ²⁴ = RDW/RBC	>3.3	<3.3

IDA = Iron deficiency anemia; B-TT = β -thalassemia trait

NPV = $TN / (TN + FN)$

เมื่อ TP = true positive

TN = true negative

FP = false positive

FN = false negative

นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบ validity ของ indices เหล่านี้โดยการหาค่า Youden's index ซึ่งคำนวณจากทั้ง sensitivity และ specificity^{25,26} ดังนี้

Youden's index = sensitivity + specificity - 100

ค่าที่ได้จะอยู่ระหว่าง -100 ถึง +100 โดยวิธีที่มี validity ดีที่สุดจะมีค่า Youden's index = +100

ทั้งนี้เริ่มมีการนำ Youden's index มาใช้ในการเปรียบเทียบ validity ของ index ต่างๆ ที่ใช้จำแนกระหว่าง β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก โดย Demir และคณะ ในปี 2002¹² ซึ่งต่อมามีคณะวิจัยอื่นๆ นำมาใช้เช่นกัน^{13,14}

จากตารางที่ 2 มีรายละเอียดของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการทดลอง ดังนี้

I. Demir และคณะ¹² จากตุรกี ทำการศึกษา discrimination indices 8 ชนิด ในเด็กอายุ 2-16 ปี จำนวน 63 ราย เป็นหญิง 31 ราย ชาย 32 ราย โดยวินิจฉัยว่าเป็นการขาดธาตุเหล็กจากการที่มี hemoglobin (Hb) < 11 g/dL, MCV < 72 fL, ferritin < 10 ng/mL, และ serum transferrin saturation < 12% จำนวน 26 ราย ส่วน β -thalassemia trait เป็นกลุ่มที่มี hypochromic microcytosis และมี HbA_2 > 3.8% จำนวน 37 ราย

II. Beyan และคณะ¹³ จากตุรกี ศึกษา discrimination indices 8 ชนิด ในผู้ใหญ่ โดยกลุ่มการขาดธาตุเหล็ก 45 ราย เป็นหญิง 36 ราย ชาย 9 ราย อายุ 17-57 ปี และกลุ่ม β -thalassemia trait 66 ราย เป็นหญิง 41 ราย ชาย 25 ราย อายุ 14-74 ปี

III. Ntaios และคณะ¹⁴ จากกรีซ ศึกษา discrimination indices 6 ชนิด ในผู้ใหญ่ 493 ราย เป็นหญิง 238 ราย ชาย 255 ราย อายุ 14-81 ปี ที่มี microcytic anemia คือ $MCV < 85$ fL, $Hb < 12$ g/dL ในหญิง และ < 14 g/dL ในชาย ซึ่งวินิจฉัยว่าเป็นการขาดธาตุเหล็ก 120 ราย จากการที่มี serum ferritin ต่ำ (< 10 ng/mL) และ β -thalassemia trait 373 ราย จากการที่มี $HbA_2 > 3.5\%$ และ serum ferritin ปกติ

IV. Suad และคณะ²⁴ จากคูเวต ทำการศึกษา discrimination indices 9 ชนิด ในผู้ใหญ่ 153 ราย ที่มี microcytic anemia ซึ่งวินิจฉัยว่าเป็นการขาดธาตุเหล็ก 56 ราย เนื่องจากมี $Hb < 11$ g/dL, $MCV < 72$ fL และ serum iron < $5 \mu\text{mol}^{-1}$ เป็น β -thalassemia trait 47 ราย จากการที่มี Hb และ MCV ต่ำ ขณะที่ serum iron ปกติ และ $HbA_2 > 3.3$ และ 50 ราย เป็น α -thalassemia trait เนื่องจากให้ผลบวกกับ Hb H inclusion bodies อย่างไรก็ตาม discrimination indices เหล่านี้มี sensitivity และ specificity ไม่ถึง 100% ในการจำแนกระหว่าง β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งแต่ละ discrimination index พบว่ามีค่าที่คาบเกี่ยวกันระหว่างกลุ่ม β -thalassemia trait และ

ตารางที่ 5 Comparison of predictive values of discrimination indices for differentiation of thalassemia minor from iron deficiency

Discrimination index	Sensitivity (%)				Specificity (%)				PPV (%)				NPV (%)				Youden's index			
	I ¹²	II ¹³	III ¹⁴	IV ²⁴	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1. RBC	86	85	64	79	96	89	98	100	97	92	99	100	83	80	47	64	82	74	62	79
2. G&K	97	79	75	74	70	87	96	73	81	90	98	81	95	74	55	56	67	66	71	48
3. RDWI	100	88	64	66	80	76	92	84	88	84	96	87	100	81	45	45	80	63	56	50
4. MI	86	76	60	74	62	89	98	86	76	91	99	88	76	71	44	55	48	65	58	60
5. E&F	76	62	64	100	80	96	99	98	84	95	99	99	70	63	47	100	56	58	63	98
6. SI	60	59	ND	85	77	91	ND	70	78	91	ND	62	57	60	ND	59	37	50	ND	55
7. S&L	100	100	ND	98	0	11	ND	2	59	62	ND	63	0	100	ND	25	0	11	ND	1
8. RDW	32	18	3	6	96	84	90	98	92	63	45	90	50	41	23	38	30	3	-7	5
9. RI	ND	ND	ND	66	ND	ND	ND	86	ND	ND	ND	88	ND	ND	ND	57	ND	ND	ND	52

การขาดธาตุเหล็ก เช่น จากการทดลองของ Demir และคณะ มีค่า RBC คาบเกี่ยวในช่วง $4.5-5.08 \times 10^{12}$ RDW คาบเกี่ยวในช่วง 14-16.9% และ G&K คาบเกี่ยวในช่วง 58-68 เป็นต้น ส่วน S&L พบว่ามีค่าน้อยกว่า 1530 ทั้งใน β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งแสดงว่า S&L มี sensitivity 100% แต่ specificity 0% สำหรับ β -thalassemia trait

เมื่อเปรียบเทียบค่า Youden's index เรียงจากมากไปน้อย ซึ่งแสดงถึง validity ของแต่ละ index จากมากไปน้อยเช่นกัน จากแต่ละการทดลอง ได้ผลดังนี้

Demir และคณะ พบว่า $RBC > RDWI > G\&K > E\&F > MI > SI > RDW > S\&L$ ซึ่ง RBC และ RDWI มี sensitivity และ specificity 80-100% และมี validity สูงสุด (Youden's index = 82% และ 80% ตามลำดับ) ในการใช้จำแนกระหว่าง β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก หมายความว่า ถ้าผู้ป่วย microcytic anemia มีค่า RBC และ RDWI บ่งชี้ว่าเป็น β -thalassemia trait หรือ การขาดธาตุเหล็ก จะมีความถูกต้องของการวินิจฉัยค่อนข้างมาก แต่ก็ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่ยังต้องใช้การหาปริมาณเหล็กหรือ HbA_2 เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง

Beyan และคณะ พบว่า $RBC > G\&K > MI > RDWI > E\&F > SI > S\&L > RDW$ โดย RBC และ G&K มี sensitivity และ specificity 79-89% และมี validity สูงสุด (Youden's index = 74% และ 66% ตามลำดับ)

Ntaios และคณะ พบว่า $G\&K > E\&F > RBC > MI > RDWI > RDW$ ซึ่ง G&K ดีกว่า RBC และ RDWI (Youden's index = 71% เทียบกับ 62 และ 56% ตามลำดับ) โดยมี sensitivity และ specificity 75% ขึ้นไป ในการศึกษานี้ RDW ไม่สามารถใช้จำแนก β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ได้เลย (Youden's index < 0%) Suad และคณะ พบว่า การจำแนก การขาดธาตุเหล็ก กับ β -thalassemia trait นั้น $E\&F > RBC > MI > SI > RI > RDWI > G\&K > RDW > S\&L$ ขณะที่ $E\&F > RBC > RDWI > RI > G\&K > SI > MI > RDW > S\&L$ ในการจำแนก การขาดธาตุเหล็ก กับ α -thalassemia trait พบว่า E&F และ RBC มี sensitivity (78.8-100%), specificity (58-100%) และ validity (Youden's index = 58-98.2%) สูงสุดในการจำแนก การขาดธาตุเหล็ก กับ thalassemia minor ตามลำดับ

จากการศึกษาของ Demir และคณะ ซึ่งศึกษาในเด็ก 63 ราย ให้ผลตรงกับ Beyan และคณะ ที่ศึกษาในผู้ใหญ่ 111 รายว่า RBC index เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการจำแนก β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก เนื่องจากเป็นเพียง index เดียวที่มี sensitivity และ specificity มากกว่า 85% โดยมี differential value 5×10^{12}

/L ซึ่ง $RBC > 5 \times 10^{12}$ /L มีโอกาสเป็น β -thalassemia trait ส่วน $RBC < 5 \times 10^{12}$ /L มีโอกาสเป็น การขาดธาตุเหล็ก ส่วน G&K ซึ่งเป็น index ที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย β -thalassemia trait จากการศึกษาของ Ntaios และคณะ ซึ่งศึกษาในผู้ใหญ่ 493 ราย มี sensitivity เพียง 75% ขณะที่ RBC มี sensitivity เพียง 64% เท่านั้น นอกจากนี้ Suad และคณะ ยังได้ทำการศึกษา ในกลุ่ม α -thalassemia trait ด้วย พบว่า E&F เป็น index ที่ดีที่สุดที่ใช้จำแนก thalassemia minor (β -thalassemia trait และ α -thalassemia trait) กับ การขาดธาตุเหล็ก โดยมี sensitivity, specificity และ validity สูงถึง 100%, 98.2% และ 98.2% ตามลำดับ พบว่าผลที่ได้นั้นแตกต่างจาก Demir และคณะ ซึ่งน่าจะมาจากจำนวนและอายุของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ขณะที่ RBC นั้น มี sensitivity, specificity และ validity เท่ากับ 78.7%, 100% และ 78.7% ตามลำดับ ใน β -thalassemia trait แต่ α -thalassemia trait มีค่าเท่ากับ 58%, 100% และ 58% เท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบ 4 งานวิจัยนี้ จำนวนตัวอย่างในการศึกษา ยิ่งมากพบว่า discrimination indices ยิ่งมี validity และ sensitivity ลดลง

การคำนวณ discrimination indices มักใช้ค่า MCV, mean corpuscular Hb (MCH), RBC count, RDW, และ Hb มาสร้างเป็นสูตรต่างๆ เนื่องจากในภาวะ anemia พบว่า β -thalassemia trait จะมี microcytic hypochromic RBC มากกว่าในการขาดธาตุเหล็ก ดังนั้น MCV และ MCH ใน β -thalassemia trait จึงต่ำกว่า²⁷ แต่ RBC count จะสูงกว่าในการขาดธาตุเหล็ก²⁸ การใช้ค่า MCV, MCH, และ RBC count มาคำนวณจึงเป็นการขยายความแตกต่างเหล่านี้ได้ นอกจากนี้ β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ยังมี anisocytosis มากน้อยต่างกันด้วย^{10,27} ซึ่งวัดได้จากค่า RDW โดยในทางทฤษฎี RDW จะสูงในการขาดธาตุเหล็ก แต่จะปกติใน β -thalassemia trait แต่จากการวิจัยพบว่า RDW ไม่สามารถใช้เป็น index เดียวๆ ในการจำแนก β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ได้ เพราะใน β -thalassemia trait ก็มี RDW สูงเช่นกัน (>14%)^{14,23}

โดยสรุป การนำค่าที่ได้จากการทำ CBC ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น มาคำนวณหา discrimination indices สามารถใช้จำแนก β -thalassemia trait และการขาดธาตุเหล็ก ในกลุ่ม microcytic anemia ได้ในระดับหนึ่ง ซึ่งใน 9 discrimination indices ที่นำมาเปรียบเทียบนี้มี sensitivity และ specificity มากน้อยต่างกันโดย RBC, RDWI, และ G&K เป็น discrimination indices ที่ใช้จำแนกสองโรคนี้ได้ดีที่สุดในขณะนี้ อย่างไรก็ตาม sensitivity และ specificity ของแต่ละ index

ยังไม่ถึง 100% จึงยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการวินิจฉัย เพราะมีโอกาสเกิด false negative ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยที่ถูกต้องเพื่อแยก β -thalassemia trait และ การขาดธาตุเหล็ก ยังคงต้องใช้การตรวจปริมาณเหล็ก เช่น serum iron, serum ferritin, TS และตรวจปริมาณ HbA₂ จนกว่าจะมีการคิดค้นวิธีเบื้องต้นที่มีประสิทธิภาพมากกว่านี้

เอกสารอ้างอิง

- Winichagoon P, Fucharoen S, Thonglairoam V, Tanapotiwirot V, Wasi P. Beta-thalassemia in Thailand. *Ann N Y Acad Sci* 1990;612:31-42.
- Winichagoon P, Fucharoen S, Wasi P. The molecular basis of alpha-thalassemia in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:7-13.
- Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine. *Hemoglobin* 1997;21:299-319.
- Jindadamrongwech S, Wisedpanichkij R, Bunyaratvej A, Hathirat P. Red cell parameters in alpha-thalassemia with and without beta-thalassemia trait or hemoglobin E trait. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28(Suppl 3):97-9.
- สุทัศน์ พุเจริญ, ปรางค์ พุเจริญ, ประเวศน์ วะลี. Thalassemia: Genotype-phenotype interaction. ใน: ปรางค์ พุเจริญ, สุทัศน์ พุเจริญ บก. Thalassemia: from molecular biology to clinical medicine. นครปฐม: โครงการวิจัยศาสตร์ชีวะ สภานวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหิดล 1998:7.1-7.9.
- Nuchprayoon I, Sukthawee B, Nuchprayoon T. Red cell indices and therapeutic trial of iron in diagnostic work-up for anemic Thai females. *J Med Assoc Thai* 2003;86(Suppl 2):S160-9.
- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973;1:882.
- England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973;1:449-52.
- Marti HR, Fischer S, Killer D, Burgi W. Can automated haematology analysers discriminate thalassaemia from iron deficiency? *Acta Haematol* 1987;78:180-3.
- Green R, King R. A new red cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor. *Blood Cells* 1989;15:481-91; discussion 492-485.
- Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol* 2002;69:31-3.
- Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr International* 2002;44:612-6.
- Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait. *Eur J Haematol* 2007;78:524-6.
- Ntaios G, Chatzinikolaou A, Saouli Z, et al. Discrimination indices as screening tests for b-thalassemic trait. *Ann Hematol* 2007;86:487-91.
- Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the β -thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *Inter J Lab Hematol* 2008;30:324-30.
- Jayabose S, Giavanelli J, Tugal OL, Sandoval C, Ozkaynak F, Visintainer P. Differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor by using an RDW-based index. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:314.
- Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. *Blood* 1979;53:288-93.
- Klee GG, Fairbanks VF, Pierre RV, O'Sullivan MB. Routine erythrocyte measurements in diagnosis of iron-deficiency anemia and thalassemia minor. *Am J Clin Pathol* 1976;66:870-7.
- van Zeben D, Bieger R, van Wermeskerken RK, Castel A, Hermans J. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J Haematol* 1990;44:106-9.
- Perutelli P. Red cell distribution width in microcytosis. *Haematologica* 1989;74:221-2.
- Bentley SA, Ayscue LH, Watson JM, Ross DW. The clinical utility of discriminant functions for the differential diagnosis of microcytic anemias. *Blood Cells* 1989;15:575-82; discussion 583-574.
- Miguel A, Linares M, Miguel-Borja JM. Red cell distribution width analysis in differentiation between iron deficiency and thalassemia minor. *Acta Haematol* 1988;80:59.
- Flynn MM, Reppun TS, Bhagavan NV. Limitations of red blood cell distribution width (RDW) in evaluation of microcytosis. *Am J Clin Pathol* 1986;85:445-9.
- AlFadhli SM, Al-Awadhi AM, AlKhaldi D. Validity assessment of nine discriminant functions used for the differentiation between iron deficiency anemia and thalassemia minor. *J Trop Pediatr* 2007;53:93-7.
- Hilden J, Glasziou P. Regret graphs, diagnostic uncertainty and Youden's index. *Statistics in Medicine* 1996;15:969-86.
- Sokolova M, Japkowicz N, Szpakowicz S. Beyond accuracy, F-score and ROC: a family of discriminant measures for performance evaluation. *American Association for Artificial Intelligence (www.aaai.org)* 2006.
- England JM, Ward SM, Down MC. Microcytosis, anisocytosis and the red cell indices in iron deficiency. *Br J Haematol* 1976;34:589-97.
- Lukens JN. The thalassemias and related disorders: An overview. In: Lee GR, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology* (ed 10th). Giza: Mass Publishing; 1999:405-33.
- Srivastava PC, Bevington JM. Iron deficiency and/or thalassaemia trait. *Lancet* 1973;14:832.
- Shine I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassaemia minor. *Lancet*. 1977;1:692-4.