

การประเมินสถานการณ์ปัญหาและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน

กนกวรรณ แสนไชยสุริยา^{1*} ประทีป คุรุบรรณ² โสภา รัศมีพะกาย³ ศุภลักษณ์ จันคำ⁴ ณัฐยา แซ่อึ้ง¹
กุลณา พู่เจริญ¹ สุพรรณ พู่เจริญ¹ ภัทธะ แสนไชยสุริยา⁵

บทคัดย่อ

ในการประเมินสถานการณ์ปัญหาเพื่อพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนสามแห่ง คือ โรงพยาบาลท่าตะโก จังหวัดนครสวรรค์ โรงพยาบาลลานสกา จังหวัดนครศรีธรรมราช โรงพยาบาลบรบือ จังหวัดมหาสารคาม คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเป็น 3 ระยะ คือ ระยะที่ 1 การประเมินสถานการณ์ปัญหา โดยโรงพยาบาลชุมชนแต่ละแห่ง รวบรวมตัวอย่างเลือดพร้อมผลการตรวจที่ได้รับการตรวจกรองตามระบบปกติของโรงพยาบาล ส่งมาตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานที่โครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) เพื่อประเมินความถูกต้องของผลการตรวจ พบว่า ผลการตรวจกรองเพื่อหาพาหะ α -thalassemia 1 และ พาหะ β -thalassemia ด้วยการทดสอบ OF มีอัตราผลบวกปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 7.9-29.6 และผลลบปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 0-100 ส่วนผลการตรวจกรองเพื่อหาพาหะ Hb E มีอัตราผลบวกปลอม อยู่ในช่วงร้อยละ 1.4-4.0 และผลลบปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 3.6-50 และเมื่อประเมินความถูกต้องของการใช้ 2 การทดสอบร่วมกัน พบว่า มีอัตราผลบวกปลอม อยู่ในช่วงร้อยละ 10.5-29.6 และผลลบปลอมอยู่ในช่วงร้อยละ 3.5-42.9 ระยะที่ 2 ได้ทำการวิเคราะห์เพื่อหาสาเหตุของข้อผิดพลาดร่วมกับผู้ปฏิบัติงาน พบปัญหาที่แตกต่างกันในแต่ละแห่ง ซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากความผิดพลาดของบุคลากรเอง จึงได้แก้ไขปัญหามาตรฐานเบื้องต้นโดยการจัดอบรมเชิงปฏิบัติการให้ผู้ปฏิบัติงานและให้นำไปปรับเปลี่ยนกระบวนการทดสอบ ระยะที่ 3 การประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองหลังการแก้ไขปัญหา โดยให้โรงพยาบาลแต่ละแห่งส่งตัวอย่างเลือดและผลการตรวจที่ได้รับการตรวจกรองธาลัสซีเมีย มายังโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น เพื่อตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานอีกครั้ง พบว่า ค่าความไวเพิ่มขึ้นจากช่วงร้อยละ 57.1-96.6 เป็น 97.1-100 และความจำเพาะเพิ่มจากช่วงร้อยละ 70.4-88.9 เป็น 81.5-89.9 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ควรมีระบบการประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในระดับโรงพยาบาลชุมชนด้วย เพื่อที่จะพัฒนาให้ระบบการควบคุมคุณภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประเทศดำเนินไปได้อย่างมีประสิทธิภาพและได้มาตรฐาน

คำสำคัญ : การพัฒนาประสิทธิภาพ, การตรวจคัดกรอง, ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ, โรงพยาบาลชุมชน

¹ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น ²โรงพยาบาลท่าตะโก จังหวัดนครสวรรค์

³โรงพยาบาลลานสกา จังหวัดนครศรีธรรมราช ⁴โรงพยาบาลบรบือ จังหวัดมหาสารคาม

⁵ภาควิชาโภชนวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*ผู้รับผิดชอบบทความ

Problem evaluation and efficiency improvement for thalassemia and hemoglobinopathies screening at community hospitals

Kanokwan Sanchaisuriya^{1*}, Prateep Kruban², Sopa Rusameepakai³, Supaluck Chunkum⁴, Nattaya Sae-ung¹, Goonnapa Fucharoen¹, Supan Fucharoen¹, Pattara Sanchaisuriya⁵

ABSTRACT

To improve the efficiency of thalassemia screening, problems related to the screening procedures had been assessed in 3 community hospitals i.e. Thatako Hospital; Nakornsawan province, Lansaka Hospital; Nakhon Si Thammarat province, and Borabue Hospital; Mahasarakham province. The investigation was done in 3 phases. Phase I aimed to identify the problems of routine thalassemia screening. From each hospital, blood samples screened for routine services were collected and sent to the Thalassemia Research Project, the Center for Research and Development in Medical Diagnostic Laboratory (CMDL) at the Khon Kaen University for confirmation. False positive and false negative rates were determined to assess the accuracy of the results. It was found that the range of false positive and false negative rates of the osmotic fragility test (OF test) for screening of α -thalassemia 1 and β -thalassemia was 7.9-29.6% and 0-100%, respectively. The DCIP precipitation test (DCIP-test) used for Hb E screening resulted in a range for false positive results of 1.4-4.0% and for false negative results of 3.6-50%. A combination of the OF/DCIP test revealed 10.5 to 29.6% false positive- and 3.5 to 42.9%, false negative results. In phase II the causes for the measuring errors were identified. These varied from hospital to hospital. Most of the causes were related to mistakes made by the laboratory personnels. A workshop on thalassemia screening was convened to improve the skills of the laboratory staff to perform screening tests correctly. Modified laboratory procedures were implemented in each hospital. Reassessment of the efficiency of thalassemia screening was conducted again by collecting blood samples screened for thalassemia from each hospital and sent to the CMDL for confirmation. The sensitivity and specificity of the combined tests increased considerably from 57.1-96.6% to 97.1-100% and 70.4-88.9% to 81.5-89.9% indicating that the efficiency of thalassemia screening had been improved. The results indicated that the proficiency testing system should be implemented at community hospitals to standardize and improve the quality of thalassemia and hemoglobinopathies screening within Thailand.

Key words: efficiency improvement, screening, thalassemia and hemoglobinopathies, community hospital

¹ Centre for Research and Development in Medical Diagnostic Laboratories (CMDL); Khon Kaen University,

² Thatako Hospital; Nakhonsawan province, ³ Lansaka Hospital; Nakhon Si Thammarat province,

⁴ Borabue Hospital; Mahasarakham province, ⁵ Department of Nutrition, Faculty of Public Health; Khon Kaen University

* Corresponding author

บทนำ

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคเลือดจางกรรมพันธุ์ที่มีอุบัติการณ์สูงและเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขของประเทศไทยที่ได้มีการดำเนินการควบคุมและป้องกัน โดยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมป้องกันมี 3 โรค คือ hemoglobin Bart's hydrops fetalis หรือ homozygous α -thalassemia 1, homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia / Hb E (1)

แนวทางการควบคุมและป้องกันโรคแนวทางหนึ่งคือการค้นหาพาหะธาลัสซีเมียในกลุ่มประชากรทั่วไป ในทางปฏิบัติสถานบริการสาธารณสุขที่ทำหน้าที่ในการตรวจคัดกรอง คือ โรงพยาบาลชุมชน ซึ่งทำการตรวจคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกทุกราย โดยวิธีการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาพาหะธาลัสซีเมียที่นิยมใช้กันทั่วไปคือ การตรวจคัดกรองโดยการทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดง (osmotic fragility; OF-test) เพื่อค้นหาพาหะ α -thalassemia 1 และพาหะ β -thalassemia ร่วมกับการตกตะกอนฮีโมโกลบินผิดปกติที่ไม่เสถียรด้วยสารดีซีโอฟี (dichlorophenol indophenol; DCIP precipitation test) เพื่อค้นหาพาหะ Hb E ซึ่งจากการประเมินโดยหลายๆหน่วยงาน พบว่าได้ผลดี โดยมีค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 98-100 และความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 67-97⁽²⁻⁵⁾

อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติยังไม่เคยมีการประเมินปัญหาและประสิทธิภาพของการตรวจกรองในระดับปฏิบัติจริงในพื้นที่อย่างเป็นระบบมาก่อน ตามแนวปฏิบัติที่ผ่านมา นั้น ตัวอย่างเลือดที่ให้ผลการตรวจกรองเป็นบวกจะถูกส่งต่อไปยังโรงพยาบาลจังหวัดหรือโรงพยาบาลศูนย์เพื่อตรวจยืนยัน ซึ่งมักพบผลการตรวจที่ไม่สอดคล้องกันอยู่เนืองๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการตรวจกรองของโรงพยาบาล ชุมชนหลายแห่งน่าจะมีปัญหา ส่วนกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจกรองเป็นลบก็จะไม่มีการส่งตรวจยืนยันต่อ ทำให้ไม่สามารถทราบได้ว่ามีตัวอย่างที่ให้การตรวจกรองเป็นผลลบปลอมหรือไม่ ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะประเมินสถานการณ์ปัญหาและพัฒนาประสิทธิภาพของการตรวจกรองธาลัสซีเมีย

ของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาระบบการควบคุมคุณภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียให้แก่โรงพยาบาลชุมชนอื่นๆ ต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ได้ทำการรวบรวมตัวอย่างเลือดจากโรงพยาบาลที่ตรวจกรองธาลัสซีเมียโดยการทดสอบด้วยชุดน้ำยาลำเร็จรูป KCU-OF/KCU-DCIP-Clear⁽²⁾ ที่มีความประสงค์เข้ารับการประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมีย จากโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง คือ โรงพยาบาลท่าตะโก จังหวัดนครสวรรค์ โรงพยาบาลลานสกา จังหวัดนครศรีธรรมราช และโรงพยาบาลบรบือ จังหวัดมหาสารคาม

วิธีการศึกษา

แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 การประเมินสถานการณ์ปัญหา

1. โรงพยาบาลแต่ละแห่งรวบรวมตัวอย่างเลือดที่ได้รับการตรวจกรองตามระบบปกติของโรงพยาบาลระหว่างเดือนมกราคม ถึง เดือนมีนาคม 2549 พร้อมผลการตรวจ ประมาณ 1-2 สัปดาห์/ครั้ง ส่งมายังโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยไปรษณีย์ด่วนพิเศษ โดยตัวอย่างทุกรายที่ผ่านการตรวจกรองจะต้องเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C ตลอดเวลาก่อนการส่ง

2. ตัวอย่างเลือดทุกรายจะถูกนำไปตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยวิธีการแยกด้วยกระแสไฟฟ้า และ/หรือวิธีการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ (Variant, Bio-Rad, USA.) และตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 (SEA deletion) ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR)⁽⁶⁾

3. ประเมินความถูกต้องของผลการตรวจกรองจากอัตราผลบวกปลอม (false positive rate) และผลลบปลอม (false negative rate)

ระยะที่ 2 การวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาและการดำเนินการแก้ไข

1. ทำการวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาของโรงพยาบาลแต่ละแห่งโดยให้ตัวแทนผู้ปฏิบัติงานจากแต่ละโรงพยาบาลนำเสนอระบบการทำงานและรายละเอียดของวิธีการทดสอบ วิเคราะห์หาความผิดพลาดที่อาจส่งผลต่อการเกิดผลบวกปลอมและผลลบปลอม

2. จัดอบรมเชิงปฏิบัติการ หัวข้อ การตรวจกรองธาลัสซีเมีย ให้กับตัวแทนของแต่ละโรงพยาบาล

3. ตัวแทนของแต่ละโรงพยาบาลนำข้อมูลความผิดพลาดและความรู้ที่ได้รับ กลับไปพัฒนาระบบการตรวจกรองธาลัสซีเมียในพื้นที่

ระยะที่ 3 การประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียหลังจากการแก้ไขปัญหา

โรงพยาบาลแต่ละแห่งรวบรวมตัวอย่างเลือดที่ได้รับการตรวจกรองหลังจากได้มีการแก้ไขปัญหา และส่งมายังโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยไปรษณีย์ด่วนพิเศษอีกครั้งเพื่อการตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานเช่นเดียวกับระยะที่ 1 และประเมินประสิทธิภาพของแต่ละโรงพยาบาล โดยประเมินจากค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบ

ผลการศึกษา

1. การประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจกรองธาลัสซีเมีย

จากการประเมินสถานการณ์ปัญหาของการตรวจกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง ระหว่างเดือน มกราคม - มีนาคม 2549 โดยให้แต่ละโรงพยาบาลรวบรวมตัวอย่างเลือดที่ได้รับการตรวจกรองตามระบบปกติในช่วง 1-2 สัปดาห์ ส่ง 1 ครั้ง ซึ่งทางโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ทำการตรวจยืนยันโดยการวิเคราะห์ ชนิดฮีโมโกลบิน เพื่อวินิจฉัยพาหะ β -thalassemia และ Hb E และตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เพื่อวินิจฉัยพาหะ α -thalassemia 1 ได้ผลดัง ตารางที่ 1 และเมื่อประเมินความถูกต้องของผลการตรวจจากอัตราการตรวจพบผลบวกปลอมและผลลบปลอม โดยจำแนกตามชนิดการทดสอบ พบว่า ในการตรวจกรองเพื่อค้นหาพาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia ด้วย OF พบผลบวกปลอมในช่วงร้อยละ 7.9-29.6 และพบผลลบปลอมในช่วงร้อยละ 0-100 ส่วนในการตรวจกรองเพื่อค้นหาพาหะ Hb E ด้วย DCIP พบผลบวกปลอมในช่วงร้อยละ 1.4-4.0 และพบผลลบปลอมในช่วงร้อยละ 3.6-50 และเมื่อคิดอัตราการพบผลบวกปลอมและผลลบปลอมของการใช้สองการทดสอบร่วมกัน พบผลบวกปลอมและผลลบปลอมได้ในช่วงร้อยละ 10.5-29.6 และ 3.5-42.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจกรองธาลัสซีเมียตามระบบปกติเป็นบวกและลบ เปรียบเทียบกับผลการตรวจยืนยันของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง จำแนกตามการทดสอบและการใช้สองการทดสอบร่วมกัน

โรงพยาบาล	การทดสอบ	ผลการตรวจกรอง	ผลการตรวจยืนยัน		Total
			Positive ^b	Negative ^c	
1	OF ^a	Positive	2	5	7
		Negative	0	58	58
		Total	2	63	65
	DCIP	Positive	13	2	15
		Negative	13	63	76
		Total	26	65	91
	OF/DCIP	Positive ^d	16	6	22
		Negative	12	57	69
		Total	28	63	91
2	OF ^a	Positive	3	6	9
		Negative	0	66	66
		Total	3	72	75
	DCIP	Positive	7	3	10
		Negative	3	72	75
		Total	10	75	85
	OF/DCIP	Positive ^d	11	8	19
		Negative	2	64	66
		Total	13	72	85
3	OF ^a	Positive	0	21	21
		Negative	1	50	51
		Total	1	71	72
	DCIP	Positive	26	1	27
		Negative	2	71	73
		Total	28	72	100
	OF/DCIP	Positive ^d	28	21	49
		Negative	1	50	51
		Total	29	71	100

a : คัดเฉพาะตัวอย่างที่ไม่เป็นพาหะ Hb E

b : ให้ผลการตรวจยืนยันเป็น α -thalassemia 1 หรือ β -thalassemia หรือ Hb E

c : ผลการตรวจยืนยันไม่พบ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia และ Hb E

d : ให้ผลการตรวจกรองด้วย OF/DCIP เป็น +/- หรือ -/+ หรือ +/+

ตารางที่ 2 อัตราผลบวกปลอม (false positive; FP) และอัตราผลลบปลอม (false negative; FN) ของการตรวจกรองธาลัสซีเมียตามระบบปกติของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง จำแนกตามการทดสอบและการใช้สองการทดสอบร่วมกัน

โรงพยาบาล	การทดสอบ	FP (%)	FN (%)
1	OF	5/63 (7.9)	0
	DCIP	2/65 (3.1)	13/26 (50)
	OF/DCIP	6/63 (9.5)	12/28 (42.9)
2	OF	6/72 (8.3)	0
	DCIP	3/75 (4.0)	3/10 (30)
	OF/DCIP	8/72 (11.1)	2/13 (15.4)
3	OF	21/71 (29.6)	1/1 (100)
	DCIP	1/72 (1.4)	2/28 (7.1)
	OF/DCIP	21/71 (29.6)	1/29 (3.4)

2. การวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาและการดำเนินการแก้ไขปัญหา

ได้ทำการวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาการตรวจกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง โดยจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบ 4 หัวข้อหลัก ได้แก่ ปัจจัยด้านบุคลากร ปัจจัยด้านน้ำยา ปัจจัยด้านเครื่องมือและวัสดุอุปกรณ์ และปัจจัยด้านตัวอย่างเลือด ปัญหาที่อาจพบได้ ปัญหาที่พบจริง และแนวทางการแก้ไขจำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องของโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง สรุปในตารางที่ 3

3. การประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียหลังจากการแก้ไขปัญหา

จากการประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนทั้ง 3 แห่ง จากตัวอย่างเลือดที่ได้รับการตรวจกรองธาลัสซีเมียหลังจาก

ที่ได้มีการพัฒนาและปรับเปลี่ยนกระบวนการทดสอบและส่งมาตรวจยืนยันที่โครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยประเมินเป็นค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบ ต่อการค้นหาพาหะ α -thalassemia 1 พาหะ β -thalassemia และพาหะ Hb E พบว่า ค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 97.2-100 ค่าความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 84.6-89.9 ค่าการทำนายผลบวกอยู่ในช่วงร้อยละ 62.9-79.4 และค่าการทำนายผลลบอยู่ในช่วงร้อยละ 98.2-100 ซึ่งสูงกว่าประสิทธิภาพของการตรวจกรองก่อนการแก้ไขปัญหาย่างชัดเจน และอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเดียวกับผลการศึกษาร่วมกัน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 (ต่อ) ปัญหาที่พบและการแก้ไขในการตรวจการออกฤทธิ์เม็ดยาน้ำยา OF/DCIP ตามระบบปกติ ของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง จำแนกตามปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และปัญหาที่อาจพบได้จากปัจจัย

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	ปัญหาที่พบและแนวทางการแก้ไขของแต่ละโรงพยาบาล		
	รพ.ที่ 1	รพ.ที่ 2	รพ.ที่ 3
3. บุคลากร	– ขาดความรู้ ความเข้าใจในหลักการทดสอบทักษะ วิธีการอ่านผล และข้อควรระวัง OF – การอ่านผล OF อ่านผลยาก ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแต่ละบุคคล ทำให้พบผลบวกปลอมได้สูง DCIP – พบผลลบปลอมในการทดสอบ DCIP ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการอ่านผลที่ผิดพลาดเนื่องจากเมื่อทำซ้ำและอ่านผลโดยใช้โคมไฟส่อง พบว่าอ่านผลได้อย่างถูกต้องทุกราย การแก้ไข : เข้ารับการอบรมวิธีการทดสอบและการอ่านผลที่ต้องจากผู้เชี่ยวชาญ	OF – การอ่านผล OF อ่านผลยาก ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแต่ละบุคคล ทำให้พบผลบวกปลอมได้สูง – พบผลลบปลอมของ OF ซึ่งอาจเกิดจากเทคนิคทดสอบไม่ถูกต้อง DCIP – พบผลลบปลอมในการทดสอบ DCIP ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการอ่านผลที่ผิดพลาด การแก้ไข : เข้ารับการอบรมวิธีการทดสอบและการอ่านผลที่ต้องจากผู้เชี่ยวชาญ	OF – การอ่านผล OF อ่านผลยาก ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแต่ละบุคคล ทำให้พบผลบวกปลอมได้สูง – พบผลลบปลอมของ OF ซึ่งอาจเกิดจากเทคนิคทดสอบไม่ถูกต้อง DCIP – พบผลลบปลอมในการทดสอบ DCIP ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการอ่านผลที่ผิดพลาด การแก้ไข : เข้ารับการอบรมวิธีการทดสอบและการอ่านผลที่ต้องจากผู้เชี่ยวชาญ
4. ตัวอย่างเลือด	OF – เลือดที่ซีดมากอาจให้ผลลบปลอม – อาจพบผลบวกปลอมจากธาตุซีซีเม็ดยาน้ำยา หรือสาเหตุอื่น DCIP – เลือดที่ปริมาณ Hb E ต่ำ หรือซีดมากอาจให้ผลลบปลอมได้ – เลือดคนปกติบางรายอาจให้ผลบวกปลอมได้	– ไม่พบตัวอย่างที่ซีดมาก – พบผลบวกปลอม ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุอื่น หรือมียูธาลัสซีเมียชนิดอื่น – ไม่พบปัญหา เนื่องจากมีการเพิ่มปริมาณเลือดเป็น 2 เท่าเมื่อพบตัวอย่างที่ซีดมาก – พบผลบวกปลอม ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุอื่น หรือมียูธาลัสซีเมียชนิดอื่น – ไม่พบปัญหา เนื่องจากมีการเพิ่มปริมาณเลือดเป็น 2 เท่าเมื่อพบตัวอย่างที่ซีดมาก – พบผลบวกปลอม ซึ่งอาจเกิดจากมี oxidizing agent ในตัวอย่างเลือดเอง เนื่องจากให้ผลตรงกับการตรวจซ้ำที่โครงการวิจัยธาลัสซีเมีย	– ไม่พบตัวอย่างที่ซีดมาก – พบผลบวกปลอม ซึ่งอาจเกิดจากมี oxidizing agent ในตัวอย่างเลือดเอง เนื่องจากให้ผลตรงกับการตรวจซ้ำที่โครงการวิจัยธาลัสซีเมีย – ไม่พบตัวอย่างที่ซีดมาก – พบผลบวกปลอม ซึ่งอาจเกิดจากมี oxidizing agent ในตัวอย่างเลือดเอง เนื่องจากให้ผลตรงกับการตรวจซ้ำที่โครงการวิจัยธาลัสซีเมีย

ตารางที่ 4 ความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบของการตรวจกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP ต่อการค้นหาลักษณะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ตามระบบปกติ (ก่อน) และหลังการแก้ไขปัญหของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง เปรียบเทียบกับผลการศึกษาก่อน

ประสิทธิภาพการตรวจกรอง	รพ.ที่ 1		รพ.ที่ 2		รพ.ที่ 3		ผลการศึกษาก่อน (2-5)
	ก่อน (N = 91)	หลัง (N = 97)	ก่อน (N = 85)	หลัง (N = 112)	ก่อน (N = 100)	หลัง (N = 100)	
ความไว (%)	57.1	100	84.6	100	96.6	97.1	98-100
ความจำเพาะ (%)	78.0	89.9	88.9	86.6	70.4	81.5	67-97
ค่าการทำนายผลบวก (%)	72.7	79.4	57.9	62.9	57.1	73.9	75-94
ค่าการทำนายผลลบ (%)	82.6	100	97.0	100	98.0	98.1	98-100

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากการที่กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศนโยบาย ในปี พ.ศ. 2548⁽⁷⁾ ให้สถานบริการสาธารณสุขทุกแห่ง ทุกระดับจัดระบบบริการส่งเสริมป้องกัน และควบคุม โรคธาลัสซีเมียอย่างมีคุณภาพและได้มาตรฐาน โดยให้มีการให้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์และให้ตรวจกรองธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่ยินยอม ทำให้สถานบริการสาธารณสุขทั่วประเทศมีความตื่นตัวและให้ความสำคัญกับการตรวจกรองธาลัสซีเมียมากขึ้น ในทางปฏิบัติการตรวจกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทยได้เริ่มดำเนินการมาเป็นเวลาประมาณ 10 ปี แต่ยังไม่เคยมีการประเมินประสิทธิภาพของการตรวจกรองธาลัสซีเมียอย่างเป็นระบบมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระดับโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งเป็นหน่วยงานที่สำคัญที่ควรจะต้องมีการควบคุมคุณภาพการทดสอบให้มีมาตรฐาน ซึ่งจะส่งผลสำเร็จของการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียของประเทศ

จากการประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจกรองธาลัสซีเมียตามระบบปกติของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง พบปัญหาของการตรวจกรองทั้งสองการทดสอบ โดยในแต่ละแห่งอาจพบปัญหาที่แตกต่างกันไป โดยสองในสามแห่งที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการมีลักษณะที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือ การทดสอบกรองด้วย OF ไม่ถือว่าเป็นปัญหา เนื่องจากไม่พบผลลบปลอมของการตรวจกรองด้วย OF เลย และพบผลลบวกล่อมในอัตราที่ไม่สูงมากนัก (ประมาณร้อยละ 8; ตารางที่ 2) ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการมีภาวะเลือดจางจากสาเหตุอื่น หรือมีธาลัสซีเมียชนิดอื่นที่มีความชุกสูงที่ไม่ได้ทำการตรวจในการศึกษาครั้งนี้ เช่น α -thalassemia 2 หรือ Hb Constant Spring และสามารถให้ผลบวกต่อการทดสอบ OF ได้เช่นกัน^(2, 3) แต่ในอีกแห่งหนึ่ง พบผลลบปลอมของการทดสอบ OF ต่อพาหะ α -thalassemia 1 ซึ่งถึงแม้จะพบเพียง 1 รายก็ตาม แต่เนื่องจากเป้าหมายหลักในการตรวจกรองธาลัสซีเมียนั้น ต้องการที่จะคัดกรองเอาผู้ที่ไม่เป็นพาหะธาลัสซีเมียที่สำคัญทั้งสามชนิดออกไปบางส่วนเพื่อเป็นการลดภาระงานและค่าใช้จ่าย แต่จะต้องคัดกรอง

เอาผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียที่สำคัญทั้งสามชนิดเข้ามาได้ทั้งหมดเพื่อนำไปตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐาน ดังนั้นการพบผลลบปลอมจึงจัดว่าเป็นปัญหาที่จะต้องได้รับการแก้ไข ในส่วนของการทดสอบกรองด้วย DCIP ปัญหาที่พบ คือ มีอัตราผลลบปลอมของการตรวจกรองเพื่อหาพาหะ Hb E สูงมากถึงร้อยละ 30 และ ร้อยละ 50 ซึ่งต้องแก้ไขปรับปรุงอย่างเร่งด่วน ส่วนผลบวกปลอมของ DCIP นั้น พบในอัตราที่สอดคล้องกับรายงานที่เคยมีมาก่อน^(2,3,8) คือ ประมาณร้อยละ 3-4 ทั้งนี้อาจเกิดจากการมีสารรบกวนการทดสอบที่เป็น oxidizing agent ในตัวอย่างเลือดเองที่มีผลทำให้ฮีโมโกลบินปกติถูกออกซิไดซ์ได้ง่ายขึ้นด้วยสาร DCIP เช่นเดียวกับ Hb E

เมื่อทำการวิเคราะห์หาสาเหตุของปัญหาความผิดพลาดของผลการตรวจวิเคราะห์ร่วมกับผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่ โดยได้จำแนกหัวข้อปัญหาออกเป็น 4 ด้าน คือ น้ำยา เครื่องมือและวัสดุอุปกรณ์ บุคลากร และตัวอย่างเลือด (ตารางที่ 3) พบว่า ในส่วนของโรงพยาบาลที่หนึ่งนั้น ไม่อาจจะเกิดจากปัจจัยด้านน้ำยาและวัสดุอุปกรณ์เนื่องจากใช้น้ำยาและวัสดุอุปกรณ์ชุดเดียวกันตลอดการทดสอบทั้ง OF และ DCIP และในการทดสอบแต่ละครั้งมีตัวอย่างเลือดทั้งที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกและลบในทุกครั้งที่ทำการทดสอบ ซึ่งเปรียบเสมือนเป็นตัวควบคุมคุณภาพภายใน (internal QC) รวมทั้งใช้วัสดุอุปกรณ์ที่ผ่านการเปรียบเทียบมาตรฐานแล้ว และเมื่อวิเคราะห์ในด้านบุคลากร ในแง่ที่ว่า จะเกิดผลบวกปลอมหรือผลลบปลอมเฉพาะกับผู้ปฏิบัติงานคนใดคนหนึ่งหรือไม่ จะพบว่า ไม่ได้เกิดกับผู้ปฏิบัติงานคนใดคนหนึ่ง แต่พบว่า พบผลลบปลอมได้กับผู้ปฏิบัติงานที่หมุนเวียนกันเข้ามาปฏิบัติงาน แสดงให้เห็นว่าไม่อาจจะเกิดจากการขาดทักษะในการปฏิบัติงานของบุคคลใดบุคคลหนึ่ง แต่คาดว่าอาจเกิดจากยังไม่มีทักษะในการอ่านผล เนื่องจากการอ่านผลการทดสอบเป็นการอ่านผลความขุ่นด้วยตาเปล่า ในกรณีที่มิมีตะกอนเกิดขึ้นน้อย หากไม่ทราบวิธีการอ่านผลที่ถูกต้องก็อาจรายงานผลผิดพลาดเป็นลบได้

จากการวิเคราะห์หาสาเหตุของปัญหาความผิดพลาดของแห่งที่สองซึ่งมีผู้ปฏิบัติงานเพียงคนเดียว พบว่า

ปัญหาผลลบปลอมของ DCIP นั้นเกิดจากการใช้น้ำยาที่เสื่อมสภาพในการทดสอบ เนื่องจากพบผลลบปลอมเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างเลือดส่งมาครั้งแรก ซึ่งมีการใช้ lot น้ำยา DCIP ที่แตกต่างจากครั้งอื่นๆ และเมื่อตรวจสอบคุณสมบัติของน้ำยาที่เหลือโดยการสังเกตสีของน้ำยา (ปกติจะต้องเป็นสีน้ำเงินเข้ม) เปรียบเทียบกับน้ำยา lot อื่นๆ พบว่า สีของน้ำยาที่จางลงอย่างชัดเจน และเมื่อนำไปทดสอบกับตัวอย่างเลือดที่มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA พบว่าให้ผลเป็นลบ ในขณะที่น้ำยา lot อื่นให้ผลเป็นบวก ดังนั้น การสังเกตคุณสมบัติภายนอกของน้ำยาจึงเป็นข้อพึงปฏิบัติอีกประการหนึ่งที่ผู้ปฏิบัติงานควรกระทำก่อนการทดสอบทุกครั้ง และหากได้ทำการควบคุมผลการทดสอบโดยใช้ตัวอย่างที่ทราบชนิดฮีโมโกลบินเป็นตัวอย่างควบคุมทุกครั้งที่ทำทดสอบ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่มีความชุกของ Hb E ต่ำ) ก็จะสามารถป้องกันหรือตรวจสอบปัญหาที่อาจเกิดจากน้ำยาหรือระบบของการทดสอบได้

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการทดสอบ DCIP เป็นการทดสอบที่มีขั้นตอนที่ยุ้งยากกว่าการทดสอบ OF อีกทั้งเป็นการทดสอบที่จะต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจต่อหลักการทดสอบ รวมทั้งความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับคุณสมบัติของ Hb E และปริมาณ Hb E ที่อาจส่งผลต่อปฏิกิริยาการเกิดตะกอน จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ปฏิบัติงานอาจยังขาดความรู้ความเข้าใจในส่วนนี้ ดังนั้นในการแก้ไขปัญหาก็เกิดขึ้นจึงได้จัดการอบรมเชิงปฏิบัติการเรื่องการตรวจกรองธาลัสซีเมีย ให้กับผู้แทนผู้ปฏิบัติงานของโรงพยาบาลทั้ง 3 แห่ง และให้มีการนำความรู้ที่ได้ถ่ายทอดแก่ผู้ร่วมงานและปรับเปลี่ยนกระบวนการทดสอบต่อไป และพบว่าปัญหาหลักของการทดสอบ DCIP ที่ปฏิบัติในระบบปกติ น่าจะเกิดจากการขาดความรู้ความเข้าใจต่อหลักการทดสอบของบุคลากรและส่งผลให้มีการอ่านผลที่ผิดพลาดได้ กล่าวคือ หลักการพื้นฐานที่สำคัญของการทดสอบที่ผู้ปฏิบัติจะต้องให้ความสำคัญเป็นอันดับแรกคือ การเกิดปฏิกิริยาต้องอาศัยอุณหภูมิและเวลาที่คงที่ ดังนั้นจะต้องมีการควบคุมอุณหภูมิให้คงที่และจับเวลาที่พอดี นอกจากนี้ ผู้ทำการ

ทดสอบจะต้องมีความเข้าใจว่า ปริมาณของ Hb E ที่เกิดขึ้นจากตัวอย่างเลือดแต่ละรายนั้นอาจมากน้อยไม่เท่ากัน ในกรณีเป็น Homozygous Hb E (%Hb E ~ 80-90 %) ปริมาณตะกอนก็จะมีมากมองเห็นความขุ่นได้ชัดเจน โดยไม่ต้องใช้แสงจากโคมไฟช่วยส่อง แต่ในกรณีที่ เป็นพาหะ Hb E (%Hb E ~ 25 - 35 %) จะมองเห็นความขุ่นได้น้อยกว่า และหากเป็นพาหะ Hb E ร่วมกับ α -thalassemia 1 (%Hb E < 25 %) ซึ่งเป็นภาวะที่มีปริมาณ Hb E ลดต่ำกว่าพาหะ Hb E ทั่วไป⁽⁹⁻¹²⁾ จะส่งผลให้ความขุ่นลดลงไปอีก อีกทั้งความเข้มข้นของฮีโมโกลบินของตัวอย่างเลือดแต่ละรายก็จะมีผลต่อการทดสอบด้วยเช่นกัน ในพาหะ Hb E ที่มีภาวะซีดมากมีปริมาณเม็ดเลือดแดงน้อยก็จะส่งผลให้มีความขุ่นน้อย อาจทำให้เกิดผลลบปลอมได้ ดังนั้นในขั้นตอนการอ่านผลจึงเป็นอีกขั้นตอนที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีปริมาณตะกอนน้อย ซึ่งจะเห็นได้ง่ายและชัดเจนมากขึ้น หากใช้แสงจากโคมไฟในการดูความขุ่น

จากการวิเคราะห์เพื่อหาสาเหตุของผลลบปลอมของการทดสอบ OF ของโรงพยาบาลที่สาม พบว่า ไม่น่าจะเกิดจากปัญหาของน้ำยาและวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้เช่นเดียวกับที่อื่นๆ เนื่องในการทดสอบทุกครั้งใช้น้ำยาและวัสดุอุปกรณ์ชุดเดียวกันตลอดการศึกษา ซึ่งในทดสอบแต่ละครั้งผู้ปฏิบัติงานก็มีผลการตรวจที่เป็นบวกและลบเป็นตัวอย่างควบคุมคุณภาพภายในของการทดสอบทุกครั้ง จึงเป็นไปได้ว่าผลลบปลอมที่เกิดขึ้นนั้นอาจเป็นผลจากความผิดพลาดแบบสุ่ม (random error) ของผู้ปฏิบัติงานเอง หรืออาจเป็นผลจากตัวอย่างเลือดเองที่อาจมีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงที่เกิดจากสาเหตุอื่นและส่งผลให้เม็ดเลือดแดงแตกง่ายร่วมกับการเป็นพาหะ α -thalassemia 1 ด้วย

หลังจากแต่ละโรงพยาบาลได้ดำเนินการแก้ไขปัญหาโดยการปรับเปลี่ยนกระบวนการทดสอบแล้ว จึงได้ทำการประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียโดยเปรียบเทียบค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบ ต่อการตรวจหาพาหะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ก่อน

และหลังการแก้ไข้ปัญหา พบว่า โรงพยาบาลที่หนึ่งและสองมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นอย่างชัดเจนอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเช่นเดียวกับผลการศึกษามีรายงานมาก่อน⁽²⁻⁵⁾ ส่วนโรงพยาบาลที่สามนั้นจะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพของการตรวจกรองธาลัสซีเมียก่อนและหลังการแก้ไข้ปัญหานั้นไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ประสิทธิภาพของการตรวจกรองของโรงพยาบาลนี้โดยภาพรวมแล้วอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเทียบได้ผลการศึกษารายอื่น (ตารางที่ 4) และจะเห็นว่าค่าความไวหลังการแก้ไข้ปัญหาไม่เพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่ายังพบผลลบปลอมของการตรวจกรองธาลัสซีเมีย ซึ่งเมื่อวิเคราะห์รายละเอียดของผลลบปลอมที่เกิดขึ้น พบว่าเป็นผลลบปลอมของการทดสอบ DCIP (ข้อมูลไม่ได้แสดง) ไม่ใช่เป็นผลลบปลอมของการทดสอบ OF เช่นเดียวกับก่อนการแก้ไข้ปัญหา ซึ่งสะท้อนให้เห็นอีกครั้งว่าปัญหาของการตรวจกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลนี้น่าจะเกิดจากความผิดพลาดแบบสุ่มที่อาจเกิดขึ้นในขั้นตอนขั้นตอนหนึ่งทั้งก่อนการทดสอบ (pre-analytical process) ขั้นตอนการทดสอบ (analytical process) หรือหลังการทดสอบ (post-analytical process) ซึ่งผู้ปฏิบัติงานจะต้องพิจารณาวิเคราะห์หาสาเหตุและปรับปรุงต่อไป

จากผลการศึกษารายนี้ สะท้อนให้เห็นว่าการดำเนินการตรวจกรองธาลัสซีเมียในระดับโรงพยาบาลชุมชนที่ดำเนินการอยู่ในขณะนี้ น่าจะยังมีอีกหลายหน่วยงานที่อาจจะยังไม่มีมาตรฐานการควบคุมคุณภาพที่ดี ซึ่งควรจะมีการประเมินและพัฒนาอย่างเป็นระบบ โดยจะต้องเน้นถึงความสำคัญของความรู้ความเข้าใจต่อการทดสอบของบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ปฏิบัติได้ตระหนักถึงความสำคัญของการควบคุมคุณภาพการทดสอบ และสามารถแก้ไข้ปัญหาที่เกิดขึ้นและพัฒนาประสิทธิภาพของการทดสอบในพื้นที่ตนเองได้อย่างเหมาะสม การมีระบบการประเมินการตรวจกรองโดยใช้กระบวนการตรวจสอบผลกับห้องปฏิบัติการที่เป็นห้องปฏิบัติการอ้างอิงเป็นระยะจะช่วยทำให้สามารถพัฒนาผลการตรวจกรอง ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดระบบที่นำไปสู่การพัฒนาศักยภาพของห้องปฏิบัติการในระดับต่างๆ และ

เกิดการแลกเปลี่ยนประสบการณ์การแก้ไขปัญหา
ระหว่างกัน ซึ่งสามารถดำเนินการต่อไปด้วยระบบปกติ
และท้ายที่สุดจะนำไปสู่คุณภาพของการให้บริการทาง
ห้องปฏิบัติการ

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนอุดหนุนการ
วิจัยประเภททุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ประจำปีงบประมาณ 2549 ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการ
โรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง คือ โรงพยาบาลท่าตะโก จังหวัด
นครสวรรค์ โรงพยาบาลลานสกา จังหวัดนครศรีธรรมราช
และโรงพยาบาลบรบือ จังหวัดมหาสารคาม ที่อนุญาต
ให้ดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P. Thalassemia in Southeast Asia: problem and strategy for prevention and control. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 647-55.
2. Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Dangwibul S, Fucharoen S. A simplified screening strategy for thalassemia and haemoglobin E in rural communities in South-east Asia. *Bull WHO* 2004; 82:364-72.
3. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, et al. A reliable screening protocol for thalassemia and hemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 113-8.
4. Sangkitporn S, Sangkitporn S, Sangnoi A, Supangwiput O, Tanphaichitr VS. Validation of osmotic fragility test and dichlorophenol indophenol precipitation test for screening of thalassemia and Hb E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 1538-42.
5. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Paritpooke N. Combined one-tube osmotic fragility (OF) test and dichlorophenol-indolphenol (DCIP) test screening for hemoglobin disorders, an experience in 213 Thai pregnant women. *Clin Lab* 2002; 48: 525-8.
6. Fucharoen G, Fucharoen S. Rapid and simultaneous non-radioactive method for detecting α -thalassemia 1 (SEA-type) and Hb Constant Spring genes. *Eur J Haematol* 1994; 53: 186-7.
7. วิชัย เทียนถาวร. คำประกาศนโยบายส่งเสริมป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประเทศไทย. การประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 11, ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพมหานคร, วันที่ 1-2 กันยายน 2548.
8. กุลนภา พู่เจริญ, กันยารัตน์ แคนตะ, รุ่งฤดี ประทุมชาติ, อุไรวรรณ ยิ้มประเสริฐ, แสงไข ไพกะเพศ, อุไรวรรณ สุรินทร์, และคณะ. ธาลัสซีเมียและภาวะขาดเหล็กในกลุ่มประชากรที่ให้ผลบวกต่อการตรวจกรอง OF-test และ KCU-DCIP-Clear. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2542; 9: 111-8.
9. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, et al. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of α -thalassemia in Thailand. *Ann Hematol* 2003; 82: 612-6.
10. Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Panyasai S, Devenish R, Luy L. Interaction of hemoglobin E and several forms of alpha-thalassemia in Cambodian families. *Haematologica* 2003; 88:1092-8.

11. Wong SC, Ali MA. Hemoglobin E diseases: hematological, analytical, and biosynthetic studies in homozygotes and double heterozygotes for alpha-thalassemia. *Am J Hematol* 1982; 13: 15-21.
12. Wasi P, Sookanek M, Pootrakul S, Na-Nakorn S, Suingdumrong A. Haemoglobin E and alpha-Thalassaemia. *Br Med J* 1967; 4: 29-32.