

การทดสอบความชำนาญการ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย

กุลณา พู่เจริญ^{1*}, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา¹, ดวงฤดี จังตระกูล¹, ณัฐยา แซ่ฮึ้ง¹, ยศสมบัติ จังตระกูล²,
สุพรรณ พู่เจริญ¹

บทคัดย่อ

เพื่อพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จึงได้ จัดตั้งโครงการทดสอบความชำนาญการ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อย ในประเทศไทยขึ้น โดยจัดเตรียมตัวอย่างฮีโมโกลบินควบคุมคุณภาพครั้งละ 2 ตัวอย่าง กำหนดให้เป็นตัวอย่างของหญิงตั้งครรภ์ และสามีส่งไปพร้อมกับข้อมูลพื้นฐานทางโลหิตวิทยาของตัวอย่างนั้นๆให้ห้องปฏิบัติการดำเนินการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเสมือนเป็น ตัวอย่างหนึ่งในระบบงานประจำวัน แล้วรายงานผลและแปลผลลงในแบบฟอร์มตามรหัสการแปลผลที่ ศวป. กำหนดไว้ให้พร้อมกับ ประมวลผลเพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงของการตกเฒ่าธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกัน คือ โสโมไซท์กล อล์ฟาธาลัสซีเมีย 1 (ฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอฟฟิทาลิส), โสโมไซท์กลบีตาธาลัสซีเมีย และ บีตาธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี เมื่อ ศวป. ได้รับใบรายงานผลแล้ว จึงวิเคราะห์ผลแยกตามชนิดของเครื่องมือตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน โดยมีเกณฑ์ในการประเมิน คือ ความชำนาญการในระดับดีมาก [การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง วิเคราะห์ความเสี่ยงถูกต้อง] ความชำนาญการในระดับดี [การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง วิเคราะห์ความเสี่ยงไม่ถูกต้อง] ความชำนาญการในระดับพอใช้ [การตรวจวิเคราะห์ถูกต้อง แปลผลไม่ถูกต้อง] ความชำนาญการในระดับต้องปรับปรุง [การตรวจวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง] ผลการประเมินนำร่อง 3 ครั้งในปี พ.ศ. 2551 พบว่าให้ผลความชำนาญการในระดับ ดีมาก, ดี, พอใช้ และต้องปรับปรุง คิดเป็นร้อยละ 81.0, 9.5, 4.8 และ 4.7 ตามลำดับในครั้งที่ 1 (21 ห้องปฏิบัติการ) ร้อยละ 69.6, 0, 21.7 และ 8.7 ตามลำดับในครั้งที่ 2 (23 ห้องปฏิบัติการ) และร้อยละ 56.0, 18.2, 24.3 และ 1.5 ตามลำดับในครั้งที่ 3 (66 ห้องปฏิบัติการ) ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่า ความผิดพลาดจากการตรวจ วิเคราะห์ที่ไม่ถูกต้องนั้นพบได้น้อยกว่าความผิดพลาดที่เกิดจากการแปลผลและการวิเคราะห์ความเสี่ยง โดยเฉพาะกับตัวอย่างที่มี ผลการตรวจและข้อมูลที่แฝงไว้ซึ่งธาลัสซีเมียที่อาจมีจีโนไทป์ซับซ้อน ดังนั้นการจัดอบรมเพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจในการ ประมวลผลและแปลผลการตรวจวิเคราะห์ จะเป็นแนวทางที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนาความชำนาญการด้านการตรวจทางห้อง ปฏิบัติการเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทยต่อไป

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมีย, ฮีโมโกลบินผิดปกติ, การทดสอบความชำนาญการ

¹ ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์

² หน่วยจุลทรรศน์วินิจฉัย โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Proficiency testing in laboratory diagnosis of common thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand

Goonnapa Fucharoen^{1*}, Kanokwan Sanchaisuriya¹, Duangrudee Changtrakun¹, Nattaya Sae-ung¹,
Yossombat Changtrakun², Supan Fucharoen¹

Abstract

To improve the efficiency of laboratory diagnosis of common thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand, the proficiency testing program was set up at the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL), Khon Kaen University. The KKU-Hb controls were sent to laboratory members together with essential hematological parameters. Each time, two control samples designated as husband and wife were sent. Upon receiving, all laboratory members analyzed control samples in their routine practices and interpreted the result using hematological data received and result of Hb analyses in their laboratories. The result of laboratory investigations and the interpretations as well as the risks of having fetuses with 3 severe thalassemia diseases including homozygous α - thalassemia 1, homozygous β -thalassemia and β -thalassemia / Hb E disease were applied into the form provided and sent back to CMDL. Three cycles were investigated with 21, 23 and 66 participant laboratories, respectively. All control samples were received within appropriate times and conditions. It was found that more than 90 % of participant laboratories could report acceptable levels of Hb A₂ and Hb F and give accurate interpretation. Members were analyzed and grouped into 4 different quality groups; **Excellent**, **Good**, **Fair** and **Need improvement**. The proportions of members in the Excellent, Good, Fair and Need improvement groups were respectively found to be (81.0, 9.5, 4.75 & 4.75 %) in the first cycle and (69.6, 0, 21.7 & 8.7 %) in the second cycle and (56.0, 18.2, 24.3 & 1.5 %) in the third cycle. It was found that the values of Hb A₂ and Hb F were reported quite accurately from each laboratory member. However, when samples with complicated data were supplied, the increased in mis-interpretation and evaluation of relative risks were observed. This result indicates the requirement of further improvement in the laboratory interpretation and knowledge related to laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathies of the participants. The evaluation system developed should prove useful in both development of external quality control program in laboratory diagnosis and further facilitate the prevention and control program of thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand.

Keywords: Thalassemia, Abnormal hemoglobin, Proficiency testing

¹ Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL), Faculty of Associated Medical Sciences,

² Clinical Microscopy Unit, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

* Corresponding author: (e-mail: goonnapa@kku.ac.th)

บทนำ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรองและวินิจฉัยธาลัสซีเมียเป็นขั้นตอนที่สำคัญขั้นตอนหนึ่งของกระบวนการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิดที่เป็นเป้าหมายของกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วยโรค โฮโมซัยกัสอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 (ฮีโมโกลบินบาร์ทไฮโดรอฟฟิตาลิส) โรคโฮโมซัยกัสบีตาธาลัสซีเมีย และโรคบีตาธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบินอี⁽¹⁾ เนื่องจากผู้ที่เป็พหะสืบทอดโรคดังกล่าวนี้ไม่แสดงอาการเลือดจางชัดเจน ตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติใดๆ ต้องทำการตรวจเลือดจึงจะพบความผิดปกติได้ โดยเริ่มจากการตรวจเลือดคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ที่อาจเป็นพาหะสืบทอดโรคด้วยวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีค่าใช้จ่ายไม่สูงมากนักแต่มีความไวในการค้นหาดีมาก เช่น การตรวจคัดกรองด้วยชุดน้ำยาสำเร็จรูป KKU-OF / KKU-DCIP-Clear หรือการตรวจคัดกรองด้วยค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง คือ mean cell volume (MCV) หรือ mean cell hemoglobin (MCH) ร่วมกับชุดน้ำยาสำเร็จรูป KKU-DCIP-Clear⁽²⁻⁴⁾ หากผลคัดกรองเป็นบวกตัวอย่างเลือดนั้นก็จะถูกส่งไปตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินต่อเพื่อการยืนยันและวินิจฉัยแยกชนิด โดยในกรณีที่ตรวจคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์และสามีผลการตรวจเลือดที่ได้จะถูกนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงของการตกในครรภ์ต่อโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 โรคดังกล่าว หากพบว่ามีความเสี่ยงจริงและหญิงตั้งครรภ์และสามีต้องการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์มารดาต่อ สูติแพทย์ก็จะดำเนินการเจาะเอาตัวอย่างทารกในครรภ์⁽⁵⁾ ส่งไปตรวจยังห้องปฏิบัติการที่รับตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงต่อไป ซึ่งมักเป็นหน่วยงานในสถาบันการศึกษาที่มีผู้เชี่ยวชาญเรื่องธาลัสซีเมียอยู่ คณะเทคนิคการแพทยมหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยคณะผู้วิจัย ก็เป็นหน่วยงานหนึ่ง และเป็นหน่วยงานเดียวในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ให้บริการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์โรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงตามแผนของกระทรวงสาธารณสุข โดยข้อมูลจากการให้บริการมานานกว่า 10 ปี พบว่าหญิงตั้งครรภ์และสามีที่ถูกส่งตัวไปเจาะเลือดหรือส่งตัวอย่างเลือดไปตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่ คณะเทคนิคการแพทย มหาวิทยาลัยขอนแก่น มากกว่าร้อยละ 10 มีผลการตรวจคัดกรองและหรือการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน รวมไปถึงการประเมินความเสี่ยงที่ผิดพลาดมา (ข้อมูลยังไม่ได้ดีพิมพ์) ทำให้หญิงตั้งครรภ์และ

สามีนั้นต้องเสียเวลา เสียความรู้สึก รวมไปถึงการเสียค่าใช้จ่ายในการเดินทางในกรณีที่ไม่ได้อยู่ในจังหวัดขอนแก่นเป็นจำนวนมาก ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ปัญหาดังกล่าวนั้นดูแล้วพบว่า น่าจะเกิดจากการไม่มีระบบที่ดีในการควบคุมคุณภาพการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทั้งระดับการควบคุมคุณภาพภายใน (internal quality control) และภายนอก (external quality control) สำหรับการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการได้เคยเสนอแนวทางการดำเนินงานต่างๆไว้แล้ว เช่น การจัดทำมาตรฐานการปฏิบัติงาน (standard operating procedures) ตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย⁽⁶⁾ และการคัดเลือกตัวอย่างเลือดเพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการ⁽⁷⁾ เป็นต้น ในส่วนของ external quality control เนื่องจากคณะ ผู้วิจัยสามารถพัฒนาการจัดเตรียมฮีโมโกลบินควบคุมคุณภาพ (KKU-Hb control) ได้^(8,9) และได้ดำเนินการพัฒนาระบบการประเมินความชำนาญการด้านการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติทางห้องปฏิบัติการด้วยการใช้ผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพ⁽¹⁰⁾ การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษานำร่องการทดสอบความชำนาญการ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทยของหน่วยงานต่างๆที่งานเข้าร่วมโครงการ ผลการทดสอบที่ได้จะเป็นแนวทางในการปรับปรุงประสิทธิภาพการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อให้การควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงสามารถดำเนินการได้ตามเป้าหมาย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัย การพัฒนาระบบการประเมินประสิทธิภาพการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติทางห้องปฏิบัติการด้วยการใช้ผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพ ซึ่งผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE 481246) โดยมีขั้นตอนและวิธีการศึกษา ดังนี้

1. จัดเตรียมและจัดส่งตัวอย่าง KKU-Hb control ไปยังหน่วยงานต่างๆ

ผู้วิจัยได้ดำเนินการจัดเตรียม KKU-Hb control^(8,9) ครั้งละ 2 ตัวอย่าง 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกันประมาณ 3 - 4 เดือน ส่งแช่เย็นผ่านระบบขนส่งของบริษัทเอกชน ไปให้ถึงหน่วยงานต่างๆที่ให้บริการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน

ด้วยเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ ภายเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อหน่วยงานต่างๆได้รับแล้วให้นำออกแช่ตู้เย็น 4 ° ซ ทันที และให้ดำเนินการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเสมือนเป็นตัวอย่าง รายหนึ่งที่จะเข้าไปรับการตรวจในงานประจำวันภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากที่ได้รับตัวอย่าง โดยตัวอย่างที่จัดเตรียมจะส่งไป พร้อมกับแบบฟอร์มให้รายงานผล โดยในแบบฟอร์มจะมี ข้อมูลทางโลหิตวิทยาของตัวอย่างทั้งสองตัวอย่างที่กำหนดให้เป็นตัวอย่างของหญิงตั้งครรภ์และสามี เมื่อได้ผลการตรวจแล้ว ผู้วิจัยกำหนดให้ผู้ปฏิบัติงาน 1. รายงานผล 2. แปลผลด้วยการใช้รหัสการแปลผลที่ผู้วิจัยให้รายละเอียดไว้ด้านหลังของ แบบฟอร์ม และ 3. วิเคราะห์ความเสี่ยงของทารกในครรภ์ ต่อโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิดที่เป็นเป้าหมาย ของกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วยโรค โฮโมซัยกัสอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 (ฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอฟีทาลิส) โรคโฮโมซัยกัสบีตาธาลัสซีเมีย และโรคบีตาธาลัสซีเมีย / ฮีโมโกลบินอี ⁽¹⁾ เมื่อผู้ปฏิบัติงานดำเนินการทั้ง 3 ขั้นตอนครบ

ถ้วนแล้ว กำหนดให้นำส่งใบรายงานผลพร้อมกับแนบสำเนา โครมาโตรแกรม (chromatogram) หรือ อิเล็กโตรโฟริแกรม (electrophoregram) ที่พิมพ์ออกมาจากเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ ส่งกลับไปให้ผู้วิจัยที่ ศวป. คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

2. การทดสอบความชำนาญการของห้องปฏิบัติการ ที่เข้าร่วมโครงการ

ผู้วิจัยได้ทำการประมวลจากแบบฟอร์มผลการตรวจวิเคราะห์ ที่หน่วยงานต่างๆส่งกลับมา โดยมีการประเมิน 3 ส่วน คือ

1. ผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน
2. การแปลผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินร่วมกับผล ข้อมูลทางโลหิตวิทยา โดยใช้รหัสการแปลผลที่ ศวป.กำหนด ให้ดังแสดงใน ตารางที่ 1
3. การวิเคราะห์ความเสี่ยงของทารกในครรภ์ต่อการเป็น โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและ ป้องกัน

ตารางที่ 1 รหัสสำหรับการแปลผล

Code	Interpretation
I-01	Non-thalassemia or non-clinically significant thalassemia *
I-02	Suspected α - thalassemia **
I-03	β - thalassemia trait with or without α - thalassemia **
I-04	Hb E trait with or without non-clinically significant thalassemia *
I-05	Hb E trait with or without α - thalassemia **
I-06	Homozygous Hb E with or without α - thalassemia**
I-07	Hb H disease (α - thal 1 / α - thal 2)
I-08	Hb H disease (α - thal 1 / Hb Con Sp or α - thal 1 / Hb Pakse')
I-09	EABart's disease (Hb E trait with α - thal 1 / α - thal 2)
I-10	EABart's disease (Hb E trait with α - thal 1 / Hb Con Sp or α - thal 1 / Hb Pakse')
I-11	Homozygous β^0 - thalassemia with or without α - thalassemia **
I-12	β^0 - thalassemia / Hb E with or without α - thalassemia **
I-13	β^+ - thalassemia / Hb E with or without α - thalassemia **
I-14	Suspected β^0 -thalassemia / β^+ -thalassemia or β^+ -thalassemia / β^+ -thalassemia

Code	Interpretation
I-15	Suspected homozygous Hb E or β^0 -thalassemia / Hb E
I-16	Suspected HPFH

* Heterozygous α -thalassemia 2, heterozygous Hb Constant Spring or Hb Pakse'

** Heterozygous α -thalassemia 1, homozygous α -thalassemia 2, heterozygous α -thalassemia 2

ผลการประเมินที่ได้จะสรุปเป็นความชำนาญการ 4 ระดับ ดังนี้

ความชำนาญการในระดับดีมาก

- : การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง
- การวิเคราะห์ความเสี่ยงถูกต้อง

ความชำนาญการในระดับดี

- : การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง
- การวิเคราะห์ความเสี่ยงไม่ถูกต้อง

ความชำนาญการในระดับพอใช้

- : การตรวจวิเคราะห์ถูกต้อง
- การแปลผลไม่ถูกต้อง

ความชำนาญการในระดับต้องปรับปรุง

- : การตรวจวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง

ผลการศึกษา

1. ผลการจัดเตรียมและจัดส่งตัวอย่าง KGU-Hb control ไปยังหน่วยงานต่างๆ

ได้จัดเตรียมและส่งตัวอย่างแช่เย็นครั้งละ 2 ตัวอย่าง เป็นจำนวน 3 ครั้ง ครั้งที่ 1 เดือนมีนาคม 2551 จัดส่งตัวอย่างหมายเลข QC51_01 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ QC51_02 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 มากกว่าร้อยละ 4 มีห้องปฏิบัติการเข้าร่วมโครงการจำนวน 21 แห่ง ซึ่งทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยเครื่อง LPLC, HPLC และ Capillary electrophoresis จำนวน 7, 5 และ 9

แห่งตามลำดับ ครั้งที่ 2 เดือน กรกฎาคม 2551 จัดส่งตัวอย่างหมายเลข QC51_03 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ QC51_04 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA มีปริมาณฮีโมโกลบิน E น้อยกว่าร้อยละ 25 มีห้องปฏิบัติการเข้าร่วมโครงการจำนวน 23 ห้องปฏิบัติการ ทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยเครื่อง LPLC, HPLC และ Capillary electrophoresis จำนวน 7, 6 และ 10 โรงพยาบาลตามลำดับ และครั้งที่ 3 เดือนตุลาคม 2551 จัดส่งตัวอย่างหมายเลข QC51_05 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ QC51_06 มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 มากกว่าร้อยละ 4 มีห้องปฏิบัติการเข้าร่วมโครงการจำนวน 66 ห้องปฏิบัติการ ทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยเครื่อง LPLC และ Capillary electrophoresis จำนวน 56 และ 10 โรงพยาบาลตามลำดับ ผลที่ตอบกลับมาพบว่าทุกห้องปฏิบัติการได้รับตัวอย่างอยู่ในสภาพเรียบร้อยและเย็น เมื่อวิเคราะห์ลักษณะโครมาโตแกรมหรือ อิเล็กโตรโฟรัม ปริมาณฮีโมโกลบิน A_2 และ ฮีโมโกลบิน F แยกตามชนิดของเครื่อง ที่ทำการตรวจวิเคราะห์ในแต่ละตัวอย่าง ไม่พบลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีการเสื่อมสลายของตัวอย่างและปริมาณที่ตรวจวัดได้ก็อยู่ในช่วงค่าที่จะให้การวินิจฉัยได้อย่างถูกต้องตามที่จัดเตรียมส่งไปให้ในครั้งที่ 1, 2 และ 3 ดังแสดงใน ตารางที่ 2, 3 และ 4 ตามลำดับ โดยแต่ละห้องปฏิบัติการสามารถกรอกข้อมูลลงในแบบฟอร์มตามที่ส่งไปพร้อมตัวอย่างได้อย่างถูกต้องมากกว่าร้อยละ 90 โดยมีเพียง 3 ห้องปฏิบัติการเท่านั้นที่แปลผลโดยไม่ใช้รหัสการแปลผลที่กำหนดให้ (ข้อมูลไม่ได้แสดง)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน การแปลผล และการวิเคราะห์ความเสี่ยง ตัวอย่างควบคุมคุณภาพ ครั้งที่ 1/2551

		KKU-Hb 51_01 Hb type A ₂ A		KKU-Hb 51_02 Hb type A ₂ A	
		Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)
LPLC N = 7	mean	2.0	< 0.5	4.9	< 0.5
	SD	0.26	-	0.42	-
	min	1.5	-	4.3	-
	max	2.3	-	5.4	-
HPLC N = 5	mean	3.2	0.1	5.6	1.1
	SD	0.23	0.14	0.22	0.05
	min	2.9	0	5.3	1
	max	3.5	0.3	5.9	1.1
CZE N = 9	mean	2.8	0.1	5.4	0.4
	SD	0.05	0.17	0.13	0.24
	min	2.8	0	5.2	0
	max	2.9	0.5	5.6	0.7
RBC parameters		RBC 4.23 x10 ¹² /l Hb 13.4 g/dl, Hct 36 % MCV 85 fl, MCH 31.6 pg MCHC 37.1 g/dl RDW 12.2 %		RBC 4.75 x10 ¹² / L Hb 11.0 g/dl, Hct 32.7 % MCV 68.8 fl, MCH 23.2 pg MCHC 33.6 g/dl RDW 15.1 %	
Interpretation		I-01 non-thalassemia or non-clinically significant thalassemia		I-03 beta-thalassemia trait with or without alpha- thalassemia	
Fetal risk		no risk			

LPLC: Hb-Gold Analyser (Drew Scientific Ltd., UK.)

HPLC: Hemoglobin Variant (Bio-Rad Laboratories, USA.)

CZE: Capillary zone electrophoresis; Capillarys 2 (Sebia, France)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน การแปลผล และการวิเคราะห์ความเสี่ยง ตัวอย่างควบคุมคุณภาพ ครั้งที่ 2/2551

		KKU-Hb 51_03 Hb type A ₂ A		KKU-Hb 51_04 Hb type EA		
		Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)	Hb E (%)	Hb F (%)
LPLC N = 7	mean	1.9	< 0.5	-	21.1	< 0.5
	SD	0.35	-	-	0.82	-
	min	1.2	-	-	19.8	-
	max	2.2	-	-	22.2	-
HPLC N = 6	mean	2.9	0.3	-	21.1	0.8
	SD	0.35	0.2	-	1.06	0.08
	min	2.4	0	-	19.9	0.7
	max	3.4	0.4	-	22.6	0.9
CZE N = 10	mean	2.6	0	3.3	19.4	0
	SD	0.15	-	0.10	0.34	-
	min	2.3	-	2.6	18.8	-
	max	2.8	-	3.4	19.8	-
RBC parameters		RBC 6.41x10 ¹² /l Hb 13.6 g/dl, Hct 43.4 % MCV 68.7fl, MCH 21.5 pg MCHC 37.1 g/dl RDW 15.8 %		RBC 5.41x10 ¹² /l Hb 12.2 g/dl, Hct 35.9 % MCV 64.4 fl, MCH 22.6 pg MCHC 34.0 g/dl RDW 15.3 %		
Interpretation		I-02 suspected alpha- thalassemia		I-05 Hb E trait with or without alpha-thalassemia		
Fetal risk		Hb Bart's hydrops fetalis				

LPLC: Hb-Gold Analyser (Drew Scientific Ltd., UK.)

HPLC: Hemoglobin Variant (Bio-Rad Laboratories, USA.)

CZE: Capillary zone electrophoresis; Capillarys 2 (Sebia, France)

ตารางที่ 4 ผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน การแปลผล และการวิเคราะห์ความเสี่ยง ตัวอย่างควบคุมคุณภาพ ครั้งที่ 3/2551

		KKU-Hb 51_05		KKU-Hb 51_06	
		Hb type A ₂ A		Hb type A ₂ A	
		Hb A ₂ (%)	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)	Hb F (%)
LPLC N = 56	mean	2.2	< 0.5	4.8	0.9
	SD	0.26	-	0.28	0.4
	min	1.7	-	4.1	0
	max	2.9	-	5.3	1.6
CZE N = 10	mean	3.0	0	5.5	0.3
	SD	0.17	-	0.15	0.32
	min	2.7	-	5.3	0
	max	3.3	-	5.7	0.7
RBC parameters		RBC 4.73 x10 ¹² /l Hb 10.2 g/dl, Hct 31.7 % MCV 67.0 fl, MCH 21.6 pg MCHC 32.2 g/dl RDW 17.6 %		RBC 5.48 x10 ¹² /l Hb 12.5 g/dl, Hct 37.4 % MCV 68.2 fl, MCH 22.8 pg MCHC 33.4 g/dl RDW 15.1 %	
Interpretation		I-02 suspected alpha- thalassemia		I-03 beta-thalassemia trait with or without alpha-thalassemia	
Fetal risk		Hb Bart's hydrops fetalis			

LPLC: Hb-Gold Analyser (Drew Scientific Ltd., UK.)

HPLC: Hemoglobin Variant (Bio-Rad Laboratories, USA.)

CZE: Capillary zone electrophoresis; Capillarys 2 (Sebia, France)

2. ผลการทดสอบความชำนาญการของห้องปฏิบัติการที่เข้าร่วมโครงการ

จากผลที่แต่ละห้องปฏิบัติการส่งกลับมาในแต่ละครั้งในตารางที่ 2, 3 และ 4 ได้นำมาวิเคราะห์เพื่อสรุปความชำนาญการตามเกณฑ์ที่กำหนด พบว่าในครั้งที่ 1 ตัวอย่างหมายเลข QC51_01 และ QC51_02 ได้ผลการทดสอบความชำนาญการอยู่ในระดับดีมาก, ดี, พอใช้ และต้องปรับปรุงเท่ากับร้อยละ 81.0, 9.5, 4.8 และ 4.8 ตามลำดับ ครั้งที่ 2 ตัวอย่าง

หมายเลข QC51_03 และ QC51_04 ได้ผลการทดสอบความชำนาญการอยู่ในระดับดีมาก, ดี, พอใช้ และต้องปรับปรุงเท่ากับร้อยละ 69.6, 0, 21.7 และ 8.7 ตามลำดับ ครั้งที่ 3 ตัวอย่างหมายเลข QC51_05 และ QC51_06 ได้ผลการทดสอบความชำนาญการอยู่ในระดับดีมาก, ดี, พอใช้ และต้องปรับปรุงเท่ากับร้อยละ 56.0, 18.2, 24.3 และ 1.5 ตามลำดับ ผลการทดสอบความชำนาญการทั้งหมดนี้ได้สรุปไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ความชำนาญการการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย ของห้องปฏิบัติการที่เข้าร่วมโครงการ

ความชำนาญการ	จำนวนห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)		
	ครั้งที่ 1/2551 (n = 21)	ครั้งที่ 2/2551 (n = 23)	ครั้งที่ 3/2551 (n = 66)
ดีมาก	17 (81.0)	16 (69.6)	37 (56.0)
ดี	2 (9.5)	0 (0)	12 (18.2)
พอใช้	1 (4.75)	5 (21.7)	16 (24.3)
ปรับปรุง	1 (4.75)	2 (8.7)	1 (1.5)

ความชำนาญการในระดับดีมาก	:	การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง การวิเคราะห์ความเสี่ยงถูกต้อง
ความชำนาญการในระดับดี	:	การตรวจวิเคราะห์และแปลผลถูกต้อง การวิเคราะห์ความเสี่ยงไม่ถูกต้อง
ความชำนาญการในระดับพอใช้	:	การตรวจวิเคราะห์ถูกต้อง การแปลผลไม่ถูกต้อง
ความชำนาญการในระดับต้องปรับปรุง	:	การตรวจวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ได้จัดเตรียมอีโมโกลบินควบคุมคุณภาพและส่งออกไปยังห้องปฏิบัติการต่างๆด้วยการแช่เย็นตลอดการขนส่ง ไม่พบการสลายตัวของตัวอย่างควบคุมคุณภาพ ซึ่งการดำเนินการจัดส่งนี้หากได้รับความร่วมมือจากบริษัทผู้แทนจำหน่ายเครื่องวิเคราะห์อีโมโกลบินอัตโนมัติในประเทศไทย ซึ่งต้องจัดส่งน้ำยาให้ลูกค้าในระบบแช่เย็นอยู่แล้วหากเพิ่มการอำนวยความสะดวกให้ลูกค้าด้วยการมารับตัวอย่างควบคุมคุณภาพนี้ส่งผลให้ลูกค้าปีละ 3 ครั้งด้วยก็จะเป็นการดีอย่างยิ่ง

ต่อห้องปฏิบัติการตรวจวิเคราะห์อีโมโกลบินนั้น บริษัทเองก็สามารถใช้ข้อมูลผลการประเมินนี้ตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของเครื่องเพื่อการบำรุงรักษาได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้การมีจำนวนห้องปฏิบัติที่ใช้เครื่องวิเคราะห์ชนิดเดียวกันจำนวนมากก็จะทำให้ค่าอ้างอิงที่จะประเมินความถูกต้องมีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น ในส่วนของแบบฟอร์มที่ส่งไปกับตัวอย่างควบคุมคุณภาพนั้นพบว่าผู้ปฏิบัติงานส่วนใหญ่สามารถใช้แบบฟอร์มได้อย่างถูกต้อง มีส่วนน้อยที่อาจจะเลยรายละเอียดต่างๆที่เขียนกำหนดไว้ในแบบฟอร์มและจำนวน

หนึ่งอาจเกิดจากความไม่เข้าใจในการแปลผลด้วย ซึ่งก็จะถูกสะท้อนกลับด้วยผลการทดสอบความชำนาญการที่ต้องปรับปรุงต่อไป

เมื่อทำการวิเคราะห์ผลความชำนาญการในแต่ละรอบที่ส่งไปใน ตารางที่ 2, 3 และ 4 โดยครั้งที่ 1 ส่งตัวอย่าง QC51_01 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อมาประมวลผลกับผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน ตัวอย่างรายนี้จะต้องได้รับการแปลผลเป็น I-01 (non-thalassemia or non-clinically significant thalassemia) ⁽²⁻⁴⁾ ส่วนตัวอย่าง QC51_02 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงบ่งชี้ว่าเป็นพาหะธาลัสซีเมีย คือ มีค่า MCV < 80 fl และ MCH < 27 pg เมื่อประมวลผลร่วมกับผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินที่มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A₂A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A₂ มากกว่าร้อยละ 4 จะต้องได้รับการแปลผลเป็น I-03 (β - thalassemia trait with or without α- thalassemia) ^(11,12) ผลการประเมินพบว่า มีเพียง 1 ห้องปฏิบัติการใน 21 ห้องปฏิบัติการที่แปลผลผิดพลาดทำให้ได้ผลการทดสอบความชำนาญการในระดับพอใช้ จากนั้นเมื่อนำผลของ 2 ตัวอย่างนี้มาประมวลเพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงจะสรุปได้ว่า ไม่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 โรคที่เป็นเป้าหมายหลัก พบว่ามี 2 ห้องปฏิบัติการที่ประเมินความเสี่ยงผิดทั้งๆ ที่แปลผลถูกต้อง จึงทำให้ได้ผลการทดสอบความชำนาญการในระดับ ดี และมี 1 ห้องปฏิบัติการที่รายงานผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินไม่ถูกต้องในตัวอย่าง QC51_01 แต่ทางห้องปฏิบัติการไม่ได้แนบโครมาโตแกรมไปให้พิจารณาด้วย ซึ่งก็ได้แจ้งผู้แทนจำหน่ายเครื่องตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินของหน่วยงานนั้นไปตรวจสอบแล้วพบว่าเครื่องมือที่ใช้ต้องได้รับการปรับตั้งมาตรฐานใหม่

สำหรับการประเมินครั้งที่ 2 ได้ส่งตัวอย่าง QC51_03 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงบ่งชี้ว่าน่าจะเป็นพาหะธาลัสซีเมีย เมื่อประมวลผลร่วมกับผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน ตัวอย่างรายนี้จะต้องได้รับการแปลผลเป็น I-02 (suspected α-thal) ⁽²⁻⁴⁾ ส่วนตัวอย่าง QC51_04 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงบ่งชี้ว่าเป็นพาหะธาลัสซีเมีย เมื่อประมวลผลกับผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินที่มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA มีปริมาณฮีโมโกลบิน E น้อยกว่าร้อยละ 25 จะต้องได้รับการแปลผลเป็น I-05 (Hb E trait with or without α- thalassemia) ⁽¹³⁾ ทั้ง 2 ตัวอย่างนี้ประเมินแล้วจะเสี่ยงต่อโรค ฮีโมโกลบินบาร์ทส์ไฮ

ดรอฟฟิทาลิส ผลการประเมินพบว่าในครั้งนี้ มีห้องปฏิบัติการแปลผลผิดในตัวอย่าง QC51_03 จำนวน 2 หน่วยงาน และ QC51_04 จำนวน 3 หน่วยงาน รวม 5 หน่วยงานจาก 23 หน่วยงาน คิดเป็นร้อยละ 21.7 จึงมีผลความชำนาญการอยู่ในระดับ พอใช้

การประเมินครั้งที่ 3 ส่งตัวอย่าง QC51_05 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงบ่งชี้ว่าน่าจะเป็นพาหะธาลัสซีเมีย เมื่อมาประมวลผลกับผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน ตัวอย่างรายนี้จะต้องได้รับการแปลผลเป็น I-02 (suspected α - thal) ⁽²⁻⁴⁾ ส่วนตัวอย่าง QC51_06 มีค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงบ่งชี้ว่าเป็นพาหะธาลัสซีเมียร่วมกับมีผลการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเป็น A₂A มีปริมาณฮีโมโกลบิน A₂ มากกว่าร้อยละ 4 จะต้องได้รับการแปลผลว่าเป็น I-03 (α-thalassemia trait with or without α-thalassemia) ^(11,12) 2 ตัวอย่างนี้ประเมินแล้วจึงเสี่ยงต่อโรค ฮีโมโกลบินบาร์ทส์ไฮดรอฟฟิทาลิสผลการประเมินพบว่าในครั้งนี้มีห้องปฏิบัติการแปลผลผิดในตัวอย่าง QC51_05 จำนวน 16 หน่วยงาน และ QC51_06 จำนวน 3 หน่วยงาน รวม 16 หน่วยงานจากทั้งหมด 66 หน่วยงาน (ร้อยละ 24.3) ที่มีผลความชำนาญการอยู่ในระดับ พอใช้ ส่วนผลความชำนาญการในระดับ ที่ต้องปรับปรุง มีน้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่งคาดว่าปัญหาส่วนใหญ่น่าจะเป็นที่ระบบการทำงานของเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ ซึ่งควรต้องได้รับการปรับปรุงและตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญของบริษัทผู้แทนจำหน่าย ในการทดสอบครั้งที่ 3 นี้ ผู้แทนจำหน่ายเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ LPLC ในประเทศไทยเสนอตัวที่จะนำตัวอย่างควบคุมคุณภาพไปนำส่งให้กับทุกหน่วยงานที่ใช้เครื่อง LPLC จึงทำให้อบนี้ มีหน่วยงานเข้าร่วมโครงการมาก ผลที่ได้รับกลับมาจึงสะท้อนภาพรวมด้านความชำนาญการการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทยได้เป็นอย่างดี หน่วยงานที่ได้รับผลการประเมินในระดับที่ยังไม่ดีนักก็จะได้ปรับตัวเพื่อพัฒนาให้ดีขึ้น ส่งผลให้เกิดการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เป็นผลดีต่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศต่อไป

โดยสรุปเมื่อพิจารณาผลการทดสอบทั้ง 3 ครั้งแล้วพบว่า ความผิดพลาดจากการตรวจวิเคราะห์ไม่ถูกต้องนั้นพบได้น้อยกว่าความผิดพลาดที่เกิดจากการแปลผลและการวิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดโรค โดยเฉพาะกับตัวอย่างที่มีผลการ

ตรวจและข้อมูลที่แฝงไว้ซึ่งธาลัสซีเมียที่อาจมีจีโนไทป์ซับซ้อนที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ดังนั้นการจัดอบรมเพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจในการประมวลผลและแปลผลการตรวจวิเคราะห์ จึงน่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนาความชำนาญการด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่พบบ่อยในประเทศไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น และ สำนักงานการอุดมศึกษา กระทรวงศึกษาธิการ

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย เทียนถาวร. คำประกาศนโยบายส่งเสริม ป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประเทศไทย. การประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 11, ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพมหานคร, วันที่ 1-2 กันยายน 2548.
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 World Health Organ 2004; 82: 364-72.
3. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, 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. กุลนภา พุเจริญ, สุพรรณ พุเจริญ. การตรวจกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2551; 20: 165-77.
5. ถวัลยวงศ์ รัตนสิริ. การวินิจฉัยทารกในครรภ์โรคธาลัสซีเมีย: เทคนิคทางสถิติศาสตร์.วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2538; 7: 71-9.
6. สาคร วันทอง, กุลนภา พุเจริญ, เชี่ยวชาญ สระคูพันธ์, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ญัฐยา แซ่ฮึ้ง, สุพรรณ พุเจริญ. การจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพเพื่อการเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลเมืองสรวง จังหวัดร้อยเอ็ด. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 148-65.
7. ประชาธิป พลลาภ, รวีวรรณ พวงพฤษ, จลอง ทวีชีพ, สัมฤทธิ์ นิ่มมงคล, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา พุเจริญ, และคณะ. แนวทางการคัดเลือกตัวอย่างเลือดจากเลือดที่เหลือจากงานประจำวันเพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมคุณภาพสำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 218-26.
8. สุพรรณ พุเจริญ, กุลนภา พุเจริญ, ญัฐยา แซ่ฮึ้ง, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ดวงฤดี จังตระกูล, ยศสมบัติ จังตระกูล. การพัฒนาผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน. รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์, ทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2549.
9. ดวงฤดี จังตระกูล, ยศสมบัติ จังตระกูล, กุลนภา พุเจริญ, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, สุพรรณ พุเจริญ. KCU-Hb: ฮีโมโกลบินควบคุมสำหรับการวิเคราะห์ชนิดฮีโมโกลบิน. วารสารเทคนิคการแพทย์ 2548; 33: 1122-30
10. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา พุเจริญ, สุพรรณ พุเจริญ, ญัฐยา แซ่ฮึ้ง, นิรุติ ศิริรัตน์มานะวงศ์, ยุพิน ใจแปง และคณะ. การพัฒนาระบบการประเมินประสิทธิภาพการตรวจวินิจฉัย ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติทางห้องปฏิบัติการด้วยการใช้ผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพ, ทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2550.
11. Siriratmanawong N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Simultaneous PCR detection of beta-thalassemia and alpha-thalassemia 1 (SEA type) in prenatal diagnosis of complex thalassemia syndrome. Clin Biochem 2001; 34: 377-80.

12. Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Alpha-thalassemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. *Acta Haematol* 2006; 117: 78-82.
13. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of alpha-thalassemia in Thailand. *Ann Hematol* 2003; 82: 612-6.