

Cut off ของ MCV และ MCH ที่เหมาะสมต่อการคัดกรองอัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 และบีตาธันย-ธาลัสซีเมีย: ข้อมูลจากโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

คมสัน อยู่เย็น^{1,2}, กุลนภา พู่เจริญ^{2*}, สุพรรณ พู่เจริญ², สุภาวดี แยมศรี², ณัฐยา แซ่ฮัง²

บทคัดย่อ

การตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทยในปัจจุบันพบว่ายังมีผลบวกปลอมอยู่เป็นจำนวนมาก ทำให้เป็นการระแวงและสูญเสียงบประมาณในการตรวจยืนยันมาก เนื่องจากผลบวกปลอมที่พบมากอาจเกิดจากการใช้ค่า cut off ของค่า mean cell volume (MCV) หรือ mean cell hemoglobin (MCH) ที่ไม่เหมาะสม การศึกษาครั้งนี้ได้นำข้อมูลค่า MCV และ MCH ของตัวอย่างที่ผ่านการตรวจคัดกรองมาจากโรงพยาบาล 4 แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ส่งไปรับการตรวจยืนยันด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอ ที่หน่วยบริการธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2552 – มกราคม 2554 จำนวน 746 ตัวอย่าง มาวิเคราะห์ดูการกระจายของค่า MCV และ MCH ในกลุ่มที่ตรวจพบยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia จำนวน 154 ตัวอย่าง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบยีนธาลัสซีเมีย พบว่าทุกตัวอย่างที่มียีน α -thalassemia 1 และหรือ β^0 -thalassemia มีค่า MCV และ MCH น้อยกว่า 78 fl และ 25 pg ตามลำดับ เมื่อนำค่าดังกล่าวมาใช้เป็นค่า cut off และนำไปศึกษาแบบไปข้างหน้าเพิ่มเติม 4 โรงพยาบาลเดิมระหว่างเดือนเมษายน – มิถุนายน 2554 อีก 145 ตัวอย่าง พบว่าไม่พบผลบวกปลอมในตัวอย่างที่มียีน α -thalassemia 1 หรือ β^0 -thalassemia จำนวน 21 รายที่ตรวจพบ เมื่อวิเคราะห์อัตราผลบวกปลอมของการใช้ค่า cut off ใหม่เทียบกับค่า cut off เดิมที่ใช้อยู่ (MCV < 80 fl, MCH < 27 pg) พบว่ามีอัตราผลบวกปลอมโดยเฉลี่ยลดลงร้อยละ 25 เมื่อใช้ค่า MCV และร้อยละ 33 เมื่อใช้ค่า MCH ทำให้มีความจำเพาะมากขึ้นโดยความไวไม่เปลี่ยนแปลง การศึกษาครั้งนี้จะเป็นแนวทางให้โรงพยาบาลอื่นๆ ได้วิเคราะห์และปรับใช้ค่า cut off ให้มีความเหมาะสมมากขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้สามารถประหยัดงบประมาณและทำให้การดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทำได้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: การตรวจคัดกรอง, MCV, MCH, อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1, บีตาธันย-ธาลัสซีเมีย

¹นักศึกษาปริญญาโท สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์

²ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Appropriate MCV and MCH cut off values for screening of α -thalassemia 1 and β^0 -thalassemia: Data from 4 community hospitals in northeast Thailand

Khomsan Yooyen^{1,2}, Goonnapa Fucharoen² *, Supan Fucharoen², Supawadee Yamsri², Nattaya Sae-ung²

Abstract

Screening of thalassemia carriers in Thailand is usually encountered with a high false positive rate associated with unnecessary workload and expense of confirmatory test. This could be due to the use of inappropriate cut off values for MCV and MCH. In this study, the retrospective MCV and MCH values of samples referred to the Thalassemia Service Unit, Centre for Research & Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated medical Sciences, Khon Kaen University during February 2009 – January 2011 for confirmation from 4 community hospitals in northeast Thailand were analyzed. Among 746 samples, 154 were found to carry α – thalassemia 1 or β^0 -thalassemia allele. All of these subjects had MCV < 78 fl and MCH < 25 pg. Using MCV of 78 fl and MCH of 25 pg as the cut off levels, prospective screening was done at the same hospitals for additional 145 subjects during April – June 2011. No false negative for those of subjects with α – thalassemia 1 or β^0 -thalassemia was observed (n = 21). As compared to the standard cut off levels (MCV 80 fl and MCH 27 pg), it was found that these new cut off levels could lead to a reduction in false positive rate by about 25 % for MCV and 33 % for MCH with no alteration on the sensitivity. The approach used in this study should prove useful for other hospitals to re-analyze their screening data and establish their appropriate cut off levels which should lead to effective prevention and control program of severe thalassemia in the area.

Keywords: Thalassemia screening, MCV, MCH, α -thalassemia 1, β^0 -thalassemia

¹Graduate School, Khon Kaen University

²Centre for Research and Development of Medical Diagnosis Laboratories,
Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

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

บทนำ

การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทยเป็นการดำเนินงานตามแผนงานของกระทรวงสาธารณสุขเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด คือ homozygous α -thalassemia 1, homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia / hemoglobin E (Hb E) โดยมุ่งค้นหาผู้ที่มียืนแฝง α -thalassemia 1 และ β -thalassemia ด้วยการทดสอบ one tube osmotic fragility (OF) test หรือพิจารณาจากค่า mean cell volume (MCV) หรือ mean cell hemoglobin (MCH) ส่วนการคัดกรอง Hb E ใช้วิธีการตกตะกอนด้วยสี Dichlorophenolindolphenol (DCIP) มีการรายงานประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทยด้วยแนวทางดังกล่าวหลายรายงาน เช่น Fucharoen G และคณะ(2004)⁽¹⁾ Sanchaisuriya K และคณะ (2005)⁽²⁾ Sangkitporn S และคณะ (2005)⁽³⁾ ได้ศึกษาประสิทธิภาพการคัดกรอง α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ด้วยการทดสอบ OF test ร่วมกับ DCIP พบว่าได้ค่าความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 98.1 – 100 และความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 65.4 – 88.4 โดย Sanchaisuriya K และคณะ (2005)⁽²⁾ ยังได้ศึกษาประสิทธิภาพการคัดกรอง α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ด้วยค่า MCV < 80 fl หรือ MCH < 27 pg ร่วมกับ DCIP ด้วย พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 76.2 นอกจากนี้ก็มีรายงานการศึกษาของ Sirichotiyakul S และคณะ (2004)⁽⁴⁾ Tongprasert F และคณะ (2010)⁽⁵⁾ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรอง α -thalassemia 1, และ β -thalassemia ด้วยวิธี OF test ได้ค่าความไวร้อยละ 97.6 - 100 และความจำเพาะร้อยละ 73 ส่วนการใช้ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงคัดกรอง α -thalassemia 1 และ β -thalassemia นอกจากงานของ Sanchaisuriya K และคณะ (2005)⁽²⁾ แล้วยังมีการศึกษาของ Sirichotiyakul S และคณะ (2005)⁽⁶⁾ รายงานประสิทธิภาพการคัดกรองด้วยค่า MCV $\leq$ 80 fl ได้ค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 92.9 และ 83.9 ตามลำดับ ส่วน Pranpanus S และคณะ (2009)⁽⁷⁾ รายงานประสิทธิภาพการคัดกรองด้วยค่า MCH < 26.5 pg ได้ค่าความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 95.2 และ 82.3 ตามลำดับ จะเห็นว่าจากรายงานทั้งหมด ค่าความไวของการคัดกรองอยู่ในเกณฑ์ที่ดีคือร้อยละ 92.9 – 100 แต่ค่าความจำเพาะนั้นไม่มีรายงานใดเลยได้ค่ามากกว่าร้อย

ละ 90 แสดงให้เห็นว่าการคัดกรองด้วยแนวทางดังกล่าวนี้ยังมีผลบวกปลอมอยู่ค่อนข้างมาก สอดคล้องกับการศึกษาของ Jopang Y และคณะ(2009)⁽⁸⁾ ซึ่งได้ศึกษาผลการตรวจคัดกรองที่เป็นบวกที่เข้าไปรับการตรวจยืนยันที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพเขต 5 จังหวัดนครราชสีมา ย้อนหลัง 10 ปี พบผลบวกปลอมแต่ละปีอยู่ในช่วงร้อยละ 20.1 – 36.1 ส่งผลให้ต้องสูญเสียงบประมาณ เป็นจำนวนมากสำหรับการตรวจยืนยันในตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมในแต่ละปี

เนื่องจากผลบวกปลอมที่เกิดขึ้นมักเป็นผลบวกปลอมจากการคัดกรอง α -thalassemia 1, และ β -thalassemia จากการใช้ค่า cut off ของ MCV และ MCH ที่ 80 fl และ 27 pg ตามลำดับ⁽⁹⁾ ซึ่งอาจเป็นค่าที่สูงเกินไป ทำให้มีความผิดพลาดอย่างอื่น เช่น พาหะ α -thalassemia 2 และภาวะเลือดจางจากภาวะขาดธาตุเหล็ก ปนเข้ามามากเกินไป^(1,2,10) ดังนั้นเพื่อให้การตรวจคัดกรอง α -thalassemia 1, และ β -thalassemia ดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่ามากยิ่งขึ้น การศึกษาครั้งนี้จึงได้หาค่า cut off ของ MCV และ MCH ใหม่ที่จำเพาะต่อ α -thalassemia 1, และ β -thalassemia มากขึ้น โดยศึกษาจากข้อมูลค่า MCV และ MCH ของตัวอย่างที่ส่งเข้าไปรับการตรวจยืนยัน α -thalassemia 1, และ β -thalassemia ด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอ ย้อนหลัง 3 ปีของโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 4 แห่งที่มีข้อมูลค่า MCV และ MCH

วิธีการศึกษา

1. ข้อมูลที่นำมาศึกษา

เป็นข้อมูลค่า MCV และ MCH ของหญิงตั้งครรภ์และสามีจากโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยที่ผ่านการตรวจคัดกรองด้วยค่า MCV และหรือ MCH โดยมีค่าน้อยกว่า 80 fl และหรือ 27 pg ตามลำดับ ส่วน DCIP ให้ผลลบ และได้ส่งตัวอย่างเข้ามารับการตรวจยืนยันด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมีย ที่หน่วยบริการธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยแบ่งข้อมูลออกเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data) ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ ปี พ.ศ. 2552 ถึงเดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2554 จำนวน 746 ตัวอย่าง แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มียืน α -thalassemia

1, และ β -thalassemia จำนวน 592 ตัวอย่างและกลุ่มที่มี ยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia จำนวน 154 ตัวอย่าง ช่วงที่สองเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective data) ตั้งแต่เดือนเมษายน ถึงเดือน มิถุนายน ปี พ.ศ. 2554 จำนวน 145 ตัวอย่าง เป็นกลุ่มที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia จำนวน 124 ตัวอย่างและมียีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia จำนวน 21 ตัวอย่าง รายละเอียดการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยและการ แปลผล เป็นไปตามแนวทางที่ได้ตีพิมพ์ไว้แล้ว⁽¹¹⁻¹⁴⁾ การศึกษา ครั้งนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจาก คณะกรรมการจริยธรรมการ วิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE542060)

2. การหาค่า cut off ของ MCV และ MCH ที่จำเพาะ ต่อ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia

นำข้อมูลค่า MCV และ MCH ของการศึกษาย้อน หลัง (กุมภาพันธ์ 2552 - มกราคม 2554) ที่ทราบผลการ ตรวจยืนยันแล้วว่าไม่มีหรือไม่มียีน α -thalassemia 1, และ β^0 -thalassemia ของทั้ง 4 โรงพยาบาลมาทำ scatter plot โดยใช้โปรแกรม minitab version 15 จากนั้นพิจารณาเลือก ค่า cut off ของ MCV และ MCH ที่ครอบคลุมทุกตัวอย่าง ที่มียีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ของทุก โรงพยาบาล

3. การวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดผลบวกปลอม จากการใช้ค่า cut off ใหม่กับค่า cut off เดิม

วิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการผลบวกปลอมจากการ ใช้ค่า cut off ที่เสนอจากการศึกษาในข้อ 2 กับค่า cut off เดิมที่ทางโรงพยาบาลใช้จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังที่ใช้ ในการการศึกษาข้อ 2 และข้อมูลการศึกษาไปข้างหน้าตั้งแต่ เดือน เมษายน - มิถุนายน พ.ศ. 2554

ผลการศึกษา

1. ค่า cut off ของ MCV และ MCH ที่จำเพาะต่อ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia

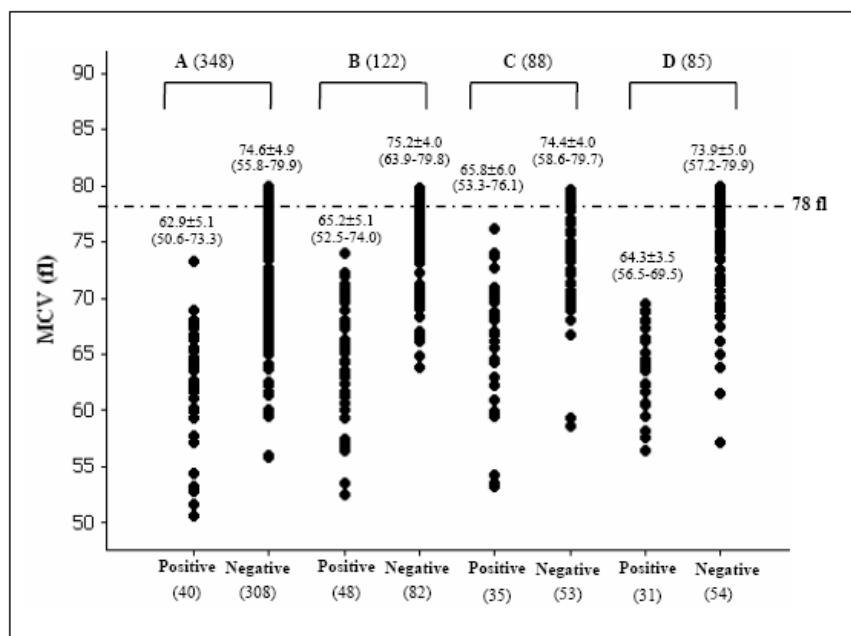
รูปที่ 1 แสดงข้อมูลย้อนหลังของค่า MCV จากโรง พยาบาลชุมชน 4 แห่ง (A, B, C, D) ที่ให้ผลบวกและลบ กับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia โดย โรงพยาบาล A มีตัวอย่างที่ให้ผลบวก 40 รายเป็นผล บวกต่อยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion 32 ราย

β^0 -thalassemia ชนิด codons 41/42 5 ราย, codon 17 1 ราย, codon 26 1 ราย และ IVS II # 654 1 ราย โรงพยาบาล B มีตัวอย่างที่ให้ผลบวก 48 รายโดย เป็นผลบวกกับยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion 42 ราย β^0 -thalassemia ชนิด codons 41/42 จำนวน 1 ราย ชนิด codon 17 3 ราย และ codons 71/72 2 ราย โรงพยาบาล C มีตัวอย่างที่ให้ผลบวก 35 ราย โดยเป็นผล บวกกับยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion 29 ราย β^0 -thalassemia ชนิด codons 41/42 5 ราย และ codon 17 1 ราย และ โรงพยาบาล D มีตัวอย่างให้ผลบวก 31 ราย โดยเป็นผลบวกกับยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion 28 ราย β^0 -thalassemia ชนิด codons 41/42 2 ราย และ codon 17 1 ราย ซึ่งในกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลบวก กับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia นี้ มีค่า MCV เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่า สูงสุด) ของโรงพยาบาล A, B, C และ D เท่ากับ 62.9 ± 5.1 ($50.6-73.3$), 65.2 ± 5.1 ($52.5-74.0$), 65.8 ± 6.0 ($53.3-76.1$) และ 64.3 ± 3.5 ($56.5-69.5$) fl ตามลำดับ ซึ่งจะ เห็นว่ามีค่าเฉลี่ยและการกระจายของค่า MCV ของแต่ละโรง พยาบาลใกล้เคียงกัน โดยค่าสูงสุดของ MCV ที่ตรวจพบคือ 76.1 fl ส่วนกลุ่มที่ให้ผลลบกับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia มีค่าเฉลี่ยของ MCV สูงกว่ากลุ่ม ที่ให้ผลบวกในทุกโรงพยาบาล จากข้อมูลดังกล่าวผู้วิจัยจึง เสนอให้ปรับค่า cut off ของ MCV จากเดิมที่ 80 fl เป็น 78 fl ซึ่งตัวอย่างที่ให้ผลบวกกับยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ก็ยังคงให้ผลการคัดกรองเป็นบวกทุกราย ในขณะที่ตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมจะลดลง

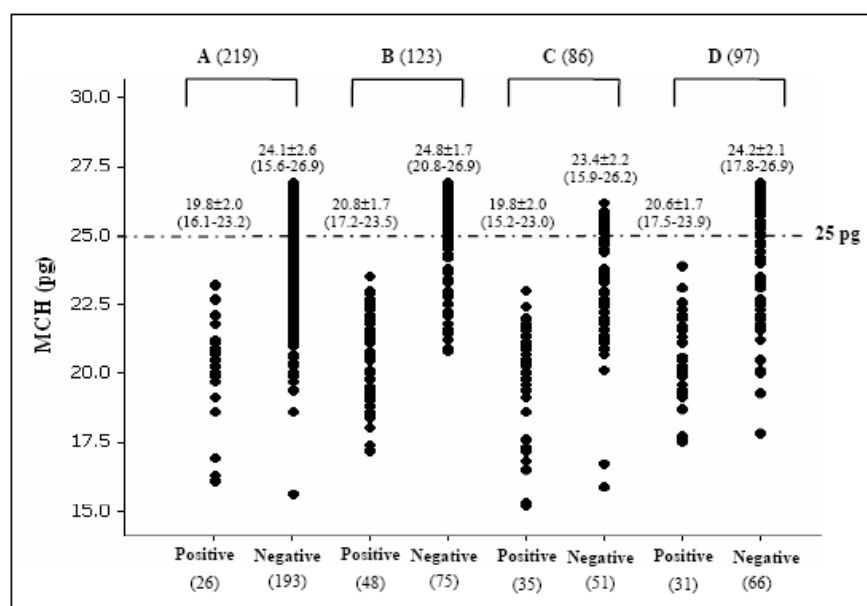
รูปที่ 2 แสดงข้อมูลย้อนหลังของค่า MCH จาก 4 โรงพยาบาล โดย โรงพยาบาล A มีตัวอย่างที่มีค่า MCH และให้ผลบวกกับยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion 20 ราย β^0 -thalassemia ชนิด codons 41/42 4 ราย, codon 26 1 ราย และ IVS II # 654 1 ราย ส่วน โรง พยาบาล B, C และ D ทุกตัวอย่างที่ให้ผลบวกมีทั้งค่า MCV และ MCH รายละเอียดจำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวก จึงเหมือนกับที่นำเสนอไปแล้วในส่วนของ MCV ซึ่งในกลุ่ม ที่ให้ผลบวกกับยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia นี้มีค่า MCH เฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่า สูงสุด) ของโรงพยาบาล A, B, C และ D เท่ากับ 19.8 ± 2.0 ($16.1-23.2$), 20.8 ± 1.7 ($17.2-23.5$), 19.8 ± 2.0 ($15.2-$

23.0) และ 20.6 ± 1.7 (17.5-23.9) pg ตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยและการกระจายของค่า MCH ในแต่ละโรงพยาบาลมีค่าใกล้เคียงกัน โดยค่าสูงสุดที่ตรวจพบ คือ 23.9 pg ส่วนกลุ่มที่ให้ผลลบกับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia มีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ให้ผลบวกในทุกโรง

พยาบาล จากข้อมูลดังกล่าวผู้วิจัยจึงได้เสนอให้ปรับค่า cut off ของ MCH จากเดิม 27 pg เป็น 25 pg ซึ่งจะเห็นว่าทุกตัวอย่างที่มียีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ในทุกโรงพยาบาลก็จะยังคงให้ผลการคัดกรองเป็นบวก ในขณะที่ตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมจะลดลง



รูปที่ 1 การกระจายของค่า MCV ในตัวอย่างที่ให้ผลบวกและลบต่อการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ของตัวอย่างที่ผ่านการตรวจคัดกรองจากโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่ง (A, B, C, D) ตัวเลขในวงเล็บของแกน X แสดงจำนวนตัวอย่าง ตัวเลขในภาพแสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)



รูปที่ 2 การกระจายของค่า MCH ในตัวอย่างที่ให้ผลบวกและลบต่อการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ของตัวอย่างที่ผ่านการตรวจคัดกรองจากโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่ง (A, B, C, D) ตัวเลขในวงเล็บของแกน X แสดงจำนวนตัวอย่าง ตัวเลขในภาพแสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด)

2. อัตราการเกิดผลบวกปลอมเมื่อปรับค่า cut off ของ MCV และ MCH ใหม่ เปรียบเทียบกับค่า cut off เดิม

ตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2 แสดงอัตราผลบวกปลอมต่อการคัดกรองด้วยค่า cut off ของ MCV < 80 fl และ < 78 fl และ MCH < 27 pg และ MCH < 25 pg ตามลำดับ จากข้อมูลที่ศึกษาย้อนหลังที่ใช้ค่า cut off ในข้อ 1 และข้อมูลที่ศึกษาไปข้างหน้าตั้งแต่เดือนเมษายน-มิถุนายน 2554 ซึ่งค่า cut off ที่เสนอใหม่นี้สามารถคัดกรองตัวอย่างที่มียีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ได้ทุกราย โดยไม่มีผลลบปลอมเลยกับการศึกษาไปข้างหน้า ในขณะที่

อัตราผลบวกปลอมในตัวอย่างที่ผ่านการคัดกรองเข้ามาของทุกโรงพยาบาลลดลงมากทั้งข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังและศึกษาไปข้างหน้า โดยการใช้ค่า cut off ของ MCV < 78 fl สามารถลดอัตราผลบวกปลอมของข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังและศึกษาไปข้างหน้าโดยรวมทั้ง 4 โรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 19.3 และ 30.8 ตามลำดับ (เฉลี่ยร้อยละ 25) ส่วนการใช้ค่า cut off ของ MCH < 25 pg สามารถลดอัตราผลบวกปลอมของข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังและไปข้างหน้าโดยรวมทั้ง 4 โรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 30.7 และ 35.7 ตามลำดับ (เฉลี่ยร้อยละ 33)

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) ที่ให้ผลบวกปลอมต่อการตรวจคัดกรองพาหะ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia เมื่อใช้ค่า cut off ของ MCV ที่ < 80 fl และ < 78 fl

Hospitals	Retrospective data			Prospective data		
	Total	< 80 fl	< 78 fl	Total	< 80 fl	< 78 fl
A	348	308 (88.5)	220 (63.2)	54	44 (81.5)	25 (46.3)
B	130	82 (63.1)	58 (44.6)	11	8 (72.7)	4 (36.4)
C	88	53 (60.2)	37 (42.0)	24	22 (92.0)	14 (58.3)
D	85	54 (63.5)	41 (48.2)	22	16 (72.7)	12 (54.6)
Total	651	497 (68.8)	356 (49.5)	111	90 (79.7)	55 (48.9)

ตารางที่ 2 จำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) ที่ให้ผลบวกปลอมต่อการตรวจคัดกรองพาหะ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia เมื่อใช้ค่า cut off ของ MCH ที่ < 27 pg และ < 25 pg

Hospitals	Retrospective data			Prospective data		
	Total	< 27 pg	< 25 pg	Total	< 27 pg	< 25 pg
A	219	193 (88.1)	110 (50.2)	59	49 (83.1)	21 (35.6)
B	123	75 (61.0)	30 (24.4)	10	7 (70.0)	3 (30.0)
C	86	51 (59.3)	37 (43.0)	23	21 (91.3)	15 (65.2)
D	97	66 (68.0)	35 (36.1)	22	16 (72.7)	10 (45.4)
Total	525	385 (69.1)	212 (38.4)	114	93 (79.3)	49 (44.1)

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลค่า MCV และ MCH ของหญิงตั้งครรภ์และสามีที่ผ่านการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วยเกณฑ์ MCV < 80 fl หรือ MCH < 27 pg แต่ DCIP ให้ผลลบจากโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่ง

ที่ส่งมาตรวจยืนยันด้วยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอที่ หน่วยบริการธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งจาก รูปที่ 1 และ รูปที่ 2 จะเห็นได้ว่ามีตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมที่ตรวจ

ไม่พบยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ปนเข้ามาเป็นจำนวนมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะประชากรในกลุ่มนี้มีความชุกของยีน α -thalassemia 2 และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กมาก โดยเมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยและการกระจายของค่า MCV และ MCH ในตัวอย่างที่ให้ผลบวกกับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ของแต่ละโรงพยาบาล ซึ่งแม้จะใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติต่างชนิดกัน แต่ค่าที่ได้ก็มีความคล้ายคลึงกันทั้ง 4 โรงพยาบาล จึงน่าจะใช้ค่า cut off ค่าเดียวกันได้ ผู้วิจัยจึงเสนอค่า cut off ใหม่ของ MCV เป็นน้อยกว่า 78 fl โดยบวกเพิ่มข้อมูลของค่า MCV สูงที่สุดที่พบใน **รูปที่ 1** คือ 76.1 fl ขึ้นไปอีก 1.9 fl เพื่อเพิ่มค่าความแม่นยำในการตรวจวัดของแต่ละเครื่อง ส่วนค่า cut off ใหม่ของ MCH เสนอให้เป็นน้อยกว่า 25 pg โดยบวกค่าสูงสุดที่พบใน **รูปที่ 2** คือ 23.5 pg ขึ้นไปอีก 1.5 pg ทำให้ผลบวกปลอมของทุกโรงพยาบาลมีจำนวนลดลง จากนั้นจึงได้ทดลองนำค่า cut off ที่เสนอใหม่นี้ไปวิเคราะห์กับข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของโรงพยาบาลทั้ง 4 แห่งที่ส่งตัวอย่างเข้าไปรับการตรวจยีนในช่วงเดือนเมษายน-มิถุนายน 2554 พบว่าทุกตัวอย่างที่ให้ผลบวกกับการตรวจยีน α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia ของทุกโรงพยาบาลมีค่า MCV < 78 fl และ MCH < 27 pg

เมื่อวิเคราะห์อัตราผลบวกปลอมทั้งข้อมูลที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่าทุกโรงพยาบาลมีอัตราผลบวกปลอมลดลงมากไม่ว่าจะคัดกรองด้วยค่า MCV (**ตารางที่ 1**) หรือ MCH (**ตารางที่ 2**) โดยในส่วนของ MCV ข้อมูลในส่วนของการศึกษาย้อนหลังเมื่อใช้ค่า cut off ของ MCV < 78 fl จำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมรวมของทุกโรงพยาบาลลดลงจาก 497 ตัวอย่าง (ร้อยละ 68.8) เหลือ 356 ตัวอย่าง (ร้อยละ 49.5) ส่วนข้อมูลที่ศึกษาแบบไปข้างหน้าจำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมรวมของทุกโรงพยาบาลลดลงจาก 90 ราย (ร้อยละ 79.7) เหลือเพียง 55 ราย (ร้อยละ 48.9) โดยข้อมูลในส่วนของการศึกษาย้อนหลังเมื่อใช้ค่า cut off ของ MCH < 25 pg จำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมรวมของทุกโรงพยาบาลลดลงจาก 385 ราย (ร้อยละ 69.1) เหลือเพียง 212 ราย (ร้อยละ 38.4) ส่วนข้อมูลที่ศึกษาแบบไปข้างหน้าจำนวนตัวอย่างที่ให้ผลบวกปลอมรวมของทุกโรงพยาบาลลดลงจาก 93 ราย (ร้อยละ 79.3) เหลือเพียง 49 ราย (ร้อยละ 44.1) เมื่อ

คำนวณค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอรวมรายละเอียด 600 บาท การใช้ค่า cut off ของ MCV < 78 fl จะประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจยีนยันทั้งการศึกษาย้อนหลังและศึกษาแบบไปข้างหน้าได้รวมเป็นเงิน 105,600 บาท และเมื่อคำนวณจากการใช้ค่า cut off ของ MCH < 25 pg จะสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจยีนยันทั้งการศึกษาย้อนหลังและศึกษาแบบไปข้างหน้าได้รวมเป็นเงิน 130,200 บาท ซึ่งหากโรงพยาบาลอื่น ๆ นำแนวทางในการศึกษาค้นคว้าไปวิเคราะห์กับข้อมูลของโรงพยาบาลและกำหนดค่า cut off ที่เหมาะสมขึ้นใหม่ เชื่อว่าจะทำให้ประหยัดงบประมาณในการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในส่วนของการตรวจยีนยันในรายที่ไม่จำเป็นต้องตรวจด้วยการวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอเองได้มากและส่งผลดีต่อการดำเนินงานในภาพรวมของประเทศ

อย่างไรก็ตามการที่ผู้วิจัยเสนอให้ปรับค่า cut off ของ MCV และ MCH ตามข้อมูลที่เสนอไปแล้วนั้น ใช้สำหรับการคัดกรอง α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia เท่านั้น ไม่ได้รวมถึง Hb E แต่เนื่องจากเป้าหมายของการคัดกรองเพื่อควบคุมโรคเลือดจางชนิดรุนแรงมี 3 โรค คือ homozygous α -thalassemia 1, homozygous β^0 -thalassemia และ β^0 -thalassemia / Hb E จึงจำเป็นต้องตรวจคัดกรองผู้ที่ Hb E ด้วย ซึ่งไม่สามารถใช้ค่า MCV และ MCH คัดกรองได้ทุกตัวอย่าง ไม่ว่าจะใช้ค่า cut off เดิม (MCV < 80 fl หรือ MCH < 27 pg) หรือ cut off ใหม่ (MCV < 78 fl หรือ MCH < 25 pg) เพราะพาหะ Hb E บางรายมีค่า MCV และ MCH มากกว่า 80 fl และ 27 pg ได้ การคัดกรอง Hb E จึงจำเป็นต้องใช้การทดสอบอื่นร่วมด้วย เช่น การตกตะกอนด้วย DCIP เป็นต้น ^(1, 2) ซึ่งการดำเนินงานที่ผ่านมาการตรวจคัดกรอง Hb E ด้วยวิธี DCIP มีความไวและความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ที่ดีมากโดยมีค่าความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 99.8 และ 98.3 ตามลำดับ ⁽¹¹⁾ แต่เทคนิคการตรวจต้องทำให้ได้ตามมาตรฐาน ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ จึงจะได้ผลความไวและความจำเพาะที่ดี ปัญหาผลบวกปลอมของการคัดกรอง α -thalassemia 1, β^0 -thalassemia และ Hb E ด้วยการวัดค่า MCV/MCH และ DCIP จึงอยู่ที่การเลือกใช้ค่า cut off ของ MCV และ MCH ที่เหมาะสม ซึ่งการศึกษาค้นคว้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการปรับค่า cut off ของ MCV และ MCH ลงให้มีความจำเพาะต่อ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia มากขึ้น จะช่วยลดจำนวนการเกิดผลบวกปลอมลงได้เป็นจำนวนมาก ซึ่งจะ

ส่งผลให้การตรวจคัดกรองมีความจำเพาะสูงขึ้นและสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในการตรวจยืนยันในรายที่ไม่จำเป็นได้มาก ในขณะที่ยังมีความไวในการคัดกรองดีเหมือนเดิม หากทุกโรงพยาบาลดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลเช่นเดียวกับการศึกษาในครั้งนี้เพื่อปรับค่า cut off ให้มีความเหมาะสมมากขึ้น จะส่งผลให้การดำเนินงาน และการใช้จ่ายงบประมาณเพื่อการควบคุมและป้องกัน ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในภาพรวมของประเทศเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก โครงการพัฒนากลุ่มวิจัย สกอ. (CHE-RES-RG-51) และโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ สกอ. (NRU) ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น คมสัน อยู่เย็น ได้รับทุนการศึกษาระดับปริญญาโท จาก ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. 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. *Bulletin WHO* 2004; 82: 364-2.
2. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, et al. A reliable screening protocol for thalassemia and hemoglobinopathies in pregnancy. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 113-8.
3. Sangkitporn S, Sangkitporn S, Sangnoi A, Supangwiput O, Tanphaichitr SV. 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.
4. Sirichotiyakul S, Tantipalakorn C, Sanguansermisri T, Wanapirak C, Tongsong T. Erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia trait in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 86: 347-50.
5. Tongprasert F, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongsong T. Sensitivity and specificity of simple erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia trait in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69: 217-20.
6. Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sa-nguansermisri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for α -thalassemia 1 and β -thalassemia traits. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 198-201.
7. Pranpanus S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin (MCH) for screening alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia trait. *J Med Ass Thai* 2009; 92: 739-43.
8. Jopang Y, Thinkhamrop B, Puangpruk R, Netnee P. False positive rates of thalassemia screening in rural clinical setting: 10-years experience in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009; 40: 576-80.
9. กลุณภา ฟูเจริญ. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย. *โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่น* 2552; 1: 57-8.
10. Pansuwan A, Fucharoen G, Fucharoen S, Himakhun B, Dangwiboon S. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in northeast Thailand: results from two independent surveys. *Acta Haematol* 2011; 125: 186-92.
11. กลุณภา ฟูเจริญ, สุพรรณ ฟูเจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2551; 20: 165-77.
12. กลุณภา ฟูเจริญ. การแปลผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2552; 21: 212-25.

13. สุพรรณ ฟุเจริญ, กุลนภา ฟุเจริญ. ฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในคนไทยและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2553; 22: 103-17.
14. สุพรรณ ฟุเจริญ. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย: แนวทางการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุล. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2554; 23: 1-6.
15. สาคร วันทอง, กุลนภา ฟุเจริญ, เชี่ยวชาญ สระคูพันธ์, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ณัฐยา แซ่อึ้ง, สุพรรณ ฟุเจริญ. การจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลเมืองสรวง จังหวัดร้อยเอ็ด. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 148-66.
16. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ประทีป คุรุบรรณ, โสภารัตน์มีผะกาย, ศุภลักษณ์ จันคำ, ณัฐยา แซ่อึ้ง, กุลนภา ฟุเจริญ, และคณะ. การประเมินสถานการณ์ปัญหาและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในชุมชน. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 42-54.
17. พรทิภา สัจจาสังข์, กุลนภา ฟุเจริญ, สุพรรณ ฟุเจริญ, พีรพงษ์ ชาติธรรมรักษ์, ดวงฤดี จังตระกูล, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา. ประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียพร้อมกับการใช้ตัวอย่างควบคุมคุณภาพภายในที่โรงพยาบาลเกษตรสมบูรณ์ จังหวัดชัยภูมิ. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2554; 23: 34-45.