

บทบรรณาธิการ

ZINC PROTOPORPHYRIN : นัยสำคัญ

ในการตรวจวินิจฉัยภาวะพร่องเหล็กและตะกั่วเป็นพิษ

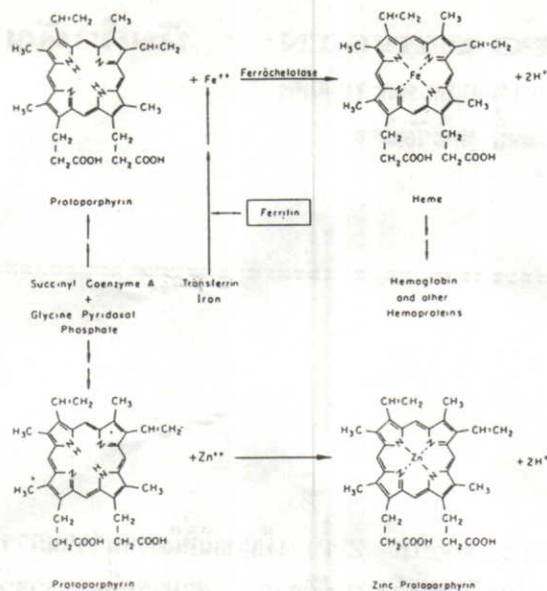
นันทยา ชนะรัตน์* และ ประสิทธิ์ ชนะรัตน์**

Zinc protoporphyrin (ZPP) เป็นดัชนีที่มีความไวในการบ่งชี้ภาวะเหล็ก
ในร่างกายน การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ สามารถที่จะตรวจวัดอัตราส่วนของ
ZPP ต่อ heme (เพื่อการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการพร่องเหล็ก (Iron defi-
ciency anemia) ซึ่งการตรวจวัดนี้ มีวิธีการที่สามารถทำได้รวดเร็ว ไม่ยุ่งยาก
และราคาไม่สูงนัก โดยวัดการเรืองแสงของ ZPP ที่เพิ่มขึ้น ในเลือดที่เจาะจาก
ปลายนิ้ว ด้วยเครื่องวัดการเรืองแสงโดยตรง นอกจากนี้ ZPP ยังมีค่าสูงในผู้ป่วย
ภาวะตะกั่วเป็นพิษเรื้อรัง (Chronic lead poisoning) ซึ่งการทดสอบดังกล่าวนี้
เหมาะสมอย่างยิ่ง ที่จะใช้เป็น การทดสอบกรอง เพื่อค้นหาภาวะโลหิตจางจากการพร่อง
เหล็ก และภาวะตะกั่วเป็นพิษเรื้อรัง

ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง จะมี
การสร้างฮีม (Heme) โดยการรวมตัวของ
Ferrous ion กับ Protoporphyrin IX
และมี Ferrochelatase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา
(รูปที่ 1) นอกจากนี้ เมื่อมี Zn อยู่ด้วย จะมี
การรวมตัว (Chelation) ระหว่าง Zn กับ
protoporphyrin เป็น Zn protoporphyrin
(ZPP) ในภาวะปกติจะมี Zn อยู่ในร่าง
กายจำนวนเล็กน้อย ดังนั้นจึงมี protopor-
phyrin ส่วนน้อยในเม็ดเลือดแดงที่จับกับ Zn
อยู่ (ดูแผนภาพที่ 1) และทำให้ protopor-
phyrin ที่รวมกับ Zn แล้วไม่สามารถรวมตัวกับ

เหล็กได้ (Non-functioning metallopor-
phyrin) เมื่อมีภาวะพร่องเหล็กเกิดขึ้น Zn จะ
มีการรวมตัวกับ protoporphyrin เกิด ZPP
ได้มากขึ้น ระดับของ ZPP ในเม็ดเลือดแดงจึง
สามารถใช้เป็นตัวบอกละการพร่องเหล็กได้

-
- * รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมีคลินิก
 - ** อาจารย์ ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก
คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



รูปที่ 1 ขั้นตอนสุดท้ายของปฏิกิริยาการสร้างฮีโม แสดงภาวะพร่องเหล็ก
จะมีสังกะสีไปเกิดปฏิกิริยาแทนที่เหล็ก

ในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษ จะมีการสังเคราะห์ฮีโมกลิตต่ำลง เนื่องจากตะกั่วสามารถยับยั้งปฏิกิริยาของเอนไซม์ต่างๆ ในกระบวนการสังเคราะห์ฮีโม ได้แก่ d-aminolevulinic (ALA) synthase, ALA dehydrase, Heme synthetase, porphobilinogen deaminase, erythroporphyrinogen decarboxylase และ coproporphyrinogen oxidase ALA dehydrase จะถูกยับยั้งได้ชัด และเห็นได้ชัดเจนนกว่าตัวอื่นๆ ผลของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่างๆ เหล่านี้ ทำให้มีสารต้นกำเนิดของฮีโม คั่งในร่างกายน ได้แก่ d-aminolevulinic acid, coproporphyrin ซึ่งทั้งนี้ในเลือดและปัสสาวะ และ free erythrocyte protoporphyrin คั่งในเม็ด

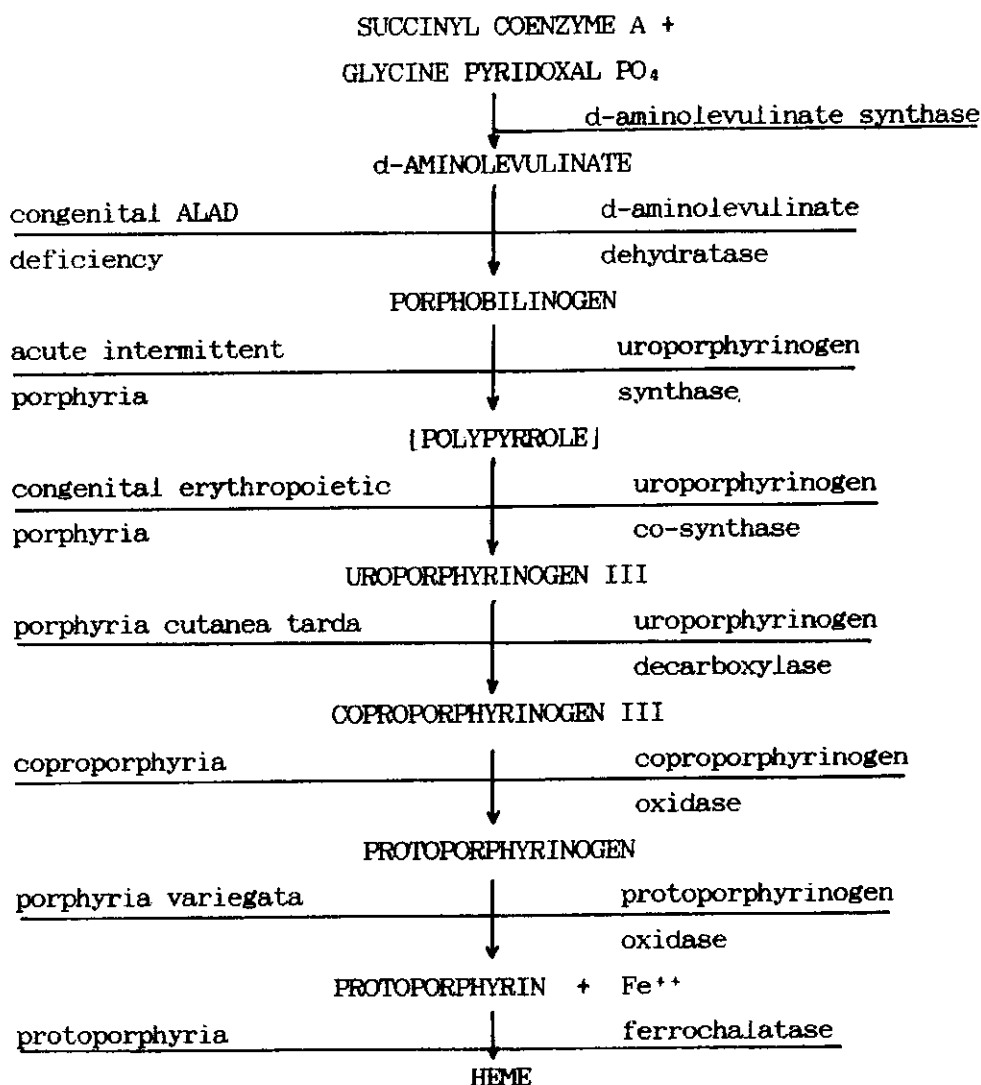
เลือดแดง นอกจากนั้น เอนไซม์ pyrimidine-5' nucleotidase จะถูกยับยั้งการทำงานทำให้การ depolymerization ของ ribosomal RNA ใน reticulocyte เกิดขึ้นไม่ได้ทำให้เกิด Basophilic stippling ในเม็ดเลือดแดง เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วย Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency การสังเคราะห์ของ α - และ β -globin chain ในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษ จะพบความผิดปกติได้เหมือนกัน

การมีภาวะโลหิตจาง ในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษเรื้อรัง ถ้าเป็นในผู้ใหญ่อาการจะไม่รุนแรงนัก แต่ถ้าเป็นในเด็กจะรุนแรงกว่า จะเห็นเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็กและดัดเสียลง ลักษณะ basophilic stippling ในเม็ดเลือดแดงอาจจะ

พยานหรือละเอียดก็ได้ และจำนวน granule อาจแตกต่างกันได้ ได้มีผู้พบว่า EDTA อาจมีผล ทำให้ basophilic stippling นั้นหายไปได้ Polychromatic cell ตัวอ่อนและ

stippling จะพบได้น้อยกว่า เมื่อศึกษาการจับ กลุ่ม (aggregate) ของ ribosome มีลักษณะผิดปกติในไขกระดูกจะพบ ring sideroblast ได้น้อย

แผนภาพที่ 1 แสดงการสร้างขึ้นผ่านการสร้าง porphyrin

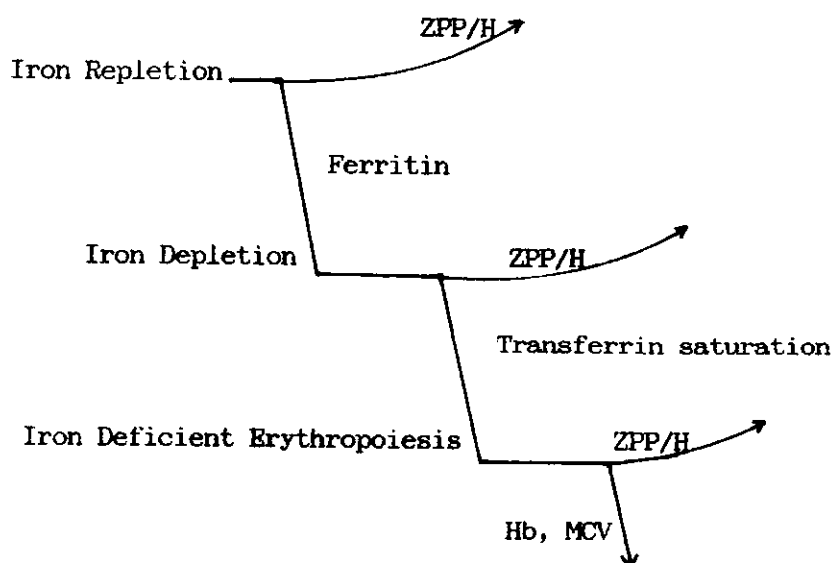


การมีภาวะตะกั่วเป็นพิษ จะยับยั้ง ferro-chelataase ทำให้ ferrous ion รวมตัวกับ protoporphyrin ไม่ได้ ดังนั้นจะมี proto-porphyrin อิสระสำหรับรวมตัวกับสังกะสีแทน พบว่าระดับสังกะสีในเนื้อเยื่อของร่างกาย ไม่ว่าจะน้อยหรือมีมากขึ้น ก็ไม่ส่งผลต่อปฏิกิริยานี้ เนื่องจากการรวมตัวนี้ ใช้ปริมาณสังกะสี จำนวน น้อยมาก

ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการพร่องเหล็ก มีสาเหตุจากภาวะทุโภชนาการ ที่เป็นปัญหาสำคัญ อย่างหนึ่งสำหรับประชากรทั่วไป พบว่าประมาณ 20% ของคนทั่วโลก หรือจำนวนหลายร้อยล้านคน ที่มีการพร่องเหล็ก โดยไม่ขึ้นกับอายุ หรือภาวะทางเศรษฐกิจ ทำนองเดียวกัน การเกิดพิษจากสารตะกั่ว ก็นับว่าเป็นปัญหาสำคัญต่อสุขภาพคนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในปัจจุบัน มลพิษจากสิ่งแวดล้อม ได้แก่ อากาศ ควันเสียจากเครื่องยนต์ โรงงาน สี และอื่นๆ ทำให้คนเราได้รับพิษจากตะกั่วได้ตลอดเวลา ปัญหาพิษตะกั่วจะรุนแรงขึ้นถ้าผู้ป่วยเป็นเด็ก ซึ่งจะทำให้เกิดความผิดปกติ

ทางสมอง มีรายงานในสหรัฐอเมริกาว่าเด็กมากกว่า 6 แสนคน จำเป็นต้องรับการตรวจระดับตะกั่วด้วยสำหรับการตรวจสุขภาพประจำปี ซึ่งการจะพบอาการโลหิตจาง จากการพร่องเหล็กเกิดขึ้น ต้องอาศัยระยะเวลาช่วงหนึ่ง ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ดังนี้

ระยะแรก เมื่อมีการลดลงของ storage iron แต่ยังมีเหล็ก ที่ได้รับมาจากทางอื่นเพียงพอ ก็ยังสามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้ตามปกติ แต่ระยะนี้ถ้าตรวจไขกระดูก หรือ ferritin ในซีรัม จะพบว่ามียกระดับลดลง ในปัจจุบันจะใช้ระดับ ZPP ร่วมด้วย เนื่องจาก ZPP/Heme ratio (ZPP/H) จะเปลี่ยนแปลงในระยะที่กำลังเกิดภาวะพร่องเหล็ก (รูปที่ 2) เมื่อเหล็กในไขกระดูกลดลงก่อนที่ภาวะโลหิตจางจะปรากฏ ดังนั้นระดับ ZPP/H สามารถใช้บอกภาวะพร่องเหล็กได้ใน Iron deficiency erythropoiesis ทุกระยะ นอกจากนั้น ZPP/H จะคงตัว ไม่ลดต่ำลงเมื่อมีภาวะติดเชื้อมีขึ้นกับอายุ เพศ หรือเปลี่ยนแปลงตามเวลาเหมือนระดับเหล็กในซีรัม



รูปที่ 2 ลำดับการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีระหว่างเกิดภาวะพร่องเหล็ก

ระยะที่ 2 คือ ระยะที่มีการสร้างเม็ดเลือดลดลงเมื่อพ่องเหล็กเมื่อยังได้รับเหล็กอยู่บ้าง การสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะลดลง ระยะนี้ระดับฮีโมโกลบิน ยังไม่เห็นการลดลงชัดเจน แต่จะชัดเจนขึ้นเมื่อเหล็กที่สะสมในร่างกาย ถูกใช้ไปหมดแล้ว ถ้าตรวจวัดระดับ transferrin saturation และ blood cell indices จะลดลงโดยเฉพาะ MCV

ระยะที่ 3 จะพบระดับฮีโมโกลบิน ลดลงชัดเจน เม็ดเลือดแดงจะมีขนาดเล็กและติดสีจางลง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อวินิจฉัยภาวะพ่องเหล็ก มีการทำหลายวิธี ทั้งนี้ต้องพิจารณาวิธีการรักษาประกอบกันด้วย ได้แก่

1. **Serum ferritin** ระดับ ferritin ที่ต่ำกว่า 12 นาโนกรัม/ดล. แสดงถึงการเกิดภาวะพ่องเหล็ก อาจทำร่วมกับการเอาไขกระดูกมาขย้อมดูเหล็ก ปัญหาของการทำ ferritin คืออาจพบระดับปกติ หรือ เพิ่มขึ้นได้ในผู้ป่วยภาวะพ่องเหล็ก เมื่อมีการแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ, malignancies หรือ chronic inflammation disease อื่นๆ และ ferritin บอกไม่ได้ ถึงความรุนแรงของภาวะพ่องเหล็กที่สะสมในร่างกาย ดังนั้นจึงควรมีการทำการทดสอบอื่นร่วมไปด้วย เช่น ZPP, %transferrin saturation, hemoglobin เป็นต้น

2. **ZPP** จะให้ผลคล้ายกับ transferrin saturation ในภาวะที่สร้างเม็ดเลือดน้อยลงเนื่องจากการพ่องเหล็ก แต่ transferrin saturation มีข้อเสียเนื่องจากเป็นส่วนที่ไม่คงตัว อาจจะทำให้ค่าต่ำกว่าที่ควรจะเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี inflammation เกิดขึ้นด้วย แต่ ZPP จะไม่สูงขึ้นจนกว่าจะมี iron

deficiency erythropoiesis เป็นเวลานานหลายสัปดาห์ และจะคงอยู่หลายสัปดาห์เช่นกัน หลังจากการรักษาจนหายแล้ว

ZPP จะสูงขึ้น ไม่เฉพาะในรายที่มีภาวะพ่องเหล็ก แต่จะพบในภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง อื่นๆด้วย เช่น การติดเชื้อเรื้อรัง หรือในผู้ป่วยมะเร็ง ทั้งนี้เป็นเพราะ การปล่อยเหล็กออกจาก RE cell ถูกกักไว้ ตรงข้ามกับการพ่องเหล็กโดยทั่วๆ ไป ซึ่งมีการสะสมเหล็กในไขกระดูกเพิ่มขึ้นร่วมกับ ferritin ในซีรัม แต่ไม่สามารถนำไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือด

มีการศึกษาการสะสมเหล็ก ในร่างกายพบจากโลหิต พบว่า มีการลดลงมากขึ้นตามความถี่ของการให้เลือด ระดับ free erythrocyte porphyrin (FEP) จะสัมพันธ์กันดีกับค่า ferritin แต่วิธีการทำของทั้งสองอย่างค่อนข้างยุ่งยากและการทำ ferritin สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง ส่วนการทำ ZPP จะทำได้ง่ายกว่า และใช้ได้ดีสำหรับการทดสอบกรอง เพื่อตรวจภาวะเหล็กในร่างกายของผู้บริจาคโลหิต

นอกจากการแยกชั้นชนิดของ Microcytic anemia แล้ว ZPP ยังสามารถใช้แยกผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ออกจากภาวะโลหิตจางเนื่องจากการขาดเหล็กด้วยเนื่องจาก ZPP จะมีค่าปกติในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

Lamona & Yamane ได้เสนอให้ใช้ ZPP ซึ่งเป็นสารเรืองแสงในเม็ดเลือดแดง เป็นตัวบอกถึงความรุนแรงของตะกั่วเป็นพิษ โดยวัดการเรืองแสงของสารในเม็ดเลือดแดงโดยตรง ด้วยเครื่อง Fluorometer พบว่า ZPP ในเลือดสัมพันธ์กันดีกับระดับตะกั่ว ZPP จะดูดกลืนแสงที่ 424 นาโนเมตร (Soret band) และมี fluorescence maxima ที่ 595 นาโนเมตร ซึ่งต่างจาก porphyrin ที่พบใน porphyrias

อื่น ๆ เช่น Erythropoietic protoporphyria และ Porphyria cutanea tarda สามารถทำการตรวจวัด การเรืองแสงของ ZPP ได้โดยตรง โดยไม่จำเป็นต้องเจาะหรือสกัดออกจากเลือดก่อน ด้วยเครื่องมือที่เรียกว่า Hematofluorometer วิธีทำง่าย โดยหยดเลือดลงบนแผ่นกระจก เติมน้ำยาเพื่อให้เกิด reoxygenation แล้วเครื่องจะทำการวัด heme ซึ่งเป็นสารที่ดูดกลืนแสงช่วงนี้ด้วย ดังนั้น ความเข้มของการเรืองแสง จะแปรตามจำนวน ZPP ที่มีอยู่ต่อหน่วยของฮีโมโกลบิน หรือวัดเป็น ZPP/H ratio การ absorb ZPP fluorescence โดยฮีโมโกลบิน จะมีน้อยมาก ส่วนการรบกวนจากสารอื่นที่มีอยู่ในเลือดทั่ว ๆ ไป ก็ถือว่าน้อยมากเช่นกัน

ปริมาณ ZPP รายงานเป็นไมโครกรัม/ดล. ของ whole blood หรือถ้าจะเปรียบเทียบกับค่าฮีมาโตครีท ก็รายงานเป็น ไมโครกรัม/ดล. ของเม็ดเลือดแดง การมีผลลบล้างเป็นน้อยในตัวอย่าง อาจจะมีสารบางชนิดในพลาสมาซึ่งเรืองแสงได้ ดังนั้นค่าที่ได้จะสูงขึ้นเล็กน้อย อาจใช้วิธีการล้างเม็ดเลือดแดงก่อนทำการทดสอบ แต่ก็ไม่จำเป็นนัก การมีเม็ดเลือดแดงแตกปน หรือมีบิลิรูบิน หรือ riboflavin สูง จะทำให้เกิดค่าสูงเกินความเป็นจริง และในทางตรงข้าม เลือดซึ่งได้รับออกซิเจนไม่เต็มที่ ก็จะทำให้ค่าต่ำกว่าที่เป็นจริง ในเครื่องมือระบบนี้ มีน้ำยาที่เติมในตัวอย่างเลือด ซึ่งเป็นตัวให้ออกซิเจนเต็มที่แก่เลือดโดยเร็วก่อนทำการทดสอบ

ZPP/H ratio จะสัมพันธ์กันดีกับระดับ ferritin ในซีรัม, transferrin saturation, hemoglobin, MCV และ Red cell distribution width (RDW) และการตรวจวัดนี้ จะทำให้พบผิดปกติของการพร่องเหล็กได้มากขึ้นกว่าการตรวจแบบเดิมถึง 2 เท่าและเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการใช้สารละลายกรดสกัดเอา

total non-heme protoporphyrin และการหาฮีโมโกลบินสำหรับฮีโมโกลบิน จะได้อัตราสัมพันธ์ของความสัมพันธ์ = 0.76 ซึ่งไม่ด้อยดันทัก เนื่องจากทั้งสองวิธีวัดสารคนละตัวกัน

ข้อดีของการวัด ZPP/H ratio โดย ProtoFluor คือราคาถูก และทำได้รวดเร็วกว่าการหา ferritin หรือ transferrin saturation นอกจากนี้ยังสามารถบอกภาวะตะกั่วเป็นพิษได้ดีกว่า เนื่องจากการวัดตะกั่วโดยตรงจะมีการรบกวนจากสารตะกั่วภายนอกได้

วิธีการทำ การวัด erythrocyte porphyrin ทำได้ 2 ทาง คือ การวัดทั้ง Zn chelate และ Free protoporphyrin หรือการวัดตัวใดตัวหนึ่ง

1. การวัดทั้ง ZPP และ FP โดยทั่วไปใช้การสกัดเอา porphyrin ออกจากเลือดโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีกรดด้วยเล็กน้อย เช่น กรดอะซิติกในเอธิลอะซิเตท ซึ่งจะตกตะกอนโปรตีนไปด้วยเหลือแต่ porphyrin อยู่ในสารละลาย แล้วจึงนำมาหาปริมาณโดยการวัดการเรืองแสงด้วยเครื่อง Fluorometer ใช้ extinction wavelength 405-425 นาโนเมตร และ emission filter 590-600 นาโนเมตร รายงาน protoporphyrin เป็นไมโครกรัม/ดล. ของ whole blood หรือ ไมโครกรัม/ดล. ของเม็ดเลือดแดง หรือไมโครกรัม/กรัม ฮีโมโกลบิน

2. การวัด ZPP ทำได้โดยตรงโดยไม่ต้องสกัดออกจากเลือดก่อน โดยใช้ Hematofluorometer (Aviv Biomedical) ซึ่งออกแบบให้มีลักษณะเฉพาะเรียกว่า "Front surface illumination" แต่เนื่องจากแม้ว่า protoporphyrin และ Zn-chelate จะเรืองแสง แต่ก็ยังมีการดูดกลืนแสง (quenching) ได้

จากฮีโมโกลบิน ดังนั้น เครื่องมือนี้จึงต้อง calibrate โดยใช้น้ำฮีโมโกลบินที่ทราบปริมาณแน่นอน คือ 11.3 กรัม/ดล. เพื่อปรับค่าการดูดกลืนแสงเป็นระบบ Internal standard และใช้คอมพิวเตอร์ควบคุมเพื่อให้งานรวดเร็วขึ้น

วิธีทำ คัดเลือด 10 ไมโครลิตรหยดลงบนกระจกบางๆ แล้ววางในที่มืดอย่างของเครื่อง ถ้าเป็นเลือด ที่เจาะแล้วทำทันที ก็สามารถทำได้เลย แต่ถ้าเป็นเลือดที่เก็บแบบทั่วไปโดยใส่สารกันเลือดแข็ง ก็ควรจะต้อง reoxygenate ก่อน อาจทำโดยผ่าน compressed room air ลงไปบนผิวเลือด (Aeration) ประมาณ 20 วินาที ก่อนส่งผ่านเข้าเครื่อง หรือใช้น้ำยาเฉพาะ เช่น ProtoFluor reagent จากนั้นภายใน 5 วินาที เครื่องจะอ่าน ZPP ดอกรัมของฮีโมโกลบินออกมา และเนื่องจากเครื่องได้รับการปรับไว้โดยใช้น้ำฮีโมโกลบิน 11.3 กรัม/ดล. ดังนั้น ค่าที่ได้จะต้อง แก้ไข ดังนี้

$$ZPP \text{ corrected} = \frac{ZPP \text{ จากเครื่อง} \times 11.3}{\text{Sample Hb}}$$

ความเที่ยง (Precision) ของเครื่องดีมาก มีค่า within-run precision = $\pm 5\%$ และ day to day precision = $\pm 5\%$

วิธีการ reoxygenate ทั้ง 2 วิธี ให้ค่าต่างกัน เนื่องจากวิธีใช้ ProtoFluor จะ reoxygenate ได้มากกว่า ส่วนวิธี aeration อาจจะทำให้เกิด reoxygenate ได้ไม่เต็มที่ ทำให้ค่าต่ำกว่า ดังนี้

	Aeration	ProtoFluor
จำนวน	441	260
Abnormal detected	73	90
% Abnormal	17 %	35 %

การเก็บรักษาดตัวอย่างเลือด EDTA blood สามารถเก็บได้ 4 ชั่วโมง เก็บได้นานอย่างน้อย 35 วัน โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า erythrocyte porphyrin ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในด้านการศึกษาทางระบาดวิทยาอย่างมาก และสามารถส่งตัวอย่างไปตรวจในที่ห่างไกล โดยไม่ต้องเก็บรักษาดตัวอย่างด้วยวิธียุ่งยากอื่น

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง iron parameters ต่างๆ

ภาวะ เหล็ก	Ferritin	ZPP/Heme	Transferrin saturation	Hb,Hct
Iron repletion	Normal	<80*	Normal	Normal
Iron depletion	↓	↑	→	→
Iron deficient erythropoiesis	↓↓	↑↑	↓	↓
Iron deficiency anemia	↓↓↓	↑↑↑	↓↓	↓↓

ค่าปกติของ ZPP/H มีไม่เกิน 80 ถ้ามากกว่านี้ แสดงถึงว่ามีภาวะพร่องเหล็ก

เนื่องจากการทดสอบ ZPP/H ทำได้ง่าย ราคาถูก และเครื่องมือไม่ยุ่งยากนัก จึงน่าที่จะมีการนำวิธีการนี้เข้ามาใช้ เป็นการทดสอบกรองงำสำหรับการตรวจภาวะเหล็กในร่างกาย(ตารางที่ 1) และติดตามผลการรักษาได้ ผลการตรวจจะช่วยให้ประโยชน์ทางคลินิก มากกว่าค่าฮีมาโตครีท และสามารถหลีกเลี่ยงจากหลอด capillary ได้เช่นกันทำได้ เนื่องจากใช้ปริมาณเลือดน้อยมาก ไม่ต้องมีวิธีเก็บตัวอย่างแบบพิเศษอื่น นอกจากนี้ยังสามารถประยุกต์ใช้กับตัวอย่างเลือดในงานธนาคารเลือด เช่นใน ผู้บริจาคโลหิต การตรวจทางแพทยอื่น ๆ หรือในเด็ก ซึ่งต้องการทราบภาวะเหล็กหรือภาวะเป็นพิษเนื่องจากตะกั่วได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Rettmer RL, Labbe RF. Zinc protoporphyrin/Heme ratio : Evaluation of the ProtoFluor™ system. Poster Presentation. AACC & CSCC. July 17, 1986.
2. Peter F, Growcock G, Strunc G. Fluorometric determination of erythrocyte protoporphyrin in blood, a comparison between direct (hematofluorometric) and indirect (extraction) methods. Clin Chem 1978; 24: 1515-1517.
3. Labbe RF, Finch CA, Smith NJ, et al. Erythrocyte protoporphyrin/heme ratio in the assessment of iron status. Clin Chem 1979; 25: 87-92.
4. Lamola AA, Elsinger J, Blumberg

WE. Erythrocyte protoporphyrin/heme ratio by hematofluorometry. Clin Chem 1980; 26: 677-678.

5. Yip R, Schwartz S, Deinard AS. Screening for iron deficiency with the erythrocyte protoporphyrin test. Peds 1983; 72: 214-219.
6. Trundle DS. Erythrocyte zinc protoporphyrin. CCN 1984; 10: 8-10.
7. Rettmer RL, Fernandez-Cano P, Sayers ML, et al. The zinc protoporphyrin/heme ratio in laboratory diagnosis. Clin Chem 1985; 31: 1026.
8. Trundl DS. Erythrocyte zinc protoporphyrin. Analyte 1984.
9. Varley H, Gowenlock AH, Bell M. In Practical Clinical Biochemistry. 5th ed, 1980, William Heinemann Medical Books Ltd, London, pp 952-967.
10. White JM, Selhi HS. Lead and red cell. Br J Haematol 1975; 30: 133.
11. Galan P, Mekki N, Hercberg S. Effect of sample storage on the assay of erythrocyte protoporphyrin by the hematofluorometer method. Acta Haemat 1987; 78: 57-58.

ประสิทธิ์ ชะวรัตน์, ภา.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)
ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่