



รายงานโครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย และการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

โดย รองศาสตราจารย์ ดร. กนกวรรณ แสงไชยสุริยา และคณะ

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ตุลาคม 2553

รายงานโครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

สถานการณ์การตรวจคัดกรองฮาล์สซีเมีย และการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองฮาล์สซีเมีย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

รองศาสตราจารย์ ดร. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา¹

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภักดิ์ แสนไชยสุริยา²

รองศาสตราจารย์ ดร. สุพรรณ พู่เจริญ¹

รองศาสตราจารย์ กุลนภา พู่เจริญ¹

รองศาสตราจารย์ ดร.ณัฐยา แซ่ฮึง¹

¹คณะเทคนิคการแพทย์ ²คณะสาธารณสุขศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยเรื่อง สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย เป็นโครงการวิจัยที่ผู้วิจัยได้แนวคิดจากประสบการณ์การทำงานในศูนย์การตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและพบปัญหาของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในระดับปฏิบัติ จึงมีแนวคิดที่จะสำรวจสถานการณ์ปัญหา รวมทั้งพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย เพื่อตอบสนองแผนงานควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของประเทศให้ดำเนินไปอย่างมีประสิทธิภาพ ผลจากการดำเนินงาน นอกจากได้ประกาศเกียรติคุณรับรองคุณภาพการตรวจคัดกรองและพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียให้กับโรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการแล้ว ยังได้เผยแพร่ข้อมูลสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือให้กับโรงพยาบาลชุมชนอื่น ๆ ที่ไม่อยู่ภายใต้โครงการ ก่อให้เกิดความตื่นตัวและตระหนักถึงความสำคัญของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย เป็นประโยชน์โดยตรงต่อประชาชนผู้รับบริการและวงการสาธารณสุข รวมทั้งเศรษฐกิจและสังคมของประเทศโดยอ้อม นอกจากนี้ ยังได้ทราบข้อมูลสถานการณ์ภาวะเลือดจาง และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งนำไปสู่การให้คำปรึกษาและดูแลสภาวะสุขภาพหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างเหมาะสมต่อไป

ความสำเร็จของการวิจัยนี้ เกิดจากการสนับสนุนทุนวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และความอนุเคราะห์ด้านสถานที่ วัสดุและครุภัณฑ์ สำหรับการทําวิจัยจากคณะเทคนิคการแพทยมหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้ ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการหัวหน้าห้องปฏิบัติการ นักเทคนิคการแพทย์และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ บุคลากรที่เกี่ยวข้อง โรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการ รวมทั้งผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการดำเนินการวิจัยเป็นอย่างดี ขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา (สกอ.) และศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ ที่สนับสนุนทุนการศึกษาสำหรับนักศึกษาปริญญาเอกและโท ภายใต้โครงการวิจัยนี้

อนึ่ง จากผลการศึกษาครั้งนี้ร่วมกับผลการศึกษาวิจัยที่ได้สะสมอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้วิจัยมีโอกาสขยายความร่วมมือกับประเทศเพื่อนบ้าน ได้แก่ สาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาว และประเทศเวียดนาม โดยการสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาโทและปริญญาเอกของนักศึกษาประเทศดังกล่าว ซึ่งนำไปสู่การสร้างเครือข่ายความร่วมมือควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียในประเทศอนุภูมิภาคลุ่มน้ำโขงต่อไป

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
สารบัญ	ii
สารบัญตาราง	iv
สารบัญรูป	v
บทคัดย่อ	vi
Abstract	vii
Executive summary	viii
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	x
บทที่ 1 บทนำ	1
– ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	2
– วัตถุประสงค์ของโครงการ	3
– ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและเอกสารอ้างอิง	3
– ขอบเขตของการวิจัย	5
– ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 ระเบียบวิธีวิจัย	6
– การประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	7
– การพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในพื้นที่	8
– การวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	9
– การประเมินสถานการณ์ปัญหาภาวะเลือดจางและภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์	9
– ความสัมพันธ์ระหว่างเงินธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและผลของภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและเงิน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	9
บทที่ 3 ผลการศึกษา	10
– สถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพของบุคลากรในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	11
– การพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพและการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	18
– ค่าใช้จ่ายต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	22
– แนวทางอย่างง่ายสำหรับลดค่าใช้จ่ายส่งตรวจยืนยันเพื่อค้นหาความเสี่ยงในพื้นที่ที่มีความชุกของฮีโมโกลบินอีสูง	26
– ความชุกภาวะเลือดจาง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก	31
บทที่ 4 วิจัยและสรุปผลการศึกษา	39

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
เอกสารอ้างอิง	44
ผลผลิตและผลลัพธ์ที่ได้จากโครงการ	47
ภาคผนวก	49
ก. Reprint ผลงานวิจัย	50
ข. Manuscript	71
ค. เอกสารการเผยแพร่ผลงานในที่ประชุมวิชาการ	87
ง. สื่อโปสเตอร์วิธีการมาตรฐานการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	94
จ. กิจกรรมที่เกี่ยวข้องในโครงการ	97
ฉ. เกียรติบัตรรับรองประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย	101

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	ข้อมูลทั่วไปของโรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการ
ตารางที่ 2	สัดส่วนและความถี่ของเงินธาลัสซีเมียที่ตรวจพบในตัวอย่างผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
ตารางที่ 3	อัตราการตรวจพบผลบวก อัตราผลลบปลอม และผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน 11 แห่ง
ตารางที่ 4	ความไว ความจำเพาะ อัตราผลลบปลอมและอัตราผลบวกปลอมของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง ก่อนและหลังการจัดอบรม
ตารางที่ 5	ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยผู้คัดเลือกตัวอย่างและผู้ปฏิบัติงานประจำ จำแนกตามชนิดฮีโมโกลบินและผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย
ตารางที่ 6	ความสอดคล้องของผลการทดสอบ OF test และ DCIP-test โดยผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน
ตารางที่ 7	ผลการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ทำการทดสอบ 3 คน
ตารางที่ 8	ผลการดำเนินงานค้นหาคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน จำแนกตามปีงบประมาณ
ตารางที่ 9	รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและผลการประเมินความเสี่ยงในคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก โรงพยาบาลพระยีน
ตารางที่ 10	อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะขาดเหล็ก ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และธาลัสซีเมียในผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
ตารางที่ 11	ชนิดของธาลัสซีเมียที่พบในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH ที่เป็นบวกและลบ
ตารางที่ 12	สัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมีย ภาวะขาดเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็กในกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH เป็นบวกและลบ
ตารางที่ 13	สัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมีย ภาวะขาดเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็กในกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย OF เป็นบวกและลบ

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 1	อัตราการตรวจพบธาลัสซีเมียจำแนกตามพื้นที่	15
รูปที่ 2	ขั้นตอนและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรส เสี่ยง โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลพระยีน ระหว่าง ปีงบประมาณ 2549-2551	25
รูปที่ 3	ค่า MCV และ MCH ในตัวอย่างเลือดผู้ที่ไม่ใช่พาหะ α -thal 1, β -thal และ Hb E และผู้ที่เป็นพาหะ α -thal 1 และ β -thal	27
รูปที่ 4	ค่า MCV และ MCH ในตัวอย่างเลือดผู้ที่เป็นพาหะ Hb E ที่ไม่มีจีน α -thal 1 และ พาหะ Hb E ที่มีจีน α -thal 1 ร่วม	28
รูปที่ 5	แนวทางการคัดคู่สมรสที่มีโอกาสมีลูกเป็น homozygous Hb E ออกจากการส่งตรวจ ยืนยันต่อ	29
รูปที่ 6	ผลการทดสอบแนวทางการคัดคู่สมรสที่มีโอกาสมีลูกเป็น homozygous Hb E ออก จากการส่งตรวจยืนยันต่อ ในคู่สมรสที่มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียใน โรงพยาบาลชุมชน จำนวน 51 คู่	30
รูปที่ 7	อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง จำแนกตามพื้นที่	33
รูปที่ 8	อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และธาลัสซีเมีย ใน โรงพยาบาลชุมชน 6 แห่ง	34
รูปที่ 9	ความสัมพันธ์ระหว่างจีนธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซี เมียด้วย MCV และ MCH	35
รูปที่ 10	กิจกรรมตรวจเยี่ยมและอบรมเชิงปฏิบัติการในพื้นที่	98
รูปที่ 11	กิจกรรมเจรจาความร่วมมือและเยี่ยมชมห้องปฏิบัติการโรงพยาบาล 3 แห่ง ในนคร หลวงเวียงจันทน์ สปป.ลาว	99
รูปที่ 12	กิจกรรมเจรจาความร่วมมือกับ Hue Regional Hematology and Blood Transfusion Center, Hue College of Medicine and Pharmacy ประเทศเวียดนาม	100

บทคัดย่อ

โครงการ สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

นักวิจัย กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ภัทระ แสนไชยสุริยา, สุพรรณ พุเจริญ, กุลนภา พุเจริญ, ญัฐยา แซ่อึ้ง

ระยะเวลา 3 มีนาคม 2551 - 2 มีนาคม 2553

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

วิธีการศึกษา รวบรวมตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์พร้อมผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียจากโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 11 แห่ง มาตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐาน และประเมินประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนแต่ละแห่ง จากค่าความไว ความจำเพาะ อัตราผลลบปลอมและผลบวกปลอม ต่อการค้นหาพาหะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E

ผลการศึกษา โรงพยาบาลชุมชน 8 ใน 11 แห่งมีประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ มีค่าความไว ในช่วงร้อยละ 91.7-98.1 และความจำเพาะในช่วงร้อยละ 69.8-91.7% ส่วนอีก 3 แห่ง มีประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองที่ต่ำกว่าเกณฑ์ โดยมีค่าความไวในช่วงร้อยละ 39.1-82.0 ซึ่งทั้งสามแห่งได้รับการพัฒนาประสิทธิภาพโดยการจัดอบรมเชิงปฏิบัติการในพื้นที่ ร่วมกับสนับสนุนสื่อผังการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย จากการประเมินประสิทธิภาพหลังการอบรม พบว่า ทั้งสามแห่งมีประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ มีค่าความไวมากกว่าร้อยละ 90

บทสรุป ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ในภาพรวมถือได้ว่ามีประสิทธิภาพในเกณฑ์ดี แต่ยังมีส่วนหนึ่งที่มีผลลบปลอมสูง ดังนั้นควรจัดตั้งระบบการควบคุมคุณภาพและการทดสอบความชำนาญ เพื่อกำกับติดตามผลการตรวจคัดกรองให้มีประสิทธิภาพอย่างสม่ำเสมอ

คำสำคัญ การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย การทดสอบ OF การทดสอบ DCIP

ABSTRACT

Project title *Situation and efficiency improvement of thalassemia screening in northeastern Thailand*

Investigators Kanokwan Sanchaisuriya, Pattara Sanchaisuriya, Supan Fucharoen, Goonnapa Fucharoen, Nattaya Sae-ung

Time frame 3 March 2008 – 2 March 2010

Objective: To examine the operation and accuracy of thalassaemia screening performed at community hospitals in northeastern Thailand.

Methods: Blood samples derived from pregnant women attending antenatal care (ANC) at 11 community hospitals of northeast Thailand together with screening results were sent to the reference center for further determinations of thalassemia and hemoglobinopathies using standard methods. Sensitivity and specificity as well as false positive and false negative rates were calculated to assess the effectiveness thalassemia screening for detection of α^0 -thalassemia, β -thalassemia and hemoglobin E carriers.

Results: The sensitivity and specificity of 8 out of 11 hospitals had acceptable performance with sensitivity ranged from 91.7–98.1% and specificity ranged from 69.8–91.7%. Three hospitals performed OF/DCIP poorly with the sensitivity ranged from 39.1 to 82.0%. After convening the training program, the 3 hospitals substantially improved their performance with sensitivity higher than 90%.

Conclusion: Although screening results for thalassaemia in majority of community hospitals are well acceptable. However, due to a high false negative rate in some hospitals further improvement would be of great benefit. Proficiency testing and regular training programs are needed to monitor regularly the screening performance.

Key words: Thalassaemia screening, OF-test, DCIP-test

EXECUTIVE SUMMARY

โครงการวิจัยนี้ ได้สำรวจสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนรวมทั้งประเมินอัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และผลของภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและเงิน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ในปีงบประมาณ 2553 โดยคาดหวังว่าได้ทราบข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนของประเทศ รวมทั้งพัฒนาแนวทางการให้คำปรึกษาและดูแลภาวะสุขภาพหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างเหมาะสม โดยการประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย แบ่งการดำเนินงานออกเป็น 3 ระยะ คือ ระยะที่ 1 การประเมินสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ระยะที่ 2 การวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาและการดำเนินการแก้ไข และระยะที่ 3 การประเมินประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียหลังการแก้ไขปัญหา และการประเมินสถานการณ์ปัญหาของภาวะเลือดจาง ดำเนินการในโรงพยาบาลกลุ่มเป้าหมาย 11 แห่ง ภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์และความสัมพันธ์ระหว่างเงินธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและผลของภาวะ

เลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและเงิน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ดำเนินการในโรงพยาบาล 6 แห่ง ส่วนการพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในพื้นที่ และการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรอง ดำเนินการในโรงพยาบาลอย่างละ 1 แห่ง และ ซึ่งสามารถสรุปผลการศึกษาในแต่ละส่วนได้ดังนี้

1. สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

ในภาพรวมโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมโครงการมีประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองอยู่ในเกณฑ์ดี แต่การพบผลลบปลอมในอัตราที่สูงในบางแห่ง แสดงให้เห็นปัญหาการตรวจคัดกรองในระดับปฏิบัติจริงที่ควรได้รับการแก้ไข โดยมีข้อเสนอแนะสำหรับหน่วยงานและผู้เกี่ยวข้องในแต่ละระดับ ดังนี้

โรงพยาบาลชุมชน

- ควรมีการประเมินความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรอง โดยการประเมินอย่างคร่าวๆ ในเบื้องต้น สามารถประเมินจากตัวชี้วัด ดังนี้
 - อัตราการตรวจพบผลบวกของการตรวจคัดกรอง หากพบว่าม้อัตราการตรวจผลคัดกรองบวกค่อนข้างต่ำ แสดงว่าอาจมีผลลบปลอมของการทดสอบ
 - อัตราการพบผลบวกปลอมหรือผลลบปลอมในตัวอย่างที่ส่งตรวจยืนยันที่โรงพยาบาล จังหวัดหรือศูนย์การตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียที่เป็นแม่ข่าย ซึ่งสามารถประเมินผลที่ผิดพลาดของการทดสอบ DCIP ได้
- ควรมีระบบควบคุมคุณภาพการทดสอบภายในห้องปฏิบัติการ โดยจัดหาตัวอย่างควบคุมให้ผู้ปฏิบัติทำการทดสอบควบคู่กับตัวอย่างผู้มารับบริการ รวมทั้งการสร้างกราฟแสดงอัตราการตรวจพบผลบวกรายเดือนหรือรายสัปดาห์
- ผู้ปฏิบัติงานควรได้รับการอบรมเพื่อพัฒนาทักษะการตรวจคัดกรองก่อนลงมือปฏิบัติ และควรมีการจัดอบรมฟื้นฟูและทบทวนความรู้การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียให้เป็นปัจจุบันอย่างสม่ำเสมอ

ศูนย์การตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย

- ดำเนินการจัดตั้งระบบประเมินคุณภาพหรือทดสอบความชำนาญให้กับโรงพยาบาลชุมชนที่เป็นเครือข่าย

นักวิชาการ/นักวิจัย

- ปรับปรุงและพัฒนาการทดสอบ หรือพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพการทดสอบให้กับผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่
- พัฒนาผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพสำหรับการทดสอบกรอง

2. อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ และผลของภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและจีน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

- อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ในแต่ละพื้นที่ซึ่งมีความแตกต่างกัน จากการประเมินภาวะเลือดจาง โดยใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลก ($Hb < 11$ g/dl สำหรับหญิงตั้งครรภ์ และ $Hb < 13$ g/dl สำหรับเพศชาย) พบภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ ร้อยละ 27.7 (320/1,154) ในเพศชายร้อยละ 12.0 (19/158) พบภาวะขาดธาตุเหล็ก (ferritin < 20 ng/ml) ในหญิงตั้งครรภ์ ร้อยละ 27.5 (138/502) และพบภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก (ferritin < 20 ng/ml & $Hb < 11.0$ g/dl) ร้อยละ 11.6 (58/502) โดยในเพศชายไม่พบภาวะขาดธาตุเหล็กเลย โดยในพื้นที่ที่เป็นเขตเมือง สาเหตุหลักของภาวะเลือดจางอธิบายได้ด้วยจีนธาลัสซีเมีย ส่วนในพื้นที่ที่มีประชากรที่มีเศรษฐกิจไม่ตึ้นักภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กยังเป็นปัญหาที่ควรกำหนดมาตรการส่งเสริมสุขภาพและป้องกันในเชิงรุก นอกเหนือจากการให้เหล็กเสริมในหญิงตั้งครรภ์
- จากการประเมินผลโดยการเปรียบเทียบสัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมียชนิดต่าง ๆ รวมทั้งภาวะขาดธาตุเหล็กและภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกและลบ พบว่า ภาวะขาดธาตุเหล็ก ภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก และพาหะ α -thalassemia 2 ไม่ใช่สาเหตุหลักของการเกิดผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย แต่การเป็นพาหะธาลัสซีเมียร่วมกับภาวะขาดธาตุเหล็กซึ่งพบในกลุ่มบวกได้สูงกว่ากลุ่มลบอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าในการให้คำแนะนำการดูแลภาวะสุขภาพระหว่างการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ให้ผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองควรคำนึงถึงการมีสองภาวะร่วมกันด้วย

เนื่องจากบริบทของการวิจัยนี้เป็นการพัฒนางานประจำที่เป็นงานบริการทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนาคุณภาพการให้บริการที่เป็นผลโดยตรงต่อผู้รับบริการ อีกทั้งแนวทางการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียที่ดำเนินการในประเทศไทยเป็นรูปแบบเฉพาะที่ยังไม่แพร่หลายไปยังต่างประเทศ ผลผลิตการวิจัยในเบื้องต้น จึงเป็นบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับชาติ และการนำเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการระดับชาติ เพื่อเป็นการเผยแพร่ให้ผู้ที่เกี่ยวข้องได้ตระหนักถึงปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย เพื่อนำไปสู่การพัฒนางานตามเป้าหมาย ซึ่งเป็นประโยชน์โดยตรงต่อชุมชนและประชาชนคนไทยอย่างแท้จริง อนึ่ง นอกจากผลผลิตที่เป็นบทความวิจัยที่ตีพิมพ์แล้ว ยังได้จัดอบรมและจัดทำเอกสารเผยแพร่วิธีการมาตรฐานสำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ให้กับสถานบริการด้านสุขภาพในประเทศ และประเทศเพื่อนบ้าน คือ ประเทศลาว รวมทั้งได้เตรียมการเผยแพร่ผลงานวิจัยสู่นานาชาติ เพื่อเป็นแลกเปลี่ยนเรียนรู้สู่ประชาคมโลก โดยเฉพาะประเทศในภูมิภาคอาเซียนที่มีบริบทใกล้เคียงกันและประชาชนมีการเดินทางไปมาหาสู่กันอย่างใกล้ชิดมากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การสร้างเครือข่ายความร่วมมือควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียในประเทศอนุภูมิภาคลุ่มน้ำโขงและประเทศอื่นๆ ในภูมิภาคอาเซียนต่อไป

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

α	Alpha
β	Beta
DCIP	Dichlorophenol indophenol
fl	Femtolitre
FN	False negative
FP	False positive
Hb	Hemoglobin
Hb CS	Hemoglobin Constant Spring
Hb Ps	Hemoglobin Pakse'
ID	Iron deficiency
IDA	Iron deficiency anemia
kb	Kilobase
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCV	Mean corpuscular volume
ml	Millilitre
NE	Northeastern
ng	Nanogram
OF	Osmotic fragility
PCR	Polymerase chain reaction
pg	Picogram
SEA	Southeast Asian
thal	Thalassemia

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ธาลัสซีเมียเป็นโรคเลือดจางกรรมพันธุ์ที่มีอุบัติการณ์สูงในประเทศไทย โดยร้อยละ 20-30 ของประชากรมีจีนแฝงธาลัสซีเมียอยู่ จากการศึกษาพบว่ามีความหลากหลายทางพันธุกรรมค่อนข้างมาก จากการประมาณการ พบว่าในประเทศไทยสามารถพบโรคธาลัสซีเมียได้มากกว่า 60 ชนิด แต่ละชนิดอาจมีอาการแสดงทางคลินิกที่มีความรุนแรงแตกต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของจีนผิดปกติที่ได้รับการถ่ายทอดมา โดยชนิดที่มีอาการรุนแรงมากที่สุดคือ โรค Hb Bart's hydrops fetalis ผู้ที่เป็นโรคนี้อาจเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์หรือหลังคลอดไม่นานนัก เกิดจากการได้รับการถ่ายทอดจีนอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 มาจากทั้งพ่อและแม่ (homozygous α -thalassemia 1) ส่วนชนิดที่มีอาการแสดงทางคลินิกรุนแรงรองลงมาคือ โรคธาลัสซีเมีย ชนิดที่เรียกว่า homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia/Hb E ผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียสองชนิดนี้ส่วนใหญ่จะมีอาการซีดเนื่องจากมีเม็ดเลือดแดงแตก มีตับและม้ามโตมาก มีลักษณะรูปร่างหน้าตาที่เปลี่ยนแปลงไป มีการเจริญเติบโตช้า ต้องได้รับการรักษาโดยการถ่ายเลือด ในรายที่รุนแรงมากและได้รับเลือดเป็นประจำต้องรักษาโดยการให้ยาขับธาตุเหล็กซึ่งเสียค่าใช้จ่ายสูง นับเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญ รวมทั้งเป็นปัญหาทางด้านเศรษฐกิจและสังคมทั้งต่อตัวผู้ป่วยและของประเทศ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงได้กำหนดเป็นนโยบายให้มีการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียขึ้น โดยกำหนดให้โรคธาลัสซีเมียทั้งสามชนิดที่กล่าวมาเป็นโรคเป้าหมายที่ต้องควบคุมและป้องกัน (1, 2)

แนวทางการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียแนวทางหนึ่ง คือ การค้นหาพาหะธาลัสซีเมียในกลุ่มประชากรทั่วไป โดยการตรวจเลือดด้วยวิธีการทางห้องปฏิบัติการ แบ่งออกได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่ การตรวจคัดกรอง การตรวจวินิจฉัยหามือถือและโรคธาลัสซีเมีย และการตรวจวินิจฉัยหามือถือและโรคธาลัสซีเมีย โดยกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดให้สถานบริการสาธารณสุขทุกระดับทุกแห่งจัดระบบบริการส่งเสริม ป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมียอย่างมีคุณภาพและได้มาตรฐาน โดยในทางปฏิบัติสถานบริการสาธารณสุขที่ทำหน้าที่ตรวจคัดกรอง คือ โรงพยาบาลชุมชน ซึ่งทำการตรวจคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกทุกราย โดยกำหนดแนวปฏิบัติให้สถานบริการตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP หรือ MCV/DCIP และหากพบผลที่ผิดปกติก็ส่งเลือดต่อไปยังหน่วยงานที่เป็นแม่ข่าย (โรงพยาบาลจังหวัด ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือศูนย์ส่งเสริมสุขภาพ) เพื่อทำการตรวจยืนยันโดยการตรวจวินิจฉัยหามือถือและโรคธาลัสซีเมียและตรวจวินิจฉัยหามือถือและโรคธาลัสซีเมีย เพื่อวิเคราะห์ว่าเป็นคู่สมรสเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายชนิดใดชนิดหนึ่งในสามชนิดหรือไม่ต่อไป ในรายที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นลบถือว่าไม่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้งสามชนิดก็ให้การดูแลครรภ์ตามปกติ (3) อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติแนวทางการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทยก็มีความหลากหลาย กล่าวคือนอกจากการตรวจคัดกรองด้วยแนวทางใดแนวทางหนึ่งใน 2 แนวทางแล้ว ยังพบว่าการตรวจคัดกรองด้วยแนวทางอื่นๆ เช่น การตรวจคัดกรองโดยใช้ OF เพียงอย่างเดียว การตรวจคัดกรองโดยใช้ทั้ง OF/MCV และ DCIP ด้วย เป็นต้น แม้ว่าการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียได้มีการดำเนินการกันมาเป็นเวลากว่า 10 ปีแล้ว แต่ยังไม่เคยมีการประเมินประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการคัดกรองธาลัสซีเมียในระดับปฏิบัติจริงมาก่อน จากแนวปฏิบัติของแผนการดำเนินงานควบคุม และป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียดังกล่าวที่ให้คัดกรองเอาหญิงตั้งครรภ์ที่ให้ผลการคัดกรองเป็นลบออก และคัดกรองเฉพาะรายที่ให้ผลการคัดกรองเป็นบวกไปตรวจยืนยันต่อ การตรวจคัดกรองจึงเป็นด่านแรกที่มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ผลการตรวจคัดกรองไม่ควรผิดพลาดและมีอัตราผลบวกปลอมที่สูงมากนัก ในกรณีที่พบผลบวกปลอมอาจส่งผลให้มีทารกเกิดใหม่เป็นโรค ทำให้แผนการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ในกรณีที่พบผลบวกปลอมก็เป็นการเพิ่มภาระงานแก่ผู้ปฏิบัติงานและค่าใช้จ่ายในการตรวจยืนยัน เป็นการสูญเสียทางด้านงบประมาณซึ่งส่งผลต่อเศรษฐกิจโดยรวมของประเทศ ดังนั้นจึงควรมีการประเมินสถานการณ์ความถูกต้องของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของประเทศอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์ปัญหาที่ส่งผลให้เกิดความผิดพลาดในการตรวจคัดกรอง รวมทั้งพัฒนาประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองในแต่ละพื้นที่ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากภาค

ตะวันออกเฉียงเหนือเป็นพื้นที่ที่มีความหลากหลายของชนิดของธาลัสซีเมียค่อนข้างสูง ในการวิจัยครั้งนี้ จึงต้องการสำรวจสถานการณ์ปัญหาและพัฒนาประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาค ตะวันออกเฉียงเหนือ โดยให้ครอบคลุมพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน ตอนกลาง และตอนล่าง รวมทั้ง วิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรอง เพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้บริหารที่เป็นผู้ กำหนดนโยบายเห็นปัญหาการปฏิบัติงานจริงในพื้นที่ เป็นข้อมูลแก่นักวิจัยผู้พัฒนาการทดสอบทาง ห้องปฏิบัติการได้นำไปใช้พัฒนาการทดสอบให้สอดคล้องและเหมาะสมกับการปฏิบัติงานจริง และเป็นข้อมูล กระตุ้นให้ผู้ปฏิบัติงานมีความตื่นตัวที่จะพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองของตนเองให้มีความถูกต้อง แม่นยำ และสามารถนำไปเป็นแนวทางในการประเมินและพัฒนาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภูมิภาคอื่น ๆ ต่อไป

นอกจากนี้ การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียนั้นดำเนินการในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่มีความ ชุกของภาวะเลือดจางสูง และเชื่อกันว่ามีสาเหตุหลักจากการขาดธาตุเหล็ก การพิจารณาผลกระทบภาวะเลือด จางและภาวะขาดธาตุเหล็กต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย อาจนำไปใช้ประกอบการพิจารณาหาแนวทางการ ตรวจคัดกรอง ดูแล และให้คำแนะนำหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างเหมาะสม

2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

2.1. วัตถุประสงค์หลัก

- 2.1.1. เพื่อประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย
- 2.1.2. เพื่อพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในพื้นที่
- 2.1.3. เพื่อวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

2.2. วัตถุประสงค์รอง

- 2.2.1. เพื่อประเมินสถานการณ์ความชุกภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ในแต่ละพื้นที่
- 2.2.2. เพื่อประเมินสถานการณ์ความชุกภาวะขาดธาตุเหล็กและภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็กใน หญิงตั้งครรภ์แต่ละพื้นที่

3. ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Literature review) และเอกสารอ้างอิง

โดยทั่วไป การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศแถบยุโรปและเมดิเตอร์เรเนียน ซึ่งเป็นประเทศที่มี ความพร้อมด้านเศรษฐกิจ และมีอุบัติการณ์ของโรค β -thalassemia major สูง นิยมใช้ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (MCV < 80 fl หรือ MCH < 27 pg) (4, 5) ซึ่งตรวจวัดได้จากเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ ในการ ค้นหาพาหะ β -thalassemia แต่ประเทศกำลังพัฒนา นิยมใช้การทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดงโดยใช้ น้ำเกลือที่มีความเข้มข้นต่ำ เรียกว่า one tube osmotic fragility test (OF-test) (6) แทนการใช้ค่าดัชนีเม็ด เลือดแดง ซึ่งสามารถใช้ในการค้นหาพาหะทั้ง α -thalassemia 1 และ β -thalassemia (6-8) อย่างไรก็ตาม สำหรับพื้นที่ที่มีความชุกของฮีโมโกลบินอี (Hb E) สูง พบว่า การใช้ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง หรือ OF-test ไม่ คลอบคลุมพาหะ Hb E จึงแนะนำให้ใช้ควบคู่กับการทดสอบอื่นที่มีความจำเพาะต่อ Hb E คือ การตกตะกอน Hb E ด้วยสารดีซีไอพี (DCIP precipitation test) (9-11) ซึ่งเป็นแนวทางที่ดำเนินการในประเทศไทย โดยมี วัตถุประสงค์เพื่อคัดกรองผู้ที่ไม่ได้เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด คือ พาหะ α -thalassemia 1 พาหะ β -thalassemia และพาหะ Hb E ออกไป และคัดกรองเอาผู้ที่ให้ผลบวกมาตรวจยืนยันด้วยวิธี มาตรฐาน เพื่อค้นหาผู้ที่เป็นพาหะทั้งสามชนิดดังกล่าว ซึ่งได้รับการประเมินประสิทธิภาพโดยกลุ่มวิจัยโรค เลือดจางธาลัสซีเมียหลายกลุ่มในประเทศว่ามีประสิทธิภาพดี โดยมีค่าความไวและความจำเพาะของตรวจคัด

กรองด้วย OF/DCIP อยู่ในช่วงร้อยละ 98-100 และ 67-97 ตามลำดับ (11-14) และมีค่าความไวและความจำเพาะของตรวจคัดกรองด้วย MCV/DCIP ร้อยละ 100 และ 76.2 ตามลำดับ (12)

จากการที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนดนโยบายให้สถานบริการทุกระดับทุกแห่งจัดระบบบริการส่งเสริมป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมียอย่างมีคุณภาพและได้มาตรฐาน และกำหนดแนวทางให้มีการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP หรือ MCV/DCIP ในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ทุกราย (3) จึงส่งผลให้สถานบริการเกือบทุกแห่งจัดตั้งระบบบริการดังกล่าวขึ้น โดยส่วนใหญ่ดำเนินการตามแนวทางที่กระทรวงกำหนด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้จากผู้ปฏิบัติที่มารับคำปรึกษาเกี่ยวกับการตรวจคัดกรอง ทำให้ทราบว่าสถานบริการหลายแห่งที่ใช้แนวทางอื่น อีกทั้งพบว่า หน่วยงานที่ทำหน้าที่ตรวจคัดกรองส่วนใหญ่ไม่เคยประเมินความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรองที่เป็นลบมาก่อนว่า ในรายที่ผลการตรวจคัดกรองเป็นลบนั้นไม่ใช่พาหะที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกันจริง และอีกหลายๆ แห่งก็ไม่เคยประเมินความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรองที่เป็นบวกกับผลการตรวจยืนยัน ในปี พ.ศ. 2549 ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น จึงได้ทำศึกษานำร่องโดยสำรวจสถานการณ์ปัญหาของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง จาก 3 ภูมิภาค คือ ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ โดยให้แต่ละแห่ง ส่งตัวอย่างเลือดพร้อมผลการตรวจคัดกรองที่ได้ทำการตรวจตามระบบปกติของแต่ละโรงพยาบาล และ ศวป. ทำการตรวจยืนยันและประเมินความถูกต้อง พบมีผลการตรวจคัดกรองที่เป็นผลบวกปลอม และผลลบปลอมสูงถึงร้อยละ 29.6 และ 42.9 ตามลำดับ (15) สะท้อนให้เห็นถึงปัญหาของการให้บริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในสถานการณ์จริงที่ควรได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน และเมื่อทำการวิเคราะห์ปัญหาการตรวจคัดกรองที่ผิดพลาด พบว่า เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุและแตกต่างกันไปในสถานบริการแต่ละแห่ง ซึ่งเมื่อได้รับการอบรมเชิงปฏิบัติการและนำความรู้ที่ได้กลับไปแก้ไขปัญหานั้นพบว่า ประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นว่า หากมีการประเมินสถานการณ์และวิเคราะห์ปัญหานั้นนำไปสู่การแก้ไขปัญหาและพัฒนาประสิทธิภาพของการให้บริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของสถานบริการในพื้นที่ได้

วิธีการประเมินประสิทธิภาพการทดสอบทางห้องปฏิบัติการวิธีการหนึ่ง คือ การประเมินโดยใช้ตัวอย่างควบคุมคุณภาพ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในระดับการตรวจกรอนั้นยังไม่มีผลิตภัณฑ์ควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมสำหรับการประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองของสถานบริการในพื้นที่ โครงการวิจัยนี้จึงใช้วิธีการประเมินสถานการณ์ปัญหาจากความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรองของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง โดยให้โรงพยาบาลส่งตัวอย่างเลือดพร้อมผลการตรวจคัดกรองที่ตรวจตามระบบปกติของโรงพยาบาลให้ผู้วิจัยตรวจยืนยันและประเมินความถูกต้องของผลการตรวจ จากนั้นจึงวิเคราะห์หาสาเหตุที่ทำให้ผลการตรวจวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง โดยใช้แบบสอบถามเพื่อประเมินความรู้ความเข้าใจต่อหลักการและการแปลผลการทดสอบรวมทั้งวิธีการปฏิบัติงาน และวิเคราะห์ร่วมกับผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่ เพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองและแก้ไขปัญหาตามแนวทางการตรวจคัดกรองที่กำหนดของแต่ละพื้นที่ และทำการประเมินผลซ้ำอีกครั้งหลังจากการแก้ไขปัญหา ซึ่งเป็นกระบวนการพัฒนาบุคลากรผู้ปฏิบัติงานและพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของสถานบริการในระดับพื้นที่ได้ และผลการศึกษาที่ได้จะเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อแผนงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียของประเทศโดยตรง

จากการที่การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียถูกกำหนดให้ดำเนินการในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการควบคุมและป้องกันการเกิดภาวะเลือดจางที่เชื่อว่าสาเหตุหลักเป็นสาเหตุหลัก และมีการให้เหล็กเสริมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดจาง อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาที่พบว่า หญิงตั้งครรภ์จำนวนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้เหล็กเสริม (16) อีกทั้งจากรายงานการวิจัยของ Sanchaisuriya K. และคณะฯ (17) พบว่า ภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ในพื้นที่ที่มีความชุกของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติสูง น่าจะมีสาเหตุมาจากธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติมากกว่าการขาดเหล็ก และเมื่อศึกษาผลของการมี Hb E ต่อการตอบ

สนองต่อการได้รับเหล็กเสริม พบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่เป็น homozygous Hb E ตอบสนองต่อการได้รับเหล็กเสริม น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีจีนธาลัสซีเมีย (18) จึงน่าจะเป็นคำอธิบายถึงสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการได้เหล็กเสริม ดังนั้น หากได้ทำการสำรวจสถานการณ์ปัญหาภาวะเลือดจางในแต่ละพื้นที่และประเมินผลของการมีจีนธาลัสซีเมียและภาวะขาดธาตุเหล็กอย่างจริงจัง จะทำให้ได้หลักฐานสำคัญนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงความเชื่อเดิมที่ว่าภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์มีสาเหตุหลักมาจากการขาดธาตุเหล็ก อีกทั้งยังเป็นข้อมูลพื้นฐานที่เป็นประโยชน์ในการควบคุมภาวะเลือดจาง และสามารถอธิบายได้ว่าเพราะเหตุใดภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์จึงยังคงมีอยู่ ทั้งๆที่มีได้ดำเนินการควบคุมและป้องกันมาเป็นเวลานาน ซึ่งจะนำไปสู่การดูแลและให้คำปรึกษาหญิงตั้งครรภ์ได้อย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไป การสำรวจสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในครั้งนี้ ได้ตรวจตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียตามระบบปกติและต้องรับการตรวจยืนยันเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียอยู่แล้ว หากทำการตรวจสถานะภาพเหล็กเพิ่มเติมด้วย จะทำให้ได้ข้อมูลที่สามารถนำไปตอบคำถามวิจัยดังกล่าวได้ด้วย รวมทั้งสามารถนำไปวิเคราะห์ผลกระทบของภาวะขาดธาตุเหล็กต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย ดังนั้นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จึงเป็นประโยชน์ทั้งต่อแผนงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียและการควบคุมภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์

4. ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเพื่อประเมินสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลชุมชนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยคัดเลือกโรงพยาบาลชุมชนตามเกณฑ์ที่กำหนดไม่น้อยกว่า 10 โรงพยาบาล ประเมินประสิทธิภาพจากความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรองในตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการฝากครรภ์และได้รับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย จำนวนประมาณ 100 ราย ในแต่ละโรงพยาบาล รวมไม่น้อยกว่า 1,000 ราย และพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ในโรงพยาบาลชุมชนที่มีผลการประเมินประสิทธิภาพที่ต่ำกว่าเกณฑ์ที่ยอมรับได้ วิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามขั้นตอนการดำเนินงานจนกระทั่งพบคู่เสี่ยงที่นำไปสู่การควบคุมและป้องกันทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โดยใช้ข้อมูลย้อนหลังจากโรงพยาบาลชุมชนหนึ่งแห่งเป็นแบบจำลองในการวิเคราะห์ พัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพในระยะยาวโดยจัดตั้งระบบการควบคุมคุณภาพ และทดสอบความชำนาญให้กับโรงพยาบาลชุมชนที่มีความพร้อมในการดำเนินการ ประเมินสถานการณ์ภาวะเลือดจางจำแนกตามพื้นที่ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับจีนธาลัสซีเมียและภาวะขาดธาตุเหล็ก รวมทั้งวิเคราะห์ผลของจีน α -thalassemia 2 และภาวะขาดธาตุเหล็กต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมดในภาพรวม

5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 5.1. การดำเนินการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียมีประสิทธิภาพและประสิทธิผลเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการลดค่าใช้จ่ายการดูแลรักษาในระยะยาว นอกจากนี้ข้อมูลการตรวจคัดกรองที่ถูกต้องจะเป็นประโยชน์ในการจัดทำฐานข้อมูลธาลัสซีเมียระดับพื้นที่
- 5.2. ได้แนวทางการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมตามเงื่อนไขของพื้นที่
- 5.3. ทราบสถานการณ์ปัญหา และสาเหตุของภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ในแต่ละพื้นที่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งเป็นองค์ความรู้พื้นฐานที่นำไปสู่การพัฒนาการวิจัยเพื่อตอบปัญหาการไม่ตอบสนองต่อการได้รับเหล็กเสริมในหญิงตั้งครรภ์ และการให้คำแนะนำแก่หญิงตั้งครรภ์ที่ถูกต้องเหมาะสม

บทที่ 2

ระเบียบวิธีวิจัย

1. การประเมินสถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

แบ่งเป็น 3 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 การประเมินสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

การคัดเลือกโรงพยาบาลที่ให้บริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย มีข้อกำหนดดังนี้

1. พื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนเหนือ ตอนกลาง และตอนล่าง
2. โรงพยาบาลชุมชนที่มีการตรวจ complete blood count (CBC) ในหญิงตั้งครรภ์ด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ

รูปแบบการดำเนินการ

1. โรงพยาบาลแต่ละแห่ง รวบรวมตัวอย่างเลือดที่ได้รับการตรวจคัดกรองตามระบบปกติของโรงพยาบาลพร้อมผลการตรวจคัดกรองและผลการตรวจ CBC ส่งมายังโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยเป็นการรวบรวมอย่างต่อเนื่อง ใช้จำนวนตัวอย่างโรงพยาบาลละ 100 ราย โดยประมาณ
2. ตัวอย่างเลือดทุกรายถูกนำไปตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยวิธีการแยกด้วยกระแสไฟฟ้า (cellulose acetate electrophoresis) และ/หรือวิธีการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ (Variant, Bio-Rad, USA.) และ ตรวจวิเคราะห์จีน α -thalassemia 1 (SEA & THAI deletion) ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) (19)
3. ประเมินความถูกต้องของผลการตรวจกรองจากอัตราผลบวกปลอม (false positive rate) และผลลบปลอม (false negative rate)
4. มอบเกียรติบัตรให้กับโรงพยาบาลที่มีผลการตรวจคัดกรองในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ มีอัตราผลลบปลอมน้อยกว่าร้อยละ 10 และอัตราผลบวกปลอมน้อยกว่าร้อยละ 30 ซึ่งกำหนดจากข้อมูลผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ (11-14)

ระยะที่ 2 การวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาและการดำเนินการแก้ไข

1. ตรวจเยี่ยมพื้นที่เพื่อวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาของแต่ละพื้นที่ร่วมกับผู้ปฏิบัติงาน โดยประเมินและวิเคราะห์จากแบบสอบถาม การสังเกต และการสนทนา โดยประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบ 2 ประเด็นหลัก คือ 1. การใช้น้ำยาหรือเครื่องมือที่ไม่มีคุณภาพหรือมาตรฐาน 2. ความรู้ความเข้าใจของบุคลากรต่อหลักการของการทดสอบ และข้อพึงระวังหรือข้อจำกัดของการทดสอบ รวมทั้งปัญหาและอุปสรรคที่ผู้ปฏิบัติงานประสบในการตรวจคัดกรอง
2. จัดทำเอกสารมาตรฐานการทดสอบ OF และ DCIP ให้โรงพยาบาลทุกแห่งที่เข้าร่วมโครงการ และจัดอบรมเชิงปฏิบัติการในพื้นที่ให้กับโรงพยาบาลที่ไม่ผ่านการประเมิน

ระยะที่ 3 การประเมินประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียหลังการแก้ไขปัญหา

โรงพยาบาลแต่ละแห่งรวบรวมตัวอย่างเลือด ที่ได้รับการตรวจคัดกรองหลังจากได้มีการแก้ไขปัญหา และส่งโครงการวิจัยธาลัสซีเมีย ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) มหาวิทยาลัยขอนแก่น อีกครั้ง เพื่อการตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานเช่นเดียวกับระยะที่ 1 และประเมินประสิทธิภาพของแต่ละโรงพยาบาล โดยประเมินจากค่าความไว ความจำเพาะ อัตราผลบวกปลอม และอัตราผลลบปลอม

2. การพัฒนาแนวทางการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในพื้นที่

ได้ดำเนินการพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพ และการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียให้กับโรงพยาบาลที่มีความพร้อมและสมัครใจ โดยให้บุคลากรของโรงพยาบาลประชุมร่วมกัน เพื่อกำหนดบทบาทและหน้าที่ของแต่ละคน ในการพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียภายในห้องปฏิบัติ การ และ ควบ. ให้ความร่วมมือในการตรวจยืนยัน เพื่อประเมินความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของบุคลากร ซึ่งได้ดำเนินการตามขั้นตอน ดังนี้

2.1 การคัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพ

ให้บุคลากร 1 คน ทำหน้าที่คัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการตรวจ CBC ในงานประจำวัน เพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยใช้เกณฑ์ $MCV < 75$ fl ร่วมกับ $Hb > 10$ g/dl สำหรับตัวอย่างควบคุมผลบวก และ $MCV > 85$ fl ร่วมกับ $Hb > 12$ g/dl สำหรับตัวอย่างควบคุมผลลบ (20)

2.2 วิธีดำเนินการ

- 2.2.1. ผู้คัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (P1) ทำการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมคุณภาพที่คัดเลือก บันทึกผลการทดสอบเก็บเป็นข้อมูลเบื้องต้น
- 2.2.2. ผู้คัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพ จัดเตรียมตัวอย่างควบคุมคุณภาพเสมือนหนึ่งเป็นตัวอย่างผู้มารับบริการการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียส่งให้กับผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน (เป็นผู้ปฏิบัติงานหลัก 1 คน คือ P2 และผู้ปฏิบัติงานเสริม 1 คน คือ P3) ทำการทดสอบควบคู่กับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียตามระบบปกติ โดยที่ไม่ทราบว่าเป็นตัวอย่างรายใดคือตัวอย่างควบคุมคุณภาพ และบันทึกผลการทดสอบ
- 2.2.3. แบ่งตัวอย่างเลือดควบคุมคุณภาพที่เหลือ ส่งมายังศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เพื่อตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยวิธี cellulose acetate electrophoresis และ/หรือ capillary zone electrophoresis (Sebia, France) และตรวจจิ้น α -thalassemia 1 (SEA and THAI deletion) ด้วยวิธี gap PCR (19)
- 2.2.4. ประเมินผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมคุณภาพของผู้ปฏิบัติงาน โดยเปรียบเทียบกับผลการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐาน และเปรียบเทียบระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำ และประเมินความชำนาญการทดสอบกรอง โดยกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้ดังนี้

ผลการตรวจยืนยัน	เกณฑ์ที่ยอมรับได้
พาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia	ไม่พบ false negative ในรายที่เป็นพาหะ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia
พาหะ HbE	ไม่พบ false negative ในรายที่เป็นพาหะ Hb E และมีปริมาณ Hb E > 25%
Non - thalassemia	False positive (FP) < 20%*

* กำหนดเกณฑ์จากข้อมูลการศึกษาของ ประชาธิป พลลาภ และคณะ (20) ที่พบ FP rate ของการตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP ~ 20 % ในตัวอย่างควบคุมที่เป็นลบ

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ความสอดคล้องระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำด้วยสถิติ Kappa (21) และประเมินความชำนาญการทดสอบของผู้ปฏิบัติงานเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนด

3. การวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายต่อผลลัพธ์การตรวจคัดกรอง

วิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามขั้นตอนการดำเนินงานจนกระทั่งพบคู่เสี่ยงที่นำไปสู่การควบคุมและป้องกันทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 ของโรงพยาบาลชุมชน 1 แห่ง คือ โรงพยาบาลพระยีน จังหวัดขอนแก่น เพื่อประเมินผลการดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย และวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อการค้นพบคู่เสี่ยง ข้อมูลที่เก็บประกอบด้วย จำนวนหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ อัตราการตรวจพบผลบวกของการตรวจคัดกรอง อัตราการติดตามสามี อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากผลตรวจคัดกรองและจากผลตรวจยืนยัน และประเมินค่าใช้จ่ายโดยใช้อัตราค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด (22) รวมทั้งกำหนดแนวทางอย่างง่ายสำหรับการลดค่าใช้จ่ายการส่งตรวจยืนยันเพื่อค้นหาคู่เสี่ยงในพื้นที่ที่มีความชุกของฮีโมโกลบินอีสูง

4. การประเมินสถานการณ์ปัญหาภาวะเลือดจางและภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์

วิธีดำเนินการ

- 4.1 รวบรวมข้อมูลทางโลหิตวิทยาของหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียจากโรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการ
- 4.2 เก็บรวบรวมพลาสมาจากแต่ละพื้นที่ ซึ่งแต่ละห้องปฏิบัติได้การดำเนินการปั่นแยกพลาสมาจากตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย และเก็บแช่แข็ง (-10 หรือ -20°C) ไว้แล้ว
- 4.3 ทำการตรวจวัดระดับเฟอร์ไรตินในพลาสมาด้วยวิธี chemiluminescent immunoassay (Access Immunoassay Systems; Beckman Coulter, USA.)
- 4.4 วิเคราะห์สัดส่วนภาวะเลือดจางและภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในภาพรวมและจำแนกตามพื้นที่

5. ความสัมพันธ์ระหว่างเงินธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและผลของภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและเงิน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

วิธีดำเนินการ

- 5.1 รวบรวมตัวอย่างดีเอ็นเอผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียจากโรงพยาบาลชุมชนที่ได้ตรวจวิเคราะห์ระดับเฟอร์ไรติน
- 5.2 นำตัวอย่างดีเอ็นเอตรวจวิเคราะห์เงิน α -thalassemia 2 (3.7 & 4.2 kb deletion), Hb CS และ Hb Pakse' (23-25)
- 5.3 วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ที่มีภาวะเลือดจางและผู้ที่เป็นพาหะ α -thalassemia 2 ระหว่างกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกและลบ

บทที่ 3

ผลการศึกษา

1. สถานการณ์ปัญหาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพของบุคลากรในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

1.1 ข้อมูลทั่วไปโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ

การคัดเลือกโรงพยาบาลชุมชนเข้าร่วมโครงการ โดยใช้เกณฑ์การกระจายพื้นที่ให้ครอบคลุมภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน ตอนกลาง และตอนล่าง และให้ความร่วมมือในการตรวจวิเคราะห์ค่าทางโลหิตวิทยาด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ มีโรงพยาบาลชุมชนเข้าร่วมโครงการ 11 โรงพยาบาล ดังนี้

- พื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน 5 โรงพยาบาล ได้แก่ รพ.บึงกาฬ จ.หนองคาย รพ.บ้านดุง จ.อุดรธานี รพ.ศรีบุญเรือง จ.หนองบัวลำภู รพ.ธาตุพนม จ.นครพนม, รพ.ท่าลี่ จ.เลย
- พื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนกลาง 3 โรงพยาบาล ได้แก่ รพ.อุบลรัตน์ จ.ขอนแก่น รพ.บ้านแท่น จ.ชัยภูมิ รพ.เขาวง จ.กาฬสินธุ์
- พื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง 3 โรงพยาบาล ได้แก่ รพ.ลำปลายมาศ จ.บุรีรัมย์ รพ.ราชสีไศล จ.ศรีสะเกษ, รพ.บุญทริก จังหวัดอุบลราชธานี

จากการรวบรวมข้อมูลทั้งจากแบบสอบถามและการสัมภาษณ์ผู้ปฏิบัติงานของโรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการ 11 แห่ง พบว่า มีการใช้แนวทางการตรวจคัดกรองที่แตกต่างกัน 4 รูปแบบ คือ ใช้การทดสอบ OF ร่วมกับ DCIP (OF/DCIP) จำนวน 8 แห่ง, ใช้ MCV ร่วมกับ DCIP (MCV/DCIP) จำนวน 1 แห่ง ใช้ทั้ง OF และ MCV ร่วมกับ DCIP 1 แห่ง และใช้วิธีการตรวจคัดกรองสองขั้นตอน คือ ตรวจขั้นที่ 1 ด้วย OF หากเป็นลบจึงตรวจต่อด้วย DCIP จำนวน 1 แห่ง ส่วนใหญ่ใช้ระบบหมุนเวียนบุคลากรในการทำงาน (ตารางที่ 1)

1.2 อัตราการตรวจพบพาหะธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

จากการเก็บรวบรวมตัวอย่างเลือดผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน 11 แห่ง รวมจำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น 1,460 ราย แบ่งเป็นตัวอย่างเลือดจากหญิงตั้งครรภ์ 1,299 ตัวอย่าง และจากสามี 166 ตัวอย่าง ตัวอย่างเลือดทุกรายได้รับการวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน และตรวจวิเคราะห์จีน α -thalassemia 1 (SEA & THAI deletion) พบพาหะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ในภาพรวม คิดเป็นร้อยละ 6.03, 1.0 และ 48.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านงบประมาณ ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ตรวจวิเคราะห์จีน α -thalassemia 2 (3.7 & 4.2 kb deletion) และจีน Hb CS และ Hb Pakse' เฉพาะในตัวอย่างเลือดจากโรงพยาบาลที่สามารถเก็บตัวอย่างพลาสมาได้อย่างสมบูรณ์และมีข้อมูลทางโลหิตวิทยาครบถ้วน โดยได้ตรวจวิเคราะห์จีน α -thalassemia 2 (3.7 & 4.2 kb deletion) จำนวนทั้งสิ้น 660 ราย และตรวจวิเคราะห์จีน Hb CS และ Hb Pakse' จำนวน 715 ราย ผลการตรวจวิเคราะห์ พบพาหะ α -thal 2, Hb CS และ Hb Pakse' ในภาพรวม คิดเป็นร้อยละ 22.3, 11.5 และ 0.98 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) อัตราการตรวจพบจำแนกตามพื้นที่แสดงในรูปที่ 1

1.3 อัตราการตรวจพบผลบวก อัตราผลลบปลอม และอัตราผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

ผลการประเมินอัตราผลลบปลอม และผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียต่อการตรวจหาพาหะธาลัสซีเมียเป้าหมายทั้ง 3 ชนิด คือ พาหะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E จำแนกตามโรงพยาบาล พบอัตราผลลบปลอมร้อยละ 1.9–60.9 และผลบวกปลอมร้อยละ 5.8–21.1 โดยโรงพยาบาล 4 แห่ง มีผลการตรวจคัดกรองในระดับดี (อัตราผลลบปลอมน้อยกว่าร้อยละ 5) โรงพยาบาล 2 แห่ง มีผลการ

ตรวจคัดกรองในระดับพอใช้ (อัตราผลลบปลอมน้อยกว่าร้อยละ 10) และ โรงพยาบาล 3 แห่ง ไม่ผ่านการประเมิน (อัตราผลลบปลอมมากกว่าร้อยละ 10) เมื่อคิดอัตราผลลบปลอมและผลบวกปลอมจำแนกตามการทดสอบโดยประเมินผลคัดกรองด้วย OF หรือ MCV ต่อการค้นหาค่า α -thalassemia 1 และ β -thalassemia และประเมินการคัดกรองด้วย DCIP ต่อการค้นหาค่า Hb E พบ อัตราผลลบปลอมของ OF test ร้อยละ 0-66.7 และผลบวกปลอมร้อยละ 15.2-43.0 ส่วน DCIP test มีอัตราผลลบปลอมร้อยละ 2.4-78.1 และผลบวกปลอมร้อยละ 0-8.9 และจะเห็นได้ว่า โรงพยาบาลที่มีผลการตรวจคัดกรองผ่านเกณฑ์ที่ยอมรับได้ มีอัตราการตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่เป็นบวกเมื่อใช้สองการทดสอบร่วมกัน (OF/DCIP) ประมาณร้อยละ 40-50 และอัตราการตรวจพบผล OF ที่เป็นบวกประมาณร้อยละ 30-40 ส่วนอัตราการตรวจพบ DCIP ที่เป็นบวก พบแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 27 ถึงร้อยละ 47 ส่วนโรงพยาบาลที่มีผลการตรวจคัดกรองไม่ผ่านเกณฑ์ พบอัตราการตรวจพบผลบวกค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรงพยาบาลที่ 10 และ 11 (ตารางที่ 3) แสดงให้เห็นว่า อัตราการตรวจพบผลบวกน่าจะสามารถนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองอย่างคร่าวๆได้

1.4 ผลการวิเคราะห์สถานการณ์ปัญหาและการดำเนินการแก้ไข

จากการตรวจเยี่ยมพื้นที่เพื่อวิเคราะห์ปัญหาร่วมกับผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่งที่ให้ผลการตรวจคัดกรองไม่ผ่านเกณฑ์ พบว่า โรงพยาบาล 1 แห่ง มีปัญหาอุณหภูมิของอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ ในขณะที่อีก 2 แห่ง ไม่พบปัญหาดังกล่าว และพบว่าปัญหาผลการตรวจที่ผิดพลาดส่วนหนึ่งนั้นมีสาเหตุมาจากผู้ปฏิบัติงานเอง จึงประเมินความรู้ความเข้าใจผู้ปฏิบัติงานของโรงพยาบาลที่ไม่ผ่านเกณฑ์การประเมินเกี่ยวกับการทดสอบ โดยให้ตอบแบบสอบถามการประเมินสถานภาพปัญหาการตรวจกรองธาลัสซีเมียด้วย KKU-OF/KKU-DCIP พบว่า ผู้ปฏิบัติงานมีความรู้ความเข้าใจต่อหลักการทดสอบในระดับดี แต่ในการทำการทดสอบไม่มีการควบคุมคุณภาพการทดสอบโดยใช้ตัวอย่างควบคุมที่เป็นบวกและลบทำการทดสอบควบคู่กันไป และพบว่าใช้วิธีการอ่านผลที่แตกต่างไปจากวิธีมาตรฐาน และเมื่อสอบถามข้อมูลการเข้ารับการอบรมเชิงปฏิบัติการการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย พบว่าผู้ปฏิบัติงานไม่เคยเข้ารับการอบรมมาก่อน ดังนั้นแนวทางการพัฒนาประสิทธิภาพในเบื้องต้น จึงเป็นการอบรมผู้ปฏิบัติงานของโรงพยาบาลชุมชนทั้งสามแห่ง และประเมินประสิทธิภาพซ้ำหลังจากการอบรม

1.5 ประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียหลังการพัฒนา

จากการประเมินประสิทธิภาพหลังการจัดอบรม โดยเปรียบเทียบเป็นค่าความไว ความจำเพาะ อัตราผลลบปลอม และผลบวกปลอม ก่อนและหลังจากการแก้ไขปัญหาของโรงพยาบาลทั้งสามแห่ง พบว่า ทั้งสามแห่งมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น โดยมีความไวเพิ่มสูงขึ้นจากอัตราผลลบปลอมที่ลดลง (ตารางที่ 4)

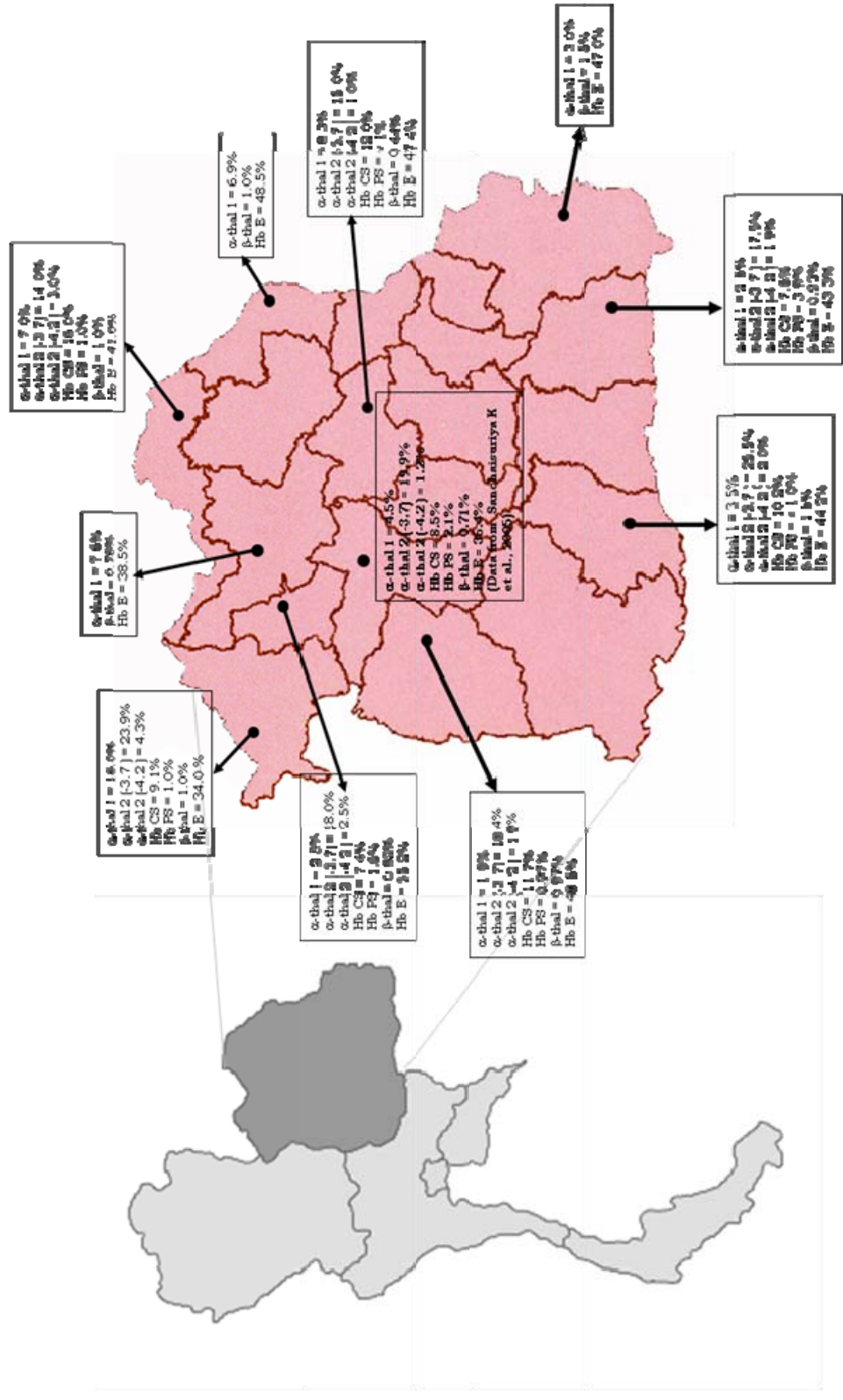
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของโรงพยาบาลชุมชนที่เข้าร่วมโครงการ

ข้อมูล	จำนวน
พื้นที่	
ตอนบน	5
ตอนกลาง	3
ตอนล่าง	3
ขนาดโรงพยาบาล	
30 เตียง	4
60 เตียง	2
90 เตียง	5
แนวทางการตรวจคัดกรองที่ใช้	
OF/DCIP	8
MCV/DCIP	1
OF & MCV/DCIP	1
Others*	1
ลักษณะการปฏิบัติงาน	
ปฏิบัติงานประจำ	2
หมุนเวียน	9

* ใช้วิธีการตรวจคัดกรองเป็นสองขั้นตอน คือ ทดสอบด้วย OF ก่อน หากมีผลเป็นลบจึงทดสอบ DCIP

ตารางที่ 2 สัดส่วนและความถี่ของจีนธาลัสซีเมียที่ตรวจพบในตัวอย่างเลือดของผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

Globin gene mutation	Number of carriers (%)	Gene frequency
α-globin gene mutation		
α^0-thalassemia (N = 1,460)	88 (6.03)	
SEA deletion	87 (5.95)	0.0298
THAI deletion	1 (0.07)	0.0003
α^+-thalassemia		
Deletion (N = 660)	147 (22.3)	
3.7 kb deletion	131 (19.8)	0.0992
4.2 kb deletion	16 (2.4)	0.0121
Non-deletion (N = 715)	89 (12.4)	
$\alpha^{\text{Constant Spring}}$	82 (11.5)	0.0573
α^{Pakse}	7 (0.98)	0.0049
β-globin gene mutation (N = 1,460)	15 (1.0)	0.0051
NT -28 (A-G)	6	0.0021
CD 41/42 (-TTCT)	3	0.001
3.4 kb deletion	2	0.0007
CD 17 (A-T)	1	0.0003
IVSI#1 (G-T)	1	0.0003
Uncharacterized	2	0.0007
Hb E (N = 1,460)	714 (48.9)	0.2445



รูปที่ 1 อัตราการตรวจพบธาลัสซีเมียจำแนกตามพื้นที่

ตารางที่ 3 อัตราการตรวจพบผลบวก อัตราผลลบปลอม อัตราผลบวกปลอม และการตรวจคัดกรองทางสถิติในโรงพยาบาลชุมชน 11 แห่ง

Hospital No.	N	OF/DCIP		OF		DCIP			
		Positive (%)	FN (%)	FP (%)	Positive (%)	FN (%)	FP (%)	Positive (%)	FN (%)
1	103	58.3	1.9	16	44.7	0.0	43.0	46.6	4.0
2	122	50.0	2.2	21.1	33.6	0.0	31.4	36.1	4.7
3	100	48.0	2.3	8.9	31.0	0.0	25.0	43.0	2.4
4	111	41.4	3.1	19.0	36.9	0.0	35.2	27.0	6.1
5	130	47.8	4.3	9.2	35.3	na	na	na	na
6	100	61.0	4.3	30.2	37.0	5.9	25.3	46.0	14.7
7	103	55.3	5.6	12.2	31.1	0.0	28.3	46.6	6.0
8	101	51.0	8.3	8.3	30.2	0.0	24.7	44.8	13.0
9	100	48.0	18	14	34.0	22.2	29.7	27.0	50.0
10	132	28.8	51.5	9.4	23.5	33.3	21.4	14.4	72.1
11	98	21.0	60.9	5.8	16.0	66.7	15.2	10.0	78.1

na: not applicable

ตารางที่ 4 ความไว ความจำเพาะ อัตราผลบปลอมและอัตราผลบวกปลอมของโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง ก่อนและหลังการอบรม

Performance	Hospital 9		Hospital 10		Hospital 11	
	Before	After	Before	After	Before	After
Sensitivity (%)	82.0	100.0	48.5	100.0	39.1	93.3
Specificity (%)	86.0	76.9	90.6	79.1	94.2	85.7
FN (%)	18.0	0.0	60.9	0.0	51.5	6.7
FP (%)	14.0	23.1	5.8	20.9	9.4	14.3

1.6 การพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพและการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

จากการจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลลำปลายมาศ จ. บุรีรัมย์ในระหว่างเดือน มกราคม ถึง เดือน มิถุนายน 2552 โดยส่งตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบที่คัดเลือกจากตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานประจำวัน ให้ผู้ปฏิบัติงานทำการทดสอบควบคู่กับตัวอย่างที่ส่งตรวจคัดกรองตามระบบปกติ ได้ตัวอย่างควบคุมทั้งสิ้น 100 ราย แบ่งเป็นตัวอย่างควบคุมผลบวก 66 ราย และตัวอย่างควบคุมผลลบ 34 ราย ผลการตรวจคัดกรองด้วย OF test และ DCIP-test ในตัวอย่างควบคุมทั้งสองกลุ่ม โดยผู้คัดเลือกตัวอย่าง (P1) และผู้ปฏิบัติงานประจำทั้งสองคน (P2 และ P3) จำแนกตามผลการตรวจยืนยัน แสดงไว้ในตารางที่ 5

ผลการประเมินผลการทดสอบระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน โดยประเมินจำแนกตามการทดสอบ พบว่า ผลการทดสอบ OF มีจำนวนตัวอย่างที่อ่านผลไม่ตรงกัน รวม 3 ราย และ ผลการทดสอบ DCIP มีตัวอย่างที่อ่านผลไม่ตรงกันรวม 2 ราย (ตารางที่ 6) เมื่อประเมินความสอดคล้องของผลการทดสอบ OF และ DCIP ด้วยค่า Kappa พบว่ามีค่าเท่ากับ 0.93 และ 0.96 ตามลำดับ

เมื่อประเมินความชำนาญการทดสอบของผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน โดยใช้เกณฑ์ที่กำหนด พบว่า ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ปฏิบัติงานประจำทั้งสองคน ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 5 ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยผู้คัดเลือกตัวอย่างและผู้ปฏิบัติงานประจำ จำแนกตามชนิดฮีโมโกลบินและผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย

กลุ่ม	ชนิดฮีโมโกลบิน	ผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย*	OF/DCIP	จำนวนตัวอย่างที่ตรวจพบ		
				โดย P1	โดย P2	โดย P3
1	A ₂ A	α -thal 1 trait (N=4)	+/-	3	3	3
			+/+	1	1	1
		β -thal trait (N=1)	+/+	1	1	1
		Non α -thal 1 and β -thal (N =6)	-/+	3	2	3
			+/-	1	1	1
			+/+	2	3	2
	EA	Hb E trait without α -thal 1 (N=38)	-/+	28	29	28
			+/+	10	9	10
		Hb E trait with α -thal 1 (N=5)	+/-	2	0	2
			+/+	3	5	3
			-/+	0	0	1
	CSEA**	Hb E trait with Hb CS (N=1)	+/-	1	1	1
	EE	Homozygous Hb E without α -thal 1 (N = 10)	+/+	10	10	10
	CSA ₂ A	Hb CS carrier	+/+	1	1	1
2	A ₂ A	Non- α -thal 1 and β -thal (N = 34)	-/-	34	34	34

* วินิจฉัยจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน และผลการตรวจจีน α -thal 1, ** %Hb E = 19.7

ตารางที่ 6 ความสอดคล้องของผลการทดสอบ OF test และ DCIP-test โดยผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน

Screening by P3	Screening by P2		Total
	Positive	Negative	
OF-test			
Positive	33	1	34
Negative	2	64	66
Total	35	65	100
DCIP-test			
Positive	59	0	59
Negative	2	39	41
Total	61	39	100

K = 0.93 for OF-test and 0.96 for DCIP-test

ตารางที่ 7 ผลการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ทำการทดสอบ 3 คน

ผลการตรวจ ยืนยัน	เกณฑ์การประเมิน	ผลการตรวจคัดกรอง			ผลการ ประเมิน
		โดย P1	โดย P2	โดย P3	
พาหะ α -thal 1 และ β -thal	ไม่พบ false negative ของการ ทดสอบ OF-test ในรายที่เป็น พาหะ α -thal 1 และ β^0 -thal	FN = 0	FN = 0	FN = 10% (1/10)	ผ่าน (เฉพาะ P1 และ P2)
พาหะ Hb E	ไม่พบ false negative ของการ ทดสอบ DCIP-test ในรายที่เป็น พาหะ Hb E และมีปริมาณ Hb E > 25% หรือไม่มีพาหะ α -thal 1 ร่วม	FN = 5.6% (3/54) ^a	FN = 1.9% (1/54) ^b	FN = 5.6% (3/54) ^a	ผ่าน
Non α -thal 1, β -thal, Hb E	พบ false positive ของการตรวจ คัดกรองด้วย OF/DCIP ได้ไม่ เกิน 20%*	FP =15.0% (6/40)	FP =15.0% (6/40)	FP =15.0% (6/40)	ผ่าน

a: 1 ราย มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น CSEA; %E=19.3 และอีก 2 ราย เป็น EA with α -thal 1

b: เป็น 1 ราย ที่มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น CSEA; %E=19.3

2. ค่าใช้จ่ายต่อผลลัพธ์

2.1 ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการค้นหาความเสี่ยง

จากข้อมูลผลดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระยีน ซึ่งดำเนินงานตามแนวปฏิบัติที่กระทรวงกำหนด พบว่า ในระหว่างปี 2549-2551 มีหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ที่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP ในรอบ 3 ปี จำนวนทั้งสิ้น 739 ราย พบผลตรวจคัดกรองที่ผิดปกติ (ผลเป็น +/- หรือ -/+ หรือ +/+) จำนวน 387 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.4 ในจำนวนนี้สามารถติดตามสามีได้ 260 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.2 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองผิดปกติ และพบผลคัดกรองผิดปกติในสามีจำนวน 166 ราย คิดเป็นคู่สมรสเสี่ยงจากผลการตรวจคัดกรอง ร้อยละ 63.8 ของคู่สมรสทั้งหมด จากการประเมินความเสี่ยงด้วยผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินที่ได้รับจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จ.ขอนแก่น พบคู่เสี่ยงทั้งสิ้น 43 คู่ คิดเป็นร้อยละ 25.9 ของคู่สมรสเสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง โดยเป็นคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 จำนวน 37 คู่ และเสี่ยงต่อ β -thalassemia / Hb E จำนวน 5 คู่ และเสี่ยงต่อทั้ง homozygous α -thalassemia 1 และ β -thalassemia / Hb E จำนวน 1 คู่ คิดเป็นร้อยละของคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเท่ากับ 86.1, 11.6 และ 2.3 ตามลำดับ ในจำนวนคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 มีคู่สมรสที่สามารถสรุปความเสี่ยงจากผลตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1 ได้ทั้งสิ้น 22 คู่ และไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากไม่มีผลตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1 จำนวน 16 คู่ โดยในจำนวนที่สามารถสรุปผลได้ พบคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 จริง จำนวน 2 คู่ (รูปที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบผลการดำเนินงานจำแนกตามปีงบประมาณ โดยเปรียบเทียบอัตราการตรวจตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก, อัตราการติดตามสามี, อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง และอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจยืนยัน พบว่า อัตราการตรวจพบตัวอย่างที่คัดกรองเป็นบวกมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันตลอด 3 ปี และพบว่าอัตราการติดตามสามี มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น คือจาก ร้อยละ 56.9 ในปี 2549 เป็นร้อยละ 76.1 ในปี 2550 และร้อยละ 70.1 ในปี 2551

จากการเปรียบเทียบจำนวนคู่เสี่ยงจากผลการตรวจคัดกรองในระหว่างปี 2549 ถึง 2551 พบว่ามีแนวโน้มลดลงจาก 78.0 ในปี 2549 เป็น 60.9 ในปี 2551 ในจำนวนนี้เมื่อประเมินความเสี่ยงจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน พบคู่เสี่ยงได้ร้อยละ 34.4, 13.0 และ 26.8 ตามลำดับ เมื่อประเมินร่วมกับผลการตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1 พบคู่เสี่ยงจริงในแต่ละปีต่อคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน คิดเป็นร้อยละ 18.2, 16.7 และ 20.0 ตามลำดับ และเมื่อคำนวณเป็นอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจริงต่อคู่สมรสทั้งหมด พบว่า มีอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจริง คิดเป็นร้อยละ 4.9, 1.2 และ 3.3 ตามลำดับ เฉลี่ย 3 ปี พบได้ร้อยละ 3.1 (ตารางที่ 8)

จากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินโดยศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จ. ขอนแก่น ในคู่สมรสที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก ซึ่งทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ และตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1 ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) พบรูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในสามีและภรรยาที่แตกต่างกันถึง 16 รูปแบบ และมีอัตราการตรวจพบที่แตกต่างกันไปในแต่ละปี (ตารางที่ 9) และเห็นได้ว่า รูปแบบที่ 1-5 เป็นรูปแบบที่ไม่มีความเสี่ยง คือ สามีหรือภรรยาคนใดคนหนึ่งมีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA; %Hb E > 25% และอีกคนหนึ่งไม่ใช่พาหะ β -thalassemia ส่วนรูปแบบที่ 6-16 เป็นรูปแบบที่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้ โดยส่วนใหญ่จะเสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 ส่วนน้อยเสี่ยงต่อ β -thalassemia / Hb E และไม่พบคู่เสี่ยงต่อ homozygous β -thalassemia เลย

จากการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรส ในโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายตามขั้นตอนการตรวจคัดกรอง จนกระทั่งพบคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอ อ้างอิงตามอัตราค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด (6) พบว่า มีค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น 187,500 บาท โดยเฉลี่ยต่อปี มีค่าใช้จ่ายประมาณ 62,500 บาท (รูปที่ 2)

ตารางที่ 8 ผลการดำเนินงานค้นหาความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน จำแนกตามปีงบประมาณ

ตัวชี้วัดผลการดำเนินงาน	ปีงบประมาณ			Total
	2549	2550	2551	
1. จำนวนหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ / ปี	269	229	241	739
2. อัตราการตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่เป็นบวกในหญิงตั้งครรภ์ (%)	53.5 (144/269)	49.3 (113/229)	53.9 (130/241)	52.4 (387/739)
3. อัตราการติดตามสามี (%)	56.9 (82/144)	76.1 (86/113)	70.1 (92/130)	67.2 (260/387)
4. อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง (%) ^a	78.0 (64/82)	53.5 (46/86)	60.9 (56/92)	63.8 (166/260)
5. อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจากผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (%)	34.4 (22/64)	13.0 (6/46)	26.8 (15/56)	25.9 (43/166)
6. อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจริง ต่อจำนวนคู่เสี่ยงจากการประเมินด้วยผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (%) ^b	18.2 (4/22)	16.7 (1/6)	20.0 (3/15)	18.6 (8/43)
7. อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจริงต่อจำนวนคู่สมรสทั้งหมด (%) ^b	4.9 (4/82)	1.2 (1/86)	3.3 (3/92)	3.1 (8/260)

a: เป็นคู่สมรสที่ส่งตรวจยืนยันที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยสามีหรือภรรยาคนใดคนหนึ่งมีผลตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองอย่างเป็นบวก (รวมทั้งคู่ที่มีผล OF/DCIP เป็น -/+ ทั้งคู่)

b: คู่เสี่ยงจริงจากการประเมินโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินร่วมกับผลตรวจจีน α -thalassemia 1

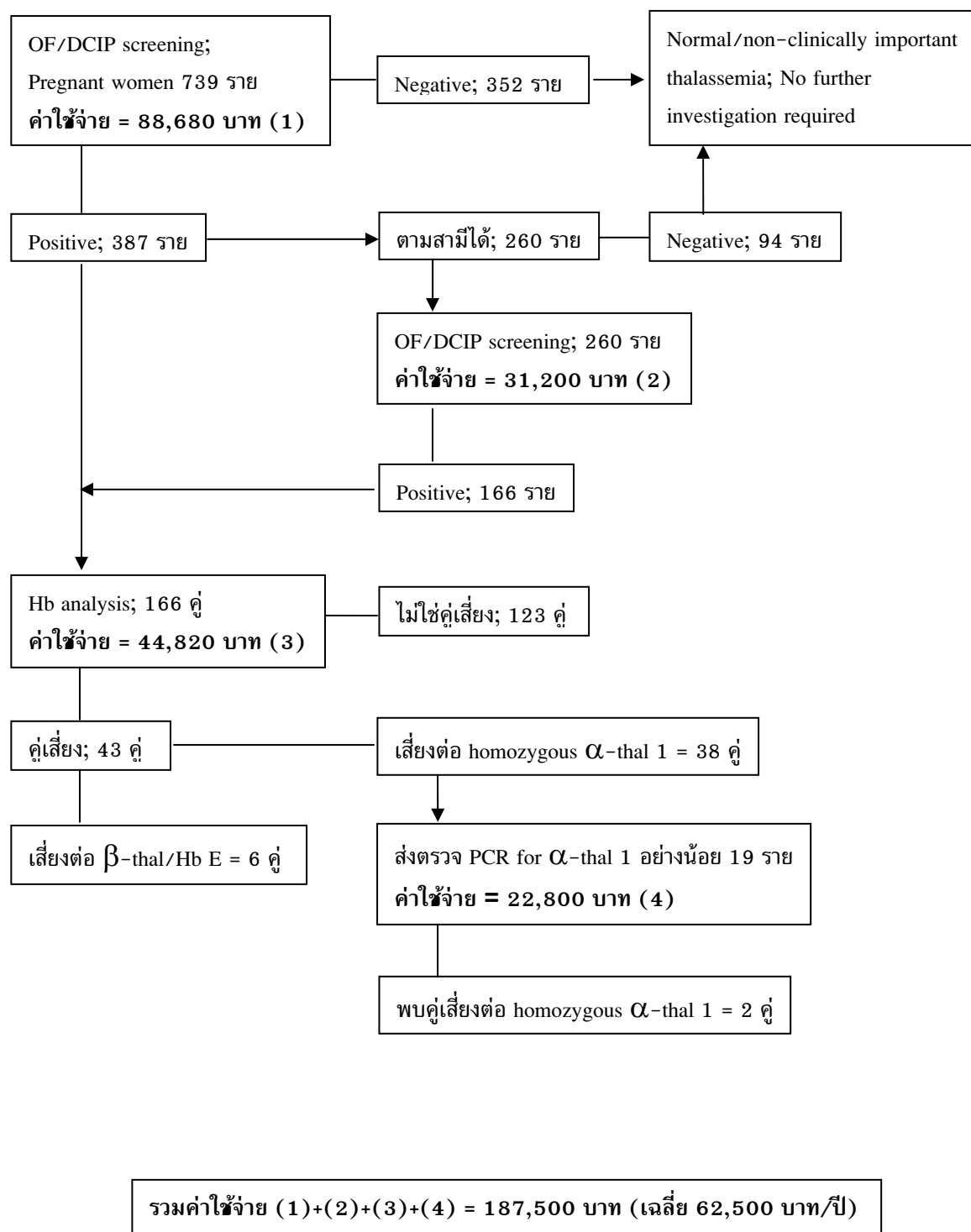
ตารางที่ 9 รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและผลการประเมินความเสี่ยงในคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก โรงพยาบาลพระยีน

รูปแบบ	Hb analysis		Risk assessment ^a	จำนวน (คู่)	ร้อยละ
	สามี/ภรรยา	สามี/ภรรยา			
1	EA; Hb E > 25%	EA; Hb E > 25%	No	44	26.5
2	EA; Hb E > 25%	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	No	64	38.6
3	EA; Hb E > 25%	EE	No	9	5.4
4	EA; Hb E > 25%	EA; Hb E < 25%	No	5	3.0
5	EA; Hb E > 25%	A ₂ ABart'sH	No	1	0.6
6	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	Yes ^b	19	11.4
7	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	EE	Yes ^b	6	3.6
8	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	A ₂ A; Hb A ₂ > 4%	Yes ^b	4	2.4
9	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	EA; Hb E < 25%	Yes ^b	2	1.2
10	EA; Hb E < 25%	EE	Yes ^b	2	1.2
11	EE	EE	Yes ^b	2	1.2
12	A ₂ A; Hb A ₂ < 4%	A ₂ ABart'sH	Yes ^b	1	0.6
13	A ₂ A; Hb A ₂ > 4%	EA; Hb E > 25%	Yes ^c	4	2.4
14	EA; Hb E > 25%	EF	Yes ^c	1	0.6
15	A ₂ A; Hb A ₂ > 4%	EE	Yes ^{b, c}	1	0.6
16	EA; Hb E < 25%	EA; Hb E < 25%	Yes ^b	1	0.6
Total			-	64	100

a: ประเมินจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน

b: เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1

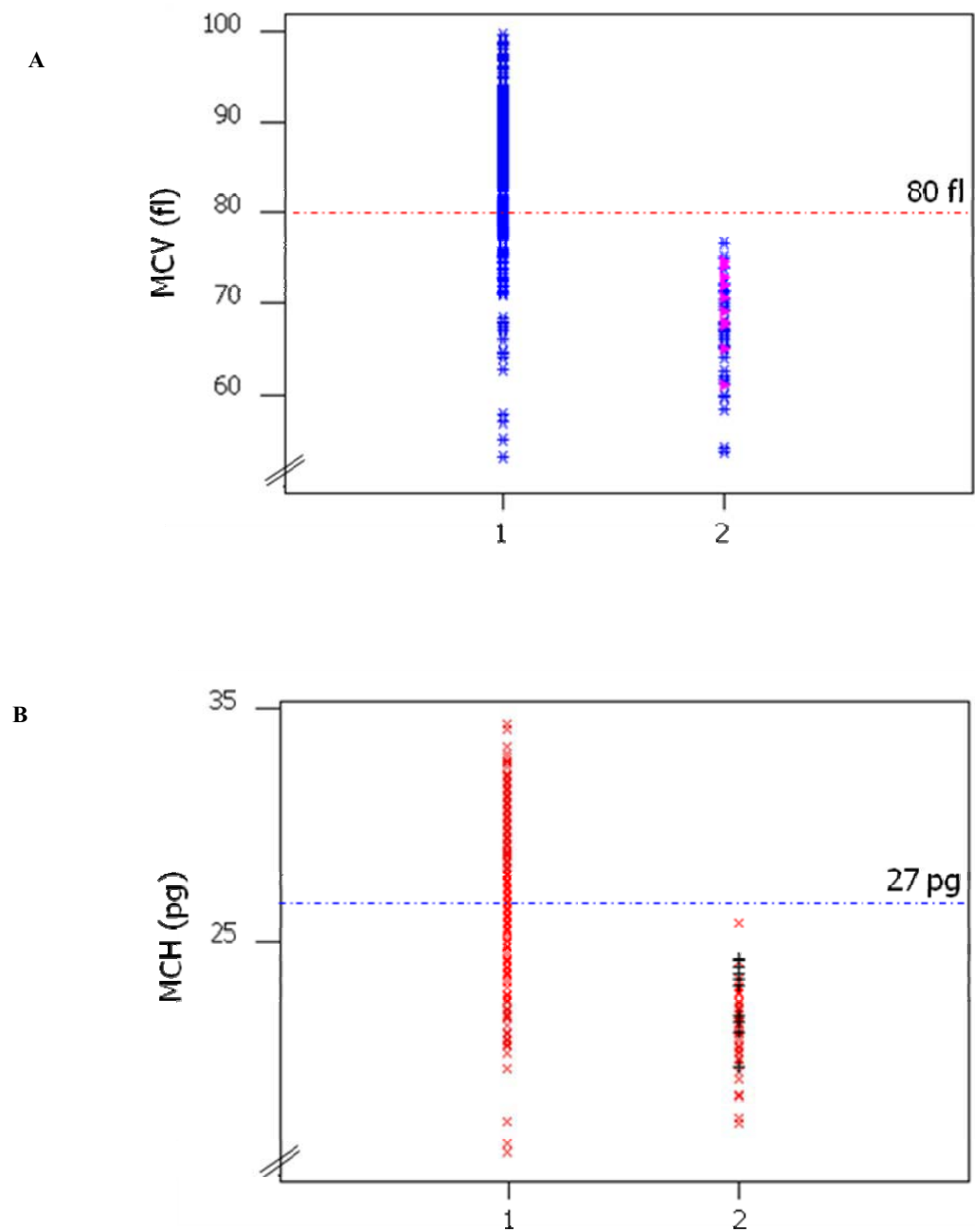
c: เสี่ยงต่อ β -thalassemia/Hb E disease



รูปที่ 2 ขั้นตอนและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรสเสี่ยง โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551

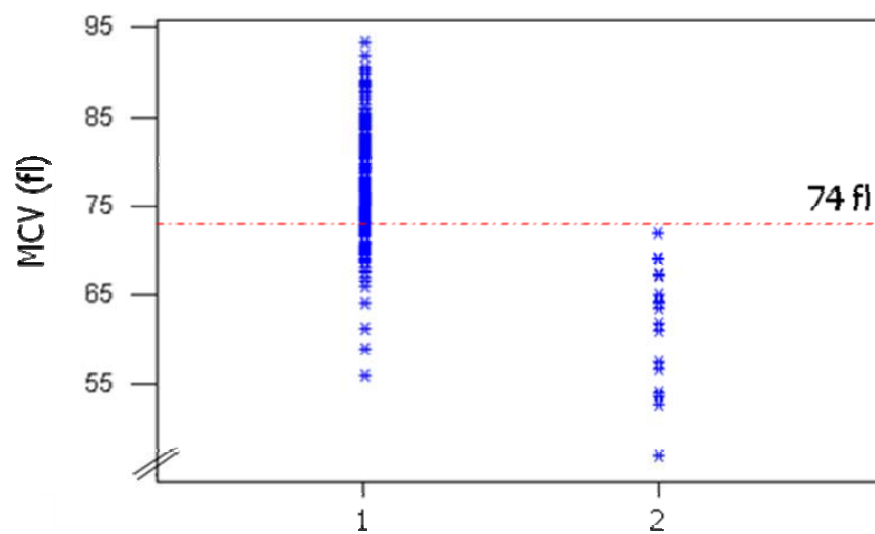
5. แนวทางอย่างง่ายสำหรับลดค่าใช้จ่ายส่งตรวจยืนยันเพื่อค้นหาความเสี่ยงในพื้นที่ที่มีความชุกของฮีโมโกลบินอีสูง

จากข้อมูลผลการดำเนินงานโรงพยาบาลพระยีน ที่พบว่า ประมาณร้อยละ 25 ของคู่สมรสเสี่ยงจากผลตรวจคัดกรอง เป็นคู่ที่มีโอกาสมีลูกเป็นเพียง homozygous Hb E เนื่องจากทั้งสามีและภรรยาเป็นฮีโมโกลบินเป็น EA; % Hb E > 25 % หากสามารถหาแนวทางอย่างง่ายสำหรับการคัดคู่สมรสเหล่านี้ออกจากการส่งตรวจยืนยัน น่าจะช่วยลดค่าใช้จ่ายได้ จากการวิเคราะห์การกระจายของค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง ตัวอย่างเลือดผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ในโรงพยาบาลชุมชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 7 แห่ง รวมทั้งสิ้น 1,166 ราย พบว่า ในกลุ่มที่เป็นพาหะ α -thal 1 และ β -thal มีค่า MCV สูงสุดที่ 76.7 fl และค่า MCH สูงสุดที่ 25.8 pg (รูปที่ 3) ซึ่งยืนยันว่า ค่า MCV ที่ 80 fl และค่า MCH ที่ 27 pg เป็นเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับคัดกรองพาหะ α -thal 1 และ β -thal อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มพาหะ Hb E ที่มียีน α -thal 1 แฝง พบว่า มีค่า MCV สูงสุดที่ 72.0 fl และค่า MCH สูงสุดที่ 23.0 pg (รูปที่ 4) จึงได้กำหนดค่า MCV > 74 fl หรือ ค่า MCH > 25 pg เป็นเกณฑ์ตัดสินสำหรับคัดออกจากการส่งตรวจยืนยัน (รูปที่ 5) และนำเกณฑ์ดังกล่าวทดสอบกับชุดข้อมูลคู่สมรสที่ได้รับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย 51 คู่ พบว่า ในจำนวน 18 คู่ที่มีผลคัดกรองเป็นบวก มี 11 คู่ มีผล DCIP เป็นบวกทั้งสามีและภรรยา เมื่อใช้เกณฑ์ที่กำหนด พบว่า สามารถคัดคู่ที่ไม่เสี่ยงออกจากการส่งตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินได้จำนวน 9/11 คู่ (ร้อยละ 81.8) (รูปที่ 6) แสดงให้เห็นว่า MCV > 74 fl หรือ ค่า MCH > 25 pg ร่วมกับผลตรวจทดสอบ DCIP ที่เป็นบวก น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการคัดคู่สมรสพาหะ Hb E ที่ไม่มียีน α -thal 1 แฝง และลูกมีโอกาสเป็นเพียงฮีโมไซกัสฮีโมโกลบินอีจากการส่งตรวจยืนยัน ซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายการส่งตรวจยืนยันสำหรับพื้นที่ที่มีความชุก Hb E สูงได้

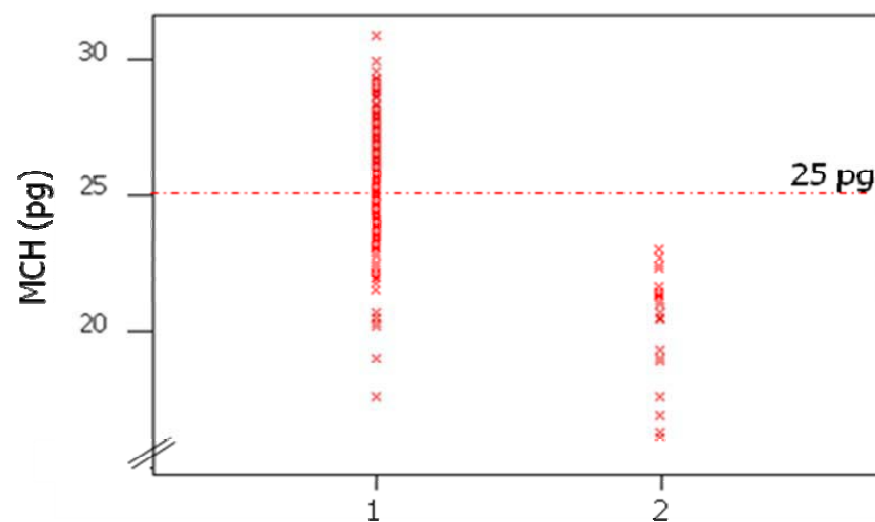


รูปที่ 3 ค่า MCV (A) และ MCH (B) ในตัวอย่างเลือดผู้ที่ไม่ใช่พาหะ α -thal 1, β -thal และ Hb E และผู้ที่เป็นพาหะ α -thal 1 และ β -thal [group 1: non α -thal 1 & β -thal; N = 629, group 2: α -thal 1 & β -thal; N = 63 (α -thal 1 = 51, β -thal = 12)]

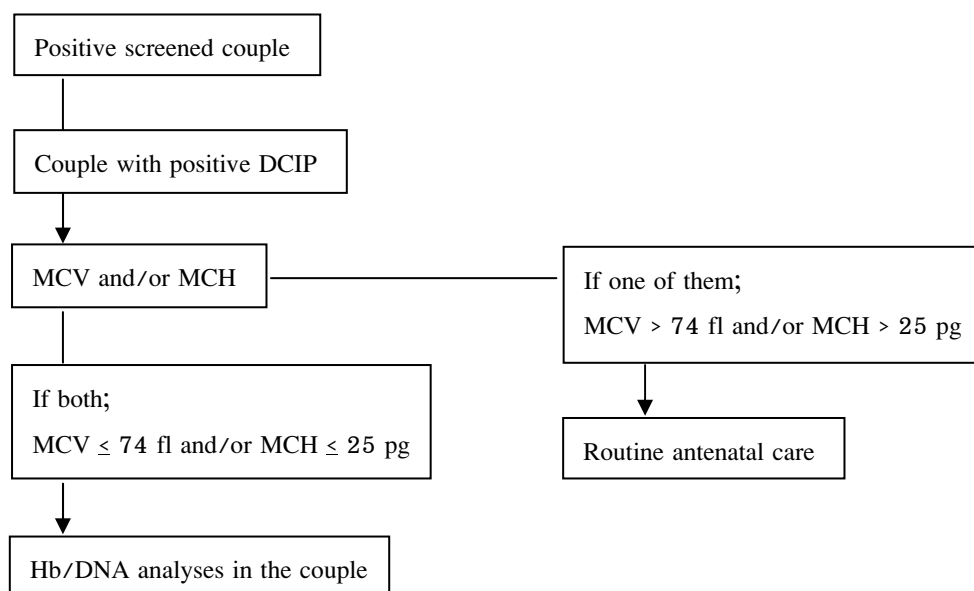
A



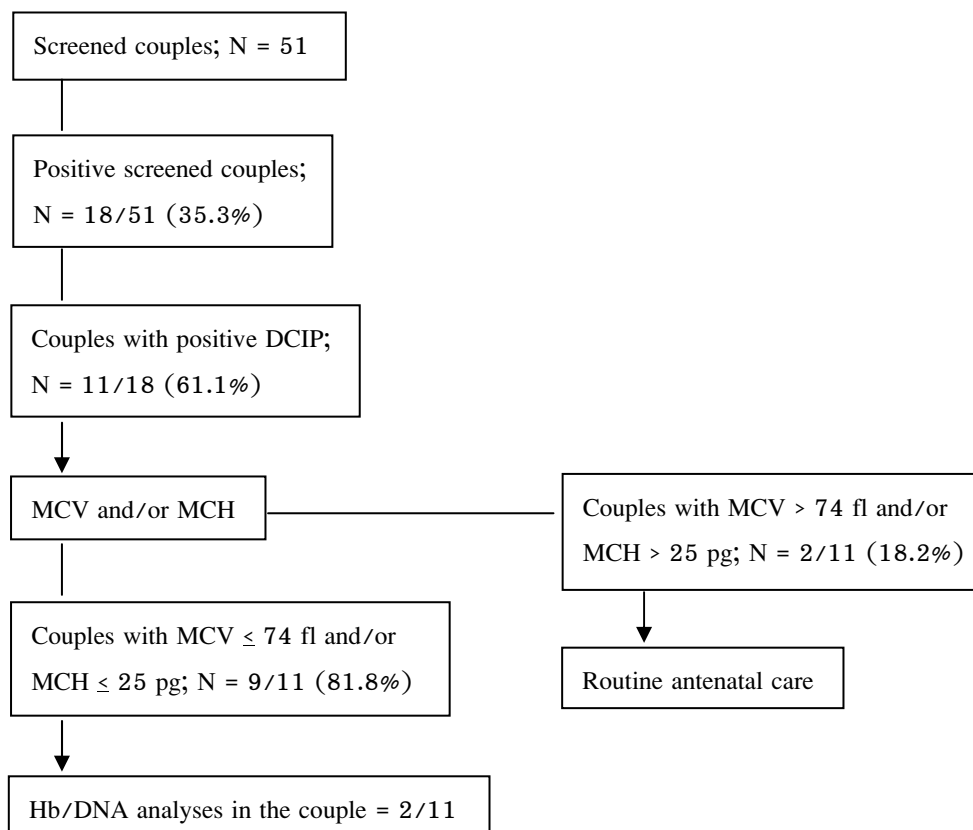
B



รูปที่ 4 ค่า MCV (A) และ MCH (B) ในตัวอย่างเลือดผู้ที่เป็นพาหะ Hb E ที่ไม่มีจีน α -thal 1 และพาหะ Hb E ที่มีจีน α -thal 1 ร่วม (group 1: Hb E trait without α -thal 1; N = 450, group 2: Hb E trait with α -thal 1; N = 24)



รูปที่ 5 แนวทางการคัดคู่สมรสที่มีโอกาสมีลูกเป็น homozygous Hb E ออกจากการส่งตรวจยืนยันต่อไป



รูปที่ 6 ผลการทดสอบแนวทางการคัดคู่สมรสที่มีโอกาสมีลูกเป็น homozygous Hb E จากการส่งตรวจยืนยันต่อ ในคู่สมรสที่มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน จำนวน 51 คู่

6. ความชุกภาวะเลือดจาง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก

4.1 ภาวะเลือดจางในตัวอย่างเลือดผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

จากการประเมินภาวะเลือดจาง โดยใช้เกณฑ์องค์การอนามัยโลก ($Hb < 11$ g/dl สำหรับหญิงตั้งครรภ์ และ $Hb < 13$ g/dl สำหรับเพศชาย) พบภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ ร้อยละ 27.7 (320/1,154) ในเพศชายร้อยละ 12.0 (19/158) พบภาวะขาดธาตุเหล็ก (ferritin < 20 ng/ml) ในหญิงตั้งครรภ์ ร้อยละ 27.5 (138/502) และพบภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก (ferritin < 20 ng/ml & $Hb < 11.0$ g/dl) ร้อยละ 11.6 (58/502) โดยในเพศชายไม่พบภาวะขาดธาตุเหล็กเลย (ตารางที่ 10) และเมื่อประเมินอัตราการตรวจพบภาวะเลือดจางจำแนกตามพื้นที่ พบภาวะเลือดจางแตกต่างกันไป ตั้งแต่ร้อยละ 17.2 ใน โรงพยาบาล ลำปลายมาศ ถึงร้อยละ 36.8 ในโรงพยาบาลเขาวง (รูปที่ 7)

4.2 ภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์

จากการประเมินภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก ในตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์จากโรงพยาบาลชุมชน 6 แห่ง โดยใช้ระดับ ferritin < 20 ng/ml ร่วมกับ $Hb < 11$ g/dl เป็นเกณฑ์ตัดสิน พบว่า แต่ละพื้นที่มีอัตราการตรวจพบภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กแตกต่างกันไป โดยพื้นที่ที่พบภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กสูงสุด คือ โรงพยาบาลเขาวง โดยพบได้สูงถึงร้อยละ 50 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเลือดจาง ในขณะที่พื้นที่อื่น ๆ พบได้น้อยกว่าอย่างชัดเจน (รูปที่ 8)

4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างเงินธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและผลของภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กและเงิน α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

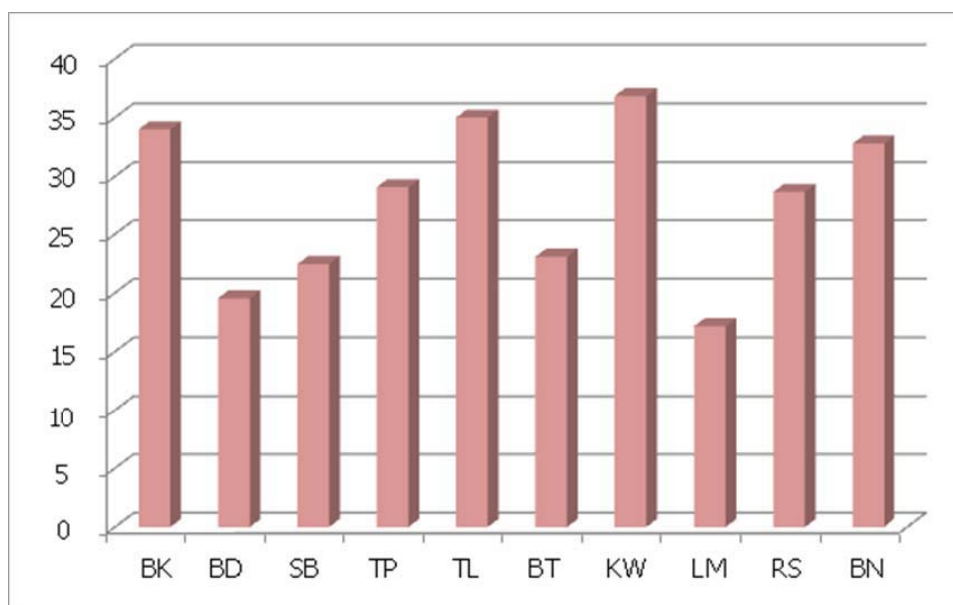
จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดจาง (โดยใช้ระดับ Hb เป็นเกณฑ์) กับผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH ในผู้ที่มีเงินธาลัสซีเมียชนิดต่าง ๆ (รูปที่ 9-10) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเงินธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย จะเห็นได้ว่ามีพาหะธาลัสซีเมียบางชนิดเท่านั้นที่มีสัดส่วนของผู้ที่มีภาวะเลือดจางค่อนข้างสูง ส่วนผู้ที่เป็นพาหะ α -thal 2 นั้น หากไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็กร่วม ส่วนใหญ่จะไม่มีภาวะเลือดจาง และยังพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กจะอยู่ในระยะที่ไม่มีภาวะเลือดจาง และจะเห็นได้ว่า ส่วนใหญ่ของผู้ที่มีเงินธาลัสซีเมียจะมีค่า MCV และ MCH ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีเงินธาลัสซีเมีย (non-thalassemia) เมื่อใช้เกณฑ์ $MCV < 80$ fl และ/หรือ $MCH < 27$ pg เป็นเกณฑ์ตัดสินเพื่อคัดเลือกตัวอย่างเพื่อส่งตรวจวินิจฉัยว่าเป็นพาหะ α -thal 1 และ/หรือ β -thal หรือไม่ ก็ จะเห็นได้ว่ามีผลบวกปลอมได้จากพาหะธาลัสซีเมียอีกหลายชนิด จากข้อมูลในตารางที่ 11 ซึ่งแสดงสัดส่วนของธาลัสซีเมียแต่ละชนิดที่พบในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH เป็นบวกและลบ จะเห็นได้ว่า ชนิดของธาลัสซีเมียที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกทุกราย คือ α -thalassemia ชนิดที่มีเงิน α -globin ผิดปกติมากกว่า 2 จีน, β -thalassemia และ homozygous Hb E ส่วนชนิดอื่นๆ ให้ผลการตรวจคัดกรองได้ทั้งบวกและลบ เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบสัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมียชนิดต่างๆ ในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกและลบ (ทั้งแนวทางการใช้ค่า MCV/MCH และ OF-test) พบว่า พาหะธาลัสซีเมียที่มีผลต่อการเกิดผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียอย่างมีนัยสำคัญ คือ พาหะ Hb E ที่ไม่มีเงิน α -thalassemia ร่วม และพาหะ Hb CS / Ps (ตารางที่ 12-13)

ตารางที่ 10 อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะขาดเหล็ก ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และธาลัสซีเมียในผู้มารับบริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

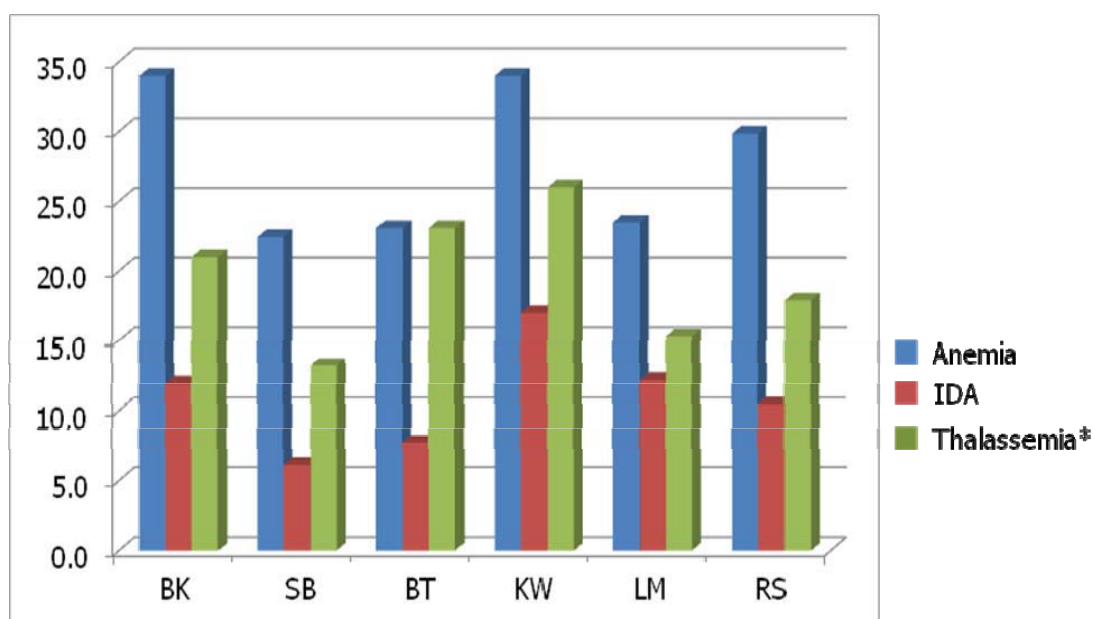
	Female (N = 1154)		Male (N = 158)	
	Proportion (%)	95% CI	Proportion (%)	95% CI
Anemia ^a	27.7	25.2 – 30.4	12.0	7.4 – 18.1
Iron deficiency ^b	27.5	23.6 – 31.6	0	–
Iron deficiency anemia ^b	11.6	8.9 – 14.7	0	–

a : Based on WHO criteria: Hb < 11.0 g/dl, N

b : Based on ferritin < 20 ng/ml, ferritin available in 502 women and 107 men

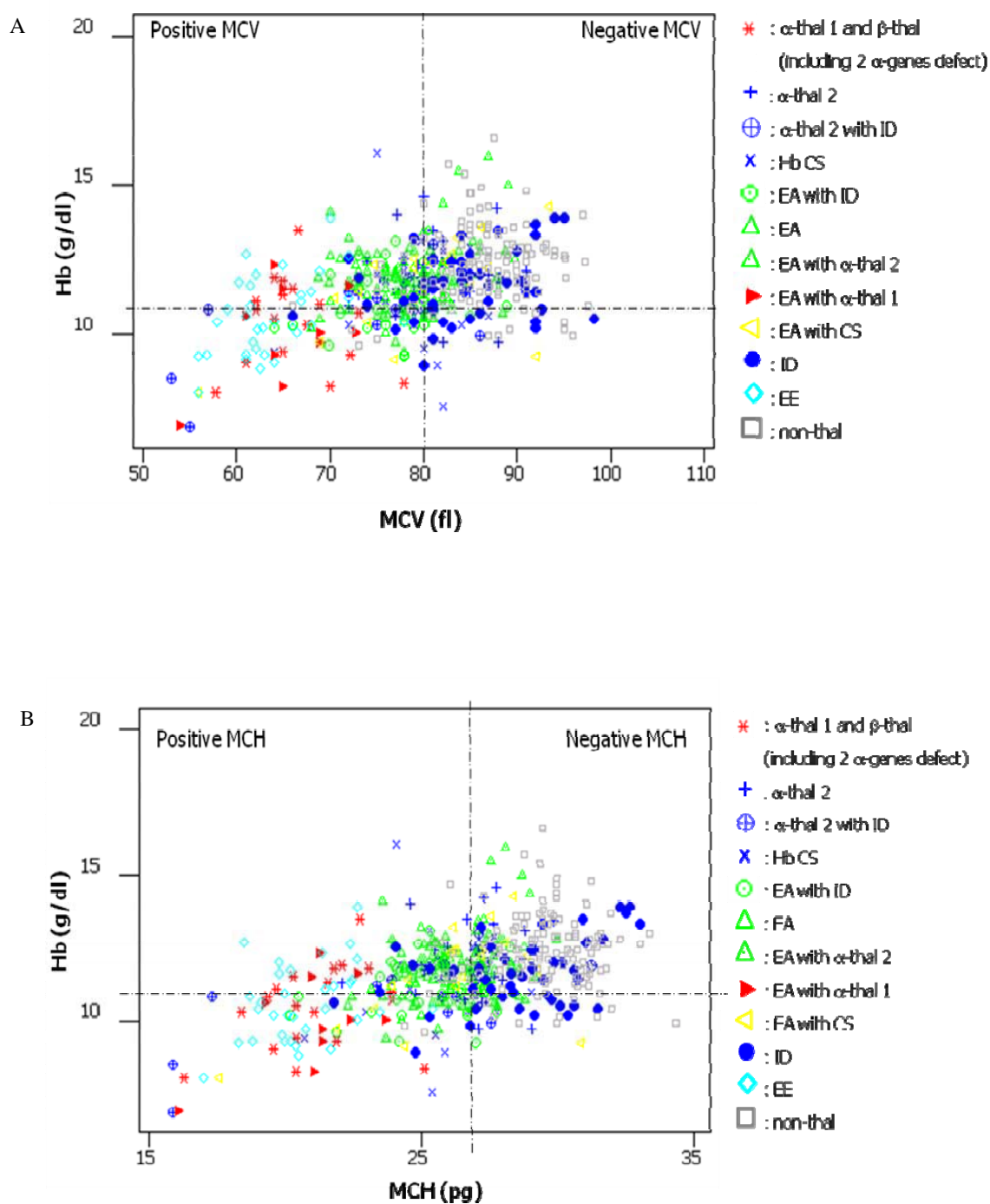


รูปที่ 7 อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง จำแนกตามพื้นที่ (BK: รพ.บึงกาฬ จ.หนองคาย, BD: รพ.บ้านดุง จ.อุดรธานี, SB: รพ.ศรีบุญเรือง จ.หนองบัวลำภู, TP: รพ.ธาตุพนม จ.นครพนม, TL: รพ.ท่าลี่ จ.เลย, BT: รพ.บ้านแท่น จ.ชัยภูมิ, KW: โรงพยาบาลเขาวง จ.กาฬสินธุ์, LM: รพ.ลำปลายมาศ จ.บุรีรัมย์, RS: รพ.ราชสีไศล จ.ศรีสะเกษ, BN: รพ.บุญทริก จ.อุบลราชธานี)



รูปที่ 8 อัตราการตรวจพบภาวะเลือดจาง ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และธาลัสซีเมีย ในโรงพยาบาลชุมชน 6 แห่ง (BK: รพ.บึงกาฬ จ.หนองคาย, SB: รพ.ศรีบุญเรือง จ.หนองบัวลำภู, BT: รพ.บ้านแท่น จ.ชัยภูมิ, KW: โรงพยาบาลเขาวง จ.กาฬสินธุ์, LM: รพ.ลำปลายมาศ จ.บุรีรัมย์, RS: รพ.ราชภัฏ จ.ศรีสะเกษ)

*ไม่รวมพาหะ α -thalassemia 2



รูปที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างจีนธาลัสซีเมียกับภาวะเลือดจางและการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย MCV (A) และ MCH (B)

ตารางที่ 11 ชนิดของธาลัสซีเมียที่พบในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH ที่เป็นบวกและลบ

Thalassemia genotype	MCV screening				MCH screening			
	Positive		Negative		Positive		Negative	
	n	%	n	%	n	%	n	%
α-thalassemia								
Two or more α -gene defect	18	5.9	0	0	18	5.8	0	0
Single α -gene defect								
Heterozygous α -thal 2	32	10.5	23	7.6	29	9.3	26	8.8
Heterozygous Hb CS/Ps	24	7.9	12	4.0	25	8.0	11	3.7
β-thalassemia	7	2.3	0	0	7		0	0
Hb E								
Heterozygous Hb E	105	34.4	34	11.2	116	37.1	23	7.8
Heterozygous Hb E with 2 or more	11	3.6	0	0	11	3.5	0	0
α-gene defect								
Heterozygous Hb E with single α -gene defect								
Heterozygous Hb E with α -thal 2	28	9.2	27	8.9	25	8.0	30	10.2
Heterozygous Hb E with Hb CS/Ps	12	3.9	11	3.6	15	4.8	8	2.7
Homozygous Hb E	36	11.8	0	0	36	11.5	0	0
Non-thalassemia	32	10.5	196	64.7	31	9.9	197	66.8

ตารางที่ 12 สัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมีย ภาวะขาดเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็กในกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย MCV และ MCH เป็นบวกและลบ

Condition	MCV screening					MCH screening				
	Positive		Negative		P-value	Positive		Negative		P-value
	(N = 306)		(N = 303)			(N = 314)		(N = 295)		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Heterozygous α -thal 2	32	10.5	23	7.6	0.216	29	9.2	26	8.8	0.856
Heterozygous Hb CS /Ps	24	7.8	12	4.0	0.041	25	8.0	11	3.7	0.025
Heterozygous Hb E	105	34.3	34	11.2	< 0.001	116	36.9	23	7.8	< 0.001
Heterozygous Hb E with α -thal 2	28	9.1	27	8.9	0.981	25	8.0	30	10.1	0.343
Heterozygous Hb E with Hb CS /Ps	12	3.9	10	3.3	0.681	15	4.8	8	2.7	0.177
All ID [§]	84	27.5	54	17.8	0.004	83	26.4	55	18.6	0.021
ID without thal	11	3.6	36	11.9	< 0.001	11	3.5	36	12.2	< 0.001
All IDA [€]	40	13.1	19	6.3	0.004	43	13.7	16	5.4	< 0.001
IDA without thal	4	1.3	10	3.3	0.101	5	1.6	9	3.0	0.234

[§] All individuals with ferritin < 20 ng/ml, [€] All individuals with ferritin < 20 ng/ml and Hb < 11 g/dl

ตารางที่ 13 สัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมีย ภาวะขาดเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็กในกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองด้วย OF เป็นบวกและลบ

Condition	Positive (N = 116)		Negative (N = 192)		P-value
	n	%	n	%	
Heterozygous α -thal 2	8	6.9	25	13.0	0.070
Heterozygous Hb CS / Ps	5	4.3	17	8.9	0.103
Heterozygous Hb E	38	32.8	34	17.7	0.004
Heterozygous Hb E with α -thal 2	16	13.8	8	4.2	0.006
All ID [§]	14	12.1	33	17.2	0.208
ID without thal	0	–	13	6.8	nd
All IDA [€]	9	7.8	13	6.8	0.748
IDA without thal	0	–	3	1.6	nd

[§] All individuals with ferritin < 20 ng/ml, [€] All individuals with ferritin < 20 ng/ml and Hb < 11 g/dl

nd: not determine due to samall sample size

บทที่ 4

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

1. สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ประเทศไทยได้ดำเนินการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียอย่างจริงจัง ตั้งแต่ประมาณ ปี พ.ศ. 2540 หลังจากที่ได้รับพระราชบัญญัติ (26) ได้พัฒนาชุดน้ำยาสำเร็จรูปสำหรับคัดกรองธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกันให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยระยะแรก เป็นการจัดอบรมเชิงปฏิบัติการให้กับผู้ปฏิบัติงานอย่างเข้มข้นและต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จากผลการสำรวจความถูกต้องของการตรวจคัดกรองในโรงพยาบาลชุมชน 11 แห่ง แม้ว่าส่วนใหญ่ (8/11 แห่ง) มีผลการตรวจคัดกรองที่อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีโรงพยาบาลชุมชนอีกส่วนหนึ่งที่มีผลการตรวจคัดกรองที่ผิดพลาดค่อนข้างมาก (ตารางที่ 3) แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองของโรงพยาบาลชุมชน โดยแนวทางการพัฒนาประสิทธิภาพในระยะสั้นสามารถทำได้โดยการจัดอบรมเชิงปฏิบัติการ ซึ่งจากผลการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าได้ผลดี (ตารางที่ 4) อย่างไรก็ตาม การพัฒนาประสิทธิภาพอย่างยั่งยืนเป็นสิ่งจำเป็น และสามารถทำได้โดยจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพ หรือการทดสอบความชำนาญเพื่อกำกับติดตามประสิทธิภาพให้อยู่ในเกณฑ์ดีตลอดเวลา ในการศึกษาครั้งนี้ จึงให้โรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการจัดตั้งระบบการควบคุมคุณภาพและระบบการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรอง ทดลองเริ่มดำเนินการในโรงพยาบาล โดยให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องคิดริเริ่มและวางระบบด้วยตนเอง ตั้งแต่การวางตัวบุคคลผู้รับผิดชอบ การจัดหาตัวอย่างควบคุม การดำเนินการทดสอบตัวอย่างควบคุม รวมทั้งการประเมินผล ผลการดำเนินการในครั้งนี้ นอกจากเป็นการปรับมาตรฐานการปฏิบัติงานของผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้อง และผู้ปฏิบัติงานทราบระดับความชำนาญการตรวจคัดกรองของตนเองแล้ว (ตารางที่ 5-7) ยังก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้มารับบริการโดยตรงที่ได้รับผลการตรวจที่มีความถูกต้อง นำไปสู่การควบคุมและป้องกันโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ผลอีกประการหนึ่งของการสำรวจสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในครั้งนี้ คือ การทราบความชุกและชนิดของธาลัสซีเมียจากหลากหลายพื้นที่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ทั้งนี้ แม้ว่าที่ผ่านมามีรายงานการสำรวจธาลัสซีเมียค่อนข้างมากในประเทศไทย แต่มักเป็นผลจากพื้นที่เดียว อีกทั้งส่วนใหญ่เป็นการรายงานชนิดธาลัสซีเมียโดยอาศัยผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเป็นหลัก จึงทำให้ขาดข้อมูลที่ชัดเจนของพาหะ α -thalassemia หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง α -thalassemia 2, Hb CS และ Hb Pakse' รวมทั้ง α -thalassemia 1 ชนิด THAI deletion ซึ่งเป็นชนิดที่มีรายงานการตรวจพบประปรายในคนไทย (19, 27-28) แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ในการสำรวจในชุมชน ซึ่งการวินิจฉัยธาลัสซีเมียเหล่านี้ได้อย่างถูกต้อง ต้องการผลการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอเท่านั้น ซึ่งไม่มีการตรวจในงานประจำวัน จากผลการตรวจหาจีน α -thal 1 ชนิด THAI deletion พบว่า จีน α -thal 1 (THAI deletion) มีความถี่ในคนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือต่ำมาก โดยพบความถี่ของจีนเท่ากับ 0.0003 (1/1,460 ราย) (ตารางที่ 2) และยังพบว่าตัวอย่างที่พบจีนชนิดนี้ เป็นตัวอย่างจากโรงพยาบาลชุมชนเขาวง ซึ่งผู้มารับบริการส่วนหนึ่งเป็นกลุ่มชาติพันธุ์ เป็นการยืนยันว่าจีนชนิดนี้พบได้น้อยในคนไทยทั่วไป แต่มีโอกาสพบสูงกว่าในชุมชนเฉพาะซึ่งการควบคุมและป้องกันโรคในกลุ่มนี้ต้องคำนึงถึงจีนชนิดนี้ด้วย ส่วนจีน α -thalassemia อีกชนิดหนึ่งที่ยังไม่เคยมีการสำรวจอย่างเป็นระบบมาก่อน คือ Hb Pakse' ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่มีคุณสมบัติเหมือนกับ Hb CS และจัดเป็น α -thalassemia 2 ด้วย ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดนี้มีรายงานตรวจพบครั้งแรกในผู้ป่วยชาวลาวในปี ค.ศ. 1994 (29) หลังจากนั้นก็ไม่มียุทธศาสตร์อีกเลย จนกระทั่งปี ค.ศ. 2003 เริ่มมีรายงานการตรวจพบในคนไทยและชาวกัมพูชาที่เป็นโรค EABart's และโรค Hb H (24, 25, 30) แสดงให้เห็นว่าน่าจะพบในคนไทยรวมทั้งประเทศใกล้เคียงได้ไม่น้อย การศึกษาครั้งนี้เป็นรายงานแรกที่รายงานผลการสำรวจ Hb Pakse' จากหลากหลายพื้นที่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งพบว่ามีค่าความชุกเฉลี่ยร้อยละ 0.98 (ตารางที่ 2) จีนนี้จึงเป็นอีกจีนหนึ่งที่จะต้องคำนึงถึงในการวินิจฉัยเพื่อการดูแลรักษาและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมที่ถูกต้อง เนื่องจากการมีปฏิสัมพันธ์ของจีนนี้กับจีน α -thal 1 ส่งผลให้เกิดโรคธาลัสซีเมียที่อาจมีอาการที่รุนแรงได้ (31-32) การศึกษาครั้งนี้ นอกจากเป็นการยืนยันความชุกและความหลากหลายของจีนธาลัสซีเมียที่พบได้สูงมากแล้ว ยังทำให้ทราบขนาดปัญหาของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่พบซึ่ง

แตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ โดยเห็นได้ว่า ในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน มีโอกาสพบโรค homozygous α -thal 1 มากกว่าพื้นที่อื่นๆ จากอัตราการตรวจพบ α -thal 1 (รูปที่ 1) ส่วนพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่างนั้นน่าจะพบโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้น้อยกว่าพื้นที่อื่นๆ แต่มีโอกาสพบคู่สมรสที่มีลูกเป็นเพียง homozygous Hb E ได้สูง ซึ่งหากมีการกำหนดแนวทางสำหรับการคัดกรองคู่สมรสเหล่านี้ นอกจากจะช่วยให้ระบบส่งต่อได้ จะช่วยลดค่าใช้จ่ายการตรวจยืนยันลงได้อีกมาก

นอกจากนี้ จากข้อมูลความชุกธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกัน เห็นได้ว่าอัตราการตรวจพบภาวะ β -thalassemia ในแต่ละพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือไม่แตกต่างกันมากนัก โดยพบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร (รูปที่ 1) แสดงให้เห็นว่าโอกาสการพบโรค β -thalassemia/Hb E ก็ไม่สูง ก่อให้เกิดคำถามความคุ้มค่าของการดำเนินงานตรวจคัดกรองในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือได้ ในการศึกษาครั้งนี้ จึงได้ประมาณการค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อผลลัพธ์ คือ การค้นพบคู่เสี่ยงของการดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย โดยวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังของโรงพยาบาลชุมชนพระยืน ซึ่งเห็นได้ว่า ในแต่ละปีมีโอกาสพบคู่เสี่ยงประมาณ 2 คู่ หรือประมาณร้อยละ 3 ของคู่สมรสทั้งหมดที่เข้ารับการตรวจคัดกรอง (ตารางที่ 8) และเมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการจนกระทั่งพบคู่เสี่ยง พบว่า มีค่าใช้จ่ายประมาณ 62,500 บาท/ปี คิดเป็นร้อยละ 0.9 ของค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วย 1 ราย (รูปที่ 2) ซึ่งถือว่าน้อยมาก น่าจะเป็นการลงทุนที่คุ้มค่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่การป้องกันการมีลูกเป็นโรคชนิดรุนแรง ซึ่งส่งผลกระทบต่อด้านจิตใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวที่ไม่สามารถประเมินค่าเป็นเงินได้

จากการประเมินรูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์โมโนโคลนและการประเมินความเสี่ยงในคู่สมรส แสดงให้เห็นว่าส่วนใหญ่เป็นคู่ที่ไม่เสี่ยงต่อโรคเป้าหมายสามโรค และมีโอกาสพบคู่สมรสที่มีโอกาสมีลูกเป็นเพียง homozygous Hb E ได้ค่อนข้างสูง (ตารางที่ 9) ในการศึกษาครั้งนี้ จึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลทางโลหิตวิทยาเพื่อกำหนดแนวทางอย่างง่ายสำหรับการคัดคู่สมรสดังกล่าวออกจากระบบการส่งต่อ ซึ่งคู่สมรสดังกล่าวเป็นคู่ที่เป็นพาหะ Hb E (heterozygote/homozygote) ทั้งคู่ ซึ่งมีข้อควรระวังในการพิจารณาคัดออก คือ ทั้งคู่ต้องไม่มีจีน α -thal 1 ร่วม จากการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่า หากใช้ค่า MCV > 74 fl หรือ MCH > 25 pg (32) ร่วมกับ DCIP น่าจะสามารถคัดคู่สมรสที่ไม่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงออกไปได้ โดยในการคัดกรองให้พิจารณาผล DCIP ในคู่สมรสก่อน หากมีผล DCIP เป็นบวกทั้งคู่ ให้พิจารณาค่า MCV และ/หรือ MCH หากพบว่าคนใดคนหนึ่งมีค่า MCV > 74 fl หรือ MCH > 25 pg ก็ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจยืนยันต่อ (รูปที่ 5) จากการนำแนวทางดังกล่าวทดสอบในคู่สมรสที่มารับบริการตรวจคัดกรองจำนวน 50 คู่ พบว่าสามารถคัดคู่สมรสที่ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจยืนยันออกไปได้จำนวน 9 คู่ จากเดิมต้องส่งตรวจยืนยันทั้งสิ้น 11 คู่ เหลือคู่ที่ต้องส่งตรวจต่อเพียง 2 คู่ (รูปที่ 6) ซึ่งประหยัดค่าใช้จ่ายลงได้ถึงร้อยละ 80 อย่างไรก็ตาม ข้อกำหนดที่สำคัญสำหรับโรงพยาบาลที่จะใช้แนวทางนี้ คือ ต้องเป็นโรงพยาบาลที่คัดกรองด้วยแนวทาง MCV/DCIP และมีผลการทดสอบ DCIP ที่มีความถูกต้องสูง ซึ่งจะได้นำแนวทางนี้ไปประเมินในกลุ่มตัวอย่างที่ขนาดใหญ่ขึ้นและจำนวนโรงพยาบาลที่มากขึ้นต่อไป

2. ภาวะเลือดจาง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก

จากการประเมินภาวะเลือดจาง พบภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉลี่ยร้อยละ 27.7 เมื่อจำแนกตามพื้นที่ก็จะพบความชุกแตกต่างกันไป ตั้งร้อยละ 17.2-36.8 (รูปที่ 7) สะท้อนให้เห็นว่า สถานการณ์ความรุนแรงของปัญหาภาวะเลือดจางในประเทศไทยลดลงเป็นลำดับ และลักษณะของปัญหาภาวะเลือดจางเปลี่ยนแปลงจากปัญหาในทุกพื้นที่เป็นปัญหาเฉพาะพื้นที่มากขึ้น อันเป็นผลจากการดำเนินการแก้ไขปัญหาและการพัฒนาของประเทศ ซึ่งปัญหาภาวะเลือดจางมักพบความชุกสูงในประเทศด้อยพัฒนา (33) ทั้งนี้ความแตกต่างของสัดส่วนการพบภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์ระหว่างพื้นที่นี้ ส่วนหนึ่งอาจมีสาเหตุมาจากลักษณะทางประชากรและสังคมของกลุ่มประชากรที่ศึกษา และลักษณะของพื้นที่ที่มีภูมิศาสตร์ สภาพแวดล้อม และระดับการพัฒนาที่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างอัตราการตรวจพบภาวะขาดธาตุเหล็กและพาหะธาลัสซีเมียในกลุ่มที่มีภาวะเลือดจาง โดยชนิดของธาลัสซีเมียที่นำมาเปรียบเทียบจะนับเฉพาะชนิดที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีผลต่อการเกิดภาวะเลือดจางอย่างมีนัยสำคัญ คือ α -thal 1, β -thal, Hb CS/Ps และ Hb E (17) เห็นได้ว่าทุกพื้นที่ที่มีอัตราการตรวจพบธาลัสซีเมียสูงกว่าภาวะขาดธาตุเหล็ก (รูปที่ 8) และพบว่าบางพื้นที่ที่มีอัตราการตรวจพบภาวะขาดธาตุเหล็กค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) ได้แก่ โรงพยาบาลศรีบุญเรือง จ.หนองบัวลำภู และโรงพยาบาลบ้านแท่น จ.ชัยภูมิ ซึ่งเป็นพื้นที่ที่อยู่ใกล้เขตเมือง และประชากรมีเศรษฐกิจค่อนข้างดี ในขณะที่พื้นที่โรงพยาบาลเขาวง จ.กาฬสินธุ์ และโรงพยาบาลลำปลายมาศ จ.บุรีรัมย์ มีอัตราการตรวจพบภาวะขาดธาตุเหล็กค่อนข้างสูง โดยพบได้ถึงประมาณร้อยละ 50 ของผู้ที่มีภาวะเลือดจางทั้งหมด ส่วนใหญ่พบร่วมการมีธาลัสซีเมียด้วย ผลการศึกษาครั้งนี้เป็นการยืนยันว่า ในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือสาเหตุหลักของภาวะเลือดจางน่าจะเป็นธาลัสซีเมียมากกว่าภาวะขาดธาตุเหล็ก ดังเช่นที่เคยมีรายงานทั้งในเด็กและหญิงตั้งครรภ์ (17, 34-35) อย่างไรก็ตาม สำหรับพื้นที่ที่พบภาวะขาดธาตุเหล็กสูงส่วนหนึ่งนั้น น่าจะเป็นผลมาจากผู้มารับบริการเป็นกลุ่มชาติพันธุ์ ที่มีความแนบแน่นกับวิถีชีวิต ความเชื่อ วัฒนธรรม อีกทั้งเศรษฐกิจ ทำให้ขาดความรู้ที่ถูกต้องในการดูแลสุขภาพ รวมทั้งลักษณะทางกายภาพของพื้นที่ ทำให้ไม่สามารถเข้าถึงการบริการได้สะดวกโดยเฉพาะอย่างยิ่งพื้นที่โรงพยาบาลเขาวง ดังนั้น การบริการดูแลสุขภาพหญิงตั้งครรภ์ในพื้นที่ห่างไกลความเจริญหรือประชากรกลุ่มเฉพาะ จำเป็นต้องมีมาตรการการดูแลสุขภาพในหญิงวัยเจริญพันธุ์ การเฝ้าระวังภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กอย่างเข้มข้นควบคู่ไปกับการให้บริการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียเมื่อตั้งครรภ์ รวมถึงการประเมินผลของภาวะขาดธาตุเหล็กต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย เพื่อใช้เป็นแนวทางกำหนดมาตรการค้นหาพาหะธาลัสซีเมียร่วมกับภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กต่อไป นอกเหนือไปจากมาตรการหรือแนวทางที่ดำเนินการในพื้นที่ทั่วไป

จากการประเมินผลโดยการเปรียบเทียบสัดส่วนของพาหะธาลัสซีเมียชนิดต่าง ๆ รวมทั้งภาวะขาดธาตุเหล็กและภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในกลุ่มที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกและลบ แสดงให้เห็นว่า การมีภาวะขาดธาตุเหล็กหรือมีภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กโดยไม่มีธาลัสซีเมียร่วมด้วย ไม่มีผลต่อการเกิดผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองแต่อย่างใด ในทางกลับกัน จะเห็นว่าส่วนใหญ่ของผู้ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กโดยไม่มีภาวะเลือดจางให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นลบ (ตารางที่ 12-13) ข้อมูลการศึกษานี้เน้นย้ำให้เห็นถึงความจำเป็นในการให้เหล็กเสริมเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กในหญิงตั้งครรภ์ และชี้ให้เห็นว่าภาวะขาดธาตุเหล็กและ α -thal 2 ไม่ได้เป็นปัจจัยหลักของการเกิดผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย MCV และ MCH รวมทั้ง OF-test แต่ผลบวกปลอมที่เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 90 สามารถอธิบายได้ด้วยธาลัสซีเมียหลากหลายชนิดที่พบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Hb E ซึ่งพบได้สูงในภูมิภาคนี้ (ตารางที่ 11)

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

1. สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วยแนวทางที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน มีความถูกต้องในระดับหนึ่ง แต่ควรมีการจัดตั้งระบบการควบคุมคุณภาพและการทดสอบความชำนาญ เพื่อกำกับติดตามการดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ให้มีความถูกต้องอย่างสม่ำเสมอ
 ข้อเสนอแนะสำหรับโรงพยาบาลชุมชนในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย
 - แต่ละโรงพยาบาลควรมีการประเมินประสิทธิภาพการทดสอบกรองธาลัสซีเมียของผู้ปฏิบัติงาน ซึ่งอาจทำได้โดย
 - การจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพสำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียทั้งภายในและภายนอกห้องปฏิบัติการ โดยร่วมมือกับโรงพยาบาลหรือศูนย์วิชาการเขต ที่เป็นแม่ข่ายในการตรวจยืนยัน
 - วิเคราะห์ข้อมูลผลการตรวจคัดกรองย้อนหลัง โดยตัวชี้วัดที่อาจนำมาใช้ประเมินประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียได้อย่างคร่าวๆ คือ อัตราการตรวจพบตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก ทั้งนี้ หากเป็นโรงพยาบาลชุมชนที่มีความชุกของฮีโมโกลบินผิดปกติสูง (เช่น ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีฮีโมโกลบินอีสูง) ควรมีอัตราการตรวจพบผลบวกของสองการทดสอบร่วมกัน ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้มารับบริการทั้งหมด
 - เนื่องจากการอ่านผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP เป็นการอ่านผลด้วยตาเปล่า ซึ่งขึ้นอยู่กับ การตัดสินใจของบุคลากรแต่ละคน ควรจัดอบรมเชิงปฏิบัติการเพื่อเพิ่มทักษะและฟื้นฟูความรู้ในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียผู้ปฏิบัติงานอย่างสม่ำเสมอ
 - ในกรณีที่มีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินด้วยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติอยู่แล้ว การใช้ค่า MCV และ/หรือ MCH เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการตรวจคัดกรองแทน OF ซึ่งจะช่วยลดผลบปปลอมที่เกิดจากความชุ่นที่ไม่ชัดเจนจากการดูด้วยตาเปล่าได้
3. สถานการณ์ภาวะเลือดจางในหญิงตั้งครรภ์
 - ในเขตเมืองสาเหตุหลักของภาวะเลือดจางอธิบายได้ด้วยเงินธาลัสซีเมีย ส่วนในพื้นที่ที่เป็นชุมชนเฉพาะซึ่งภาวะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กยังเป็นปัญหา ควรกำหนดมาตรการเชิงรุกค้นหากลุ่มเป้าหมายเพื่อดำเนินงานส่งเสริมสุขภาพและป้องกันภาวะเลือดจาง นอกเหนือจากการให้เหล็กเสริมในหญิงตั้งครรภ์
4. ผลของภาวะขาดเหล็ก ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และพาหะ α -thalassemia 2 ต่อการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย
 - ภาวะขาดเหล็ก ภาวะเลือดจางจากการขาดเหล็ก และพาหะ α -thalassemia 2 ไม่ใช่สาเหตุหลักของการเกิดผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย แต่การเป็นพาหะธาลัสซีเมียร่วมกับภาวะขาดเหล็กซึ่งพบในกลุ่มบวกได้สูงกว่ากลุ่มลบอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่า ในการให้คำแนะนำการดูแลภาวะสุขภาพระหว่างการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ให้ผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรอง ควรคำนึงถึงการมีสองภาวะร่วมกันด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.
2. Fucharoen S, Winichagoon P. Thalassaemia in Southeast Asia: problem and strategy for prevention and control. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 647-655.
3. สำนักส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 11. 1-2 กันยายน 2548; ณ โรงแรมมิราเคิล แกรนด์ กรุงเทพมหานคร.
4. The Thalassemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force. Guideline for investigation of the α - and β -thalassemia traits. *J Clin Pathol* 1994; 47: 289-295.
5. A Working Party of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 101: 783-792.
6. Kattamis C, Efremov G, Pootrakul S. Effectiveness of one tube osmotic fragility test screening in detecting β -thalassemia trait. *J Med Genet* 1981; 18: 266-270.
7. Sivestroni E, Bianco I. A highly cost effective method of mass screening for thalassemia. *Br Med J* 1983; 286: 1007-1009.
8. Thool AA, Walde MS, Shrikhande AV, et al. A simple screening test for detection of heterozygous β -thalassemia. *Indian J Pathol Microbiol* 1998; 41: 423-426.
9. Frischer H, Bowman JE. Haemoglobin E an oxidatively unstable mutation. *J Lab Clin Med* 1975; 35: 531-539.
10. Kulapongs P, Sanguansermisri T, Mertz G, Tawarat S. Dichlorophenolindophenol (DCIP) precipitation test: a new screening test of HbE and HbH. *J Med Ass Soc Thai* 1976; 15: 1 - 7.
11. 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: 364-372.
12. 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: 113-118.
13. 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.
14. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Paritpokee 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: 525-528.
15. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ประทีป คุรุบรรณ, โสภา รัตมีพะกาย, และคณะ. การประเมินสถานการณ์ปัญหาและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2550; 19: 42-53.
16. Charoenlarp P, Dhanamitta S, Kaewvichit R, et al. A WHO collaborative study on iron supplementation in Burma and in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 280-297.

17. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Dietz E, Schelp FP. Thalassemia and hemoglobinopathies rather than iron deficiency are major causes of pregnancy-related anemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 8-11.
18. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Dietz E, Schelp FP. Effect of the maternal betaE-globin gene on hematologic responses to iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 474-479.
19. 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.
20. ประชาธิป พลลาภ, รวีวรรณ พวงพฤกษ์, ฉลอง ทวีชีพ, สัมฤทธิ์ นิ่มมงคล, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา ฟูเจริญ, ณัฐยา แซ่อึ้ง, ภัทร แสนไชยสุริยา. แนวทางการคัดเลือกว่าอย่างเลือดที่เหลืจากงานประจำเพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมคุณภาพ สำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP. *วารสารเทคนิคการแพทย์ และกายภาพบำบัด* 2550; 19: 218 - 226.
21. Altman D. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall/CRC, 1999.
22. กรมบัญชีกลาง. คู่มือสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คณะรัฐมนตรีและราชกิจจานุเบกษา; 2551.
23. Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Pengjam Y. Molecular analysis of a Thai β -thalassemia heterozygote with normal hemoglobin A₂ level: implication for population screening. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 44-49.
24. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Hb Pakse' [α 2, codon 142 (TAA→TAT or Term→Tyr)] in Thai patients with EABart's disease and Hb H disease. *Hemoglobin* 2002; 26: 227-235.
25. 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: 1092-1098.
26. สุพรรณ ฟูเจริญ, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา ฟูเจริญ, ณัฐยา แซ่อึ้ง. สิทธิบัตรเลขที่ 18004 กรมทรัพย์สินทางปัญญา กระทรวงพาณิชย์ ประเทศไทย.
27. Siriratmanawong N, Pinmuang-Ngam C, Fucharoen G, Fucharoen S. Prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis caused by a genetic compound heterozygosity for two different alpha-thalassemia determinants. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 264-268.
28. Viprakasit V, Tanphaichitr VS. Compound heterozygosity for alpha0-thalassemia (- -THAI) and Hb Constant Spring causes severe Hb H disease. *Hemoglobin* 2002; 26: 155-162.
29. Waye JS, Eng B, Patterson M, Chui DH, Olivieri NF. Identification of a novel termination codon mutation (TAA-->TAT, Term-->Tyr) in the alpha 2 globin gene of a Laotian girl with hemoglobin H disease. *Blood* 1994; 83: 3418-3420.
30. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Pung-Amritt P, Petrarat S, Suwantol L, Fisher C, Higgs DR. Clinical phenotypes and molecular characterization of Hb H-Pakse' disease. *Haematologica* 2002; 87:117-125.
31. Jetsrisuparb A, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S, Wiangnon S, Jetsrisuparb C, Sirijirachai J, Chansong K. Development of severe anemia during fever episodes in patients with hemoglobin E trait and hemoglobin H disease combinations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 249-253.

32. Sanchaisuriya K, Chirakul S, Srivorakun H, Fucharoen G, Fucharoen S, Changtrakul Y, Sanchaisuriya P. Effective screening for double heterozygosity of Hb E/ $\alpha(0)$ -thalassemia. *Ann Hematol* 2008; 87(11):911–914.
33. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO database on anemia. Geneva, World Health Organization, 2008.
34. Panomai N, Sanchaisuriya K, Yamsri S, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Schelp FP. Thalassemia and iron deficiency in a group of northeast Thai school children: relationship to the occurrence of anemia. *Eur J Pediatr* 2010; (in press).
35. Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, Wasantwisut E, Pongcharoen T, Bailey KB, Gibson RS. Only a small proportion of anaemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 380–387.

ผลผลิตและผลลัพธ์จากโครงการ

1. การเผยแพร่ผลงานวิจัย

1.1. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์

- 1.1.1. ชูรัตน์ เฟ่งพินิจ, นิรันดร์ มณีกานนท์, ประนอม คุณพระมา, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา. ผลการดำเนินงานค้นหาผู้เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยี่น จังหวัดขอนแก่น. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2553; 22: 149-159.
- 1.1.2. จุฑารัตน์ พลภักดี, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, อัญทิศา ตรีภพ, จักรพันธ์ วันดี, กุลนภา พู่เจริญ, สุพรรณ พู่เจริญ. การพัฒนาระบบการควบคุมคุณภาพภายในและการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลลำปลายมาศ จังหวัดบุรีรัมย์. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2553; 22: 130-138.

1.2. ผลงานวิจัยที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์

1.2.1. ต้นฉบับที่ส่งวารสารวิชาการนานาชาติเพื่อขอรับการตีพิมพ์

- 1.2.1.1. Sanchaisuriya K, Tritipsombut J, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Frank P Schelp. Validation and improvement of rapid combined tests for screening of thalassemia in pregnancy at the community level. (submitted)

1.2.2. ผลงานที่เผยแพร่ในที่ประชุมวิชาการ

- 1.2.2.1. Sanchaisuriya K, Tritipsombut J, Sanchaisuriya P, Fucharoen S, Fucharoen G. False positive and false negative rates of OF and DCIP screening for α^0 -thalassemia, β -thalassemia and Hb E at five peripheral health care facilities in northeast Thailand. Paper presented at the 11th International Conference on Thalassemia and Haemoglobinopathies. Singapore, 8-11 October 2008.
- 1.2.2.2. Sanchaisuriya K, Tritipsombut J, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S. Situation of thalassemia screening in northeast Thailand: a lesson from 10 community hospitals. Paper presented at the 15th National Conference on Thalassemia. Charoensri Grand Royal, Udornthani, 22-24 April 2009.
- 1.2.2.3. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Phollarp P, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S. Frequencies and hematological parameters of thalassemia and hemoglobinopathies in northeast Thailand: implications for prevention and control. Paper presented at the Commission on Higher Education Congress III, University Staff Development Consortium. Royal Cliff Grand Hotel and Spa, Pattaya, 9-11 September 2010.

1.2.3. ผลงานที่อยู่ระหว่างการเตรียมต้นฉบับเพื่อขอรับการตีพิมพ์

- 1.2.3.1. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Phollarp P, Sanchaisuriya P, Fucharoen S, Fucharoen G. Frequencies and hematological parameters of thalassemia and hemoglobinopathies in different regions of northeast Thailand: implications for prevention and control.
- 1.2.3.2. Prachatip Phollarp, Sanchaisuriya K, Tritipsombut J, Sanchaisuriya P, Fucharoen S, Fucharoen G. Effect of α -thalassemia 2 and iron deficiency on thalassemia screening.

2. สื่อโปสเตอร์วิธีการมาตรฐานการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย KKU-OF และ KKU-DCIP

โครงการฯ ได้ผลิตสื่อผังการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย KKU-OF และ KKU-DCIP มอบให้โรงพยาบาลชุมชนทั่วประเทศไปแล้ว มากกว่า 100 แห่ง รวมทั้งมอบให้โรงพยาบาลในนครหลวงเวียงจันทน์ สาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาว 3 แห่ง

3. จัดอบรมเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ให้กับโรงพยาบาลชุมชน 3 แห่ง

4. การเชื่อมโยงกับต่างประเทศ

สร้างเครือข่ายความร่วมมือพัฒนาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียกับประเทศอนุภูมิภาคลุ่มน้ำโขง โดยได้เจรจาความร่วมมือและจัดอบรมวิธีการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย รวมทั้งให้ความอนุเคราะห์นํ้ายาตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและสื่อโปสเตอร์วิธีการมาตรฐานการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย KKU-OF และ KKU-DCIP ให้กับโรงพยาบาลในนครหลวงเวียงจันทน์ 3 แห่ง คือ โรงพยาบาลแม่และเด็ก, โรงพยาบาลมโหสถ และโรงพยาบาลเชษฐาธิราช ภายใต้โครงการวิทยานิพนธ์นักศึกษาระดับปริญญาโท และได้เจรจาความร่วมมือกับ Hue Regional Hematology and Blood Transfusion Center, Hue College of Medicine and Pharmacy ประเทศเวียดนาม เพื่อดำเนินการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียหญิงตั้งครรภ์ในเมืองเว้ ภายใต้โครงการวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาเอก

5. เกียรติบัตรรับรองประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย มอบให้กับโรงพยาบาลชุมชนที่ร่วมโครงการ

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.
Reprint ผลงานวิจัย

การพัฒนาระบบการควบคุมคุณภาพภายในและการทดสอบความชำนาญ การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลลำปลายมาศ จังหวัดบุรีรัมย์

จุฑารัตน์ พลภักดี^{1,2}, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา^{3*}, อัญพิตา ตรีภพ², จักรพันธ์ วันดี², กุลนภา พู่เจริญ³, สุพรรณ พู่เจริญ³

บทคัดย่อ

โรงพยาบาลลำปลายมาศได้ดำเนินการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วยการทดสอบ OF และ DCIP มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ที่ผ่านมายังไม่มีระบบควบคุมคุณภาพ ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาระบบการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการและระบบการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียขึ้น โดยกำหนดให้มีบุคลากรทำหน้าที่คัดเลือกตัวอย่างเลือดที่หลีกเลี่ยงงานประจำวัน ด้วยเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างควบคุมผลบวกจากค่า $MCV < 75$ fl ร่วมกับ $Hb > 10$ g/dl และคัดเลือกตัวอย่างควบคุมผลลบจากค่า $MCV > 85$ fl ร่วมกับ $Hb > 12$ g/dl ตัวอย่างควบคุมที่คัดเลือกถูกนำมาทดสอบกรองโดยผู้คัดเลือกก่อน แล้วจึงส่งให้ผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน ตรวจต่อไปโดยไม่ให้ทราบว่าเป็นตัวอย่างควบคุมและให้บันทึกผลเสมือนหนึ่งเป็นตัวอย่างเลือดผู้มารับบริการตามปกติ ดำเนินการในระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนมิถุนายน 2552 คัดเลือกตัวอย่างควบคุมได้ทั้งสิ้น 100 ราย แบ่งเป็นตัวอย่างควบคุมผลบวก 66 ราย และตัวอย่างควบคุมผลลบ 34 ราย ตัวอย่างทุกรายถูกส่งไปยังศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เพื่อตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐาน ประเมินความสอดคล้องของผลการตรวจคัดกรองระหว่างผู้ปฏิบัติงาน 2 คน ด้วยสถิติ Kappa รวมทั้งประเมินความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียจากความถูกต้องของผลการตรวจคัดกรองในตัวอย่างควบคุม โดยกำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่พบผลลบปลอมของการตรวจคัดกรองพาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia ด้วย OF-test และไม่พบผลลบปลอมของการทดสอบ DCIP ในรายที่มีปริมาณ Hb E มากกว่าร้อยละ 25 รวมทั้งพบผลบวกปลอมของการตรวจคัดกรองได้น้อยกว่าร้อยละ 20 สำหรับตัวอย่างที่ไม่ได้เป็นพาหะธาลัสซีเมียทั้งสามชนิด จากการประเมินความสอดคล้อง พบว่า ผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน ให้ผลสอดคล้องในระดับดีมาก โดยการทดสอบ OF มีค่า Kappa = 0.93 ส่วนการทดสอบ DCIP มีค่า Kappa = 0.96 ผลการประเมินความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย พบว่าผู้ปฏิบัติงานประจำทั้งสองคนมีความชำนาญการตรวจคัดกรองในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ แสดงให้เห็นว่า ผู้ปฏิบัติงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลลำปลายมาศ สามารถทำการทดสอบได้อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นมาตรฐานเดียวกัน ระบบการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการและการทดสอบความชำนาญที่พัฒนาขึ้นเป็นประโยชน์ต่อการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในพื้นที่ให้มีประสิทธิภาพต่อไป

คำสำคัญ : การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย, OF/DCIP, การควบคุมคุณภาพ, การทดสอบความชำนาญ

¹หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาพยาบาลคลินิกและการจัดการ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น,

²โรงพยาบาลลำปลายมาศ จังหวัดบุรีรัมย์,

³ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Development of internal quality control and proficiency testing program for thalassemia screening at Lamplimat Hospital, Buriram province

Jutharat Phonpakdee^{1,2} Kanokwan Sanchaisuriya^{3*}, Jukrapan Wandee², Auntita Treepop², Goonnapa Fucharoen³, Supan Fucharoen³

Abstract

Thalassemia screening using a combined osmotic fragility (OF) test and dichlorophenolindophenol (DCIP) precipitation test has been implemented in Lamplimat Hospital since 2005. However, quality control (QC) system has not yet been established. In order to develop an internal QC and proficiency testing program for thalassemia screening, one of laboratory staffs was assigned to prepare QC samples by selecting left-over blood samples from routine practice. The selection criterion for positive QC was MCV < 75 fl and Hb > 10 g/dl. For negative QC, sample with MCV > 85 fl and Hb > 12 g/dl was selected. These QC samples were firstly tested using the OF and DCIP tests by the assigned staff and then blindly tested by the other two laboratory staffs who took responsibility on the OF/DCIP screening in routine practice. The screening results were recorded as unknown samples. From January to June 2009, a total of 100 QC samples (66 positive QC and 34 negative QC) were collected. All of them were sent to the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, to investigate for thalassemia and hemoglobinopathies using standard methods. Agreement of the OF/DCIP screening between the 2 staffs was evaluated using Kappa statistics. Acceptable proficiency testing was assessed according to the criteria of no false negative OF result in α -thalassemia 1 or β -thalassemia carrier and no false negative DCIP result in Hb E carrier with Hb E > 25% and with false positive rate of less than 20 % in normal QC samples (sample without α -thalassemia 1, β -thalassemia and Hb E). Based on Kappa analysis, a perfect agreement was obtained for both OF test (K = 0.93) and DCIP test (K = 0.96). Proficiency testing on thalassemia screening of the two staffs revealed acceptable result. The data indicates the same standard in performing thalassemia screening of the Lamplimat's laboratory staffs. The internal QC and proficiency testing program established in this study should prove useful for effective prevention and control of thalassemia in the region.

Keywords: Thalassemia screening, OF/DCIP, Quality control, Proficiency testing

¹Master of Sciences in Clinical Pathology and Management, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University,

²Lamplimat Hospital, Buriram Province,

³Center for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

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

บทนำ

โรคเลือดจางธาลัสซีเมียเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของหลายประเทศทั่วโลก เกิดจากความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ของการสร้างฮีโมโกลบิน สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศนโยบายส่งเสริมป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด คือ homozygous α -thalassemia 1 (Hb Bart's hydrops fetalis), homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia / Hb E⁽¹⁾ โดยกำหนดให้ตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่สมัครใจด้วย OF test ร่วมกับ DCIP test หรือ MCV ร่วมกับ DCIP test โดย OF test หรือ MCV เป็นการทดสอบที่ใช้ในการค้นหาพาหะอัลฟาธาลัสซีเมียและบีตาธาลัสซีเมีย ส่วน DCIP ใช้เพื่อค้นหาพาหะฮีโมโกลบินอี⁽²⁻⁴⁾ หากให้ผลการทดสอบอย่างใดอย่างหนึ่งเป็นบวกให้ส่งตรวจยืนยันต่อ แต่หากให้ผลการทดสอบเป็นลบทั้งสองการทดสอบ ถือว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกัน ให้ดูแลครรภ์ตามปกติไม่จำเป็นต้องส่งตรวจยืนยันแต่อย่างใด ดังนั้นการตรวจกรองที่ใช้จึงไม่ควรมีผลลบปลอม เนื่องจากจะทำให้หญิงตั้งครรภ์และคู่สมรสไม่ได้รับคำแนะนำเพื่อการควบคุมและป้องกันที่เหมาะสมและมีโอกาสที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้

ปัจจุบันการทดสอบ OF และ DCIP ได้มีการผลิตเป็นชุดน้ำยาสำเร็จรูปจำหน่ายและใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทย โดยชุดน้ำยาสำเร็จรูปที่นิยมใช้กันทั่วไป คือ KCU OF และ KCU DCIP Clear⁽⁵⁾ แต่ชุดน้ำยาดังกล่าวยังไม่มีตัวอย่างควบคุมคุณภาพให้มากับบรรจุภัณฑ์ เนื่องจากข้อจำกัดของการทดสอบที่จะต้องเลือกใช้ใหม่ในการทดสอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง OF test ดังนั้นโรงพยาบาลแต่ละแห่งจะต้องจัดหาเลือดสำหรับควบคุมคุณภาพเอง ซึ่งห้องปฏิบัติการหลายแห่งไม่ได้ดำเนินการในส่วนนี้ จึงส่งผลให้มีรายการตรวจกรองที่ผิดพลาดได้^(6, 7)

โรงพยาบาลลำปลายมาศ จ. บุรีรัมย์ เป็นโรงพยาบาลที่ได้ดำเนินการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียอย่างจริงจัง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ที่ผ่านมายังไม่มีระบบควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นในกระบวนการทดสอบ ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาระบบการ

ควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียภายในห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลลำปลายมาศขึ้น โดยนำแนวทางการคัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานประจำวันตามที่มีผู้แนะนำไว้⁽⁸⁾ มาประยุกต์ใช้ในการควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในงานประจำวัน อีกทั้งมีแนวคิดที่จะพัฒนาระบบการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของบุคลากรห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลลำปลายมาศ โดยร่วมกับศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งสนับสนุนการตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอ

วัสดุและวิธีการศึกษา

1. การคัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพ

ให้บุคลากร 1 คน ทำหน้าที่คัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการตรวจ CBC ในงานประจำวัน เพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยใช้เกณฑ์ MCV < 75 fl ร่วมกับ Hb > 10 g/dl สำหรับตัวอย่างควบคุมผลบวก และ MCV > 85 fl ร่วมกับ Hb > 12 g/dl สำหรับตัวอย่างควบคุมผลลบ⁽⁸⁾

โครงการวิจัยนี้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE 522230)

2. ขั้นตอนและวิธีการดำเนินการ

2.1 ผู้คัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพ (P1) ตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมคุณภาพที่คัดเลือก บันทึกผลการทดสอบเก็บเป็นข้อมูลเบื้องต้น

2.2 ผู้คัดเลือกตัวอย่างควบคุมคุณภาพจัดเตรียมตัวอย่างควบคุมคุณภาพเสมือนหนึ่งเป็นตัวอย่างผู้มารับบริการการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย ส่งให้กับผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน (เป็นผู้ปฏิบัติงานหลัก 1 คน คือ P2 และผู้ปฏิบัติงานเสริม 1 คน คือ P3) ทำการทดสอบควบคู่กับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในระบบปกติ โดยที่ไม่ทราบว่าเป็นตัวอย่างใดคือตัวอย่างควบคุมคุณภาพและบันทึกผลการทดสอบ

2.3 แบ่งตัวอย่างเลือดควบคุมคุณภาพที่เหลือ ส่งมายังศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัย

ขอนแก่น เพื่อตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยวิธี cellulose acetate electrophoresis และ/หรือ capillary zone electrophoresis (Sebia, France) และตรวจยีน α -thalassemia 1 (SEA และ THAI deletion) ด้วยวิธี gap PCR⁽⁹⁾

2.4 ประเมินผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ปฏิบัติงานโดยเปรียบเทียบกับผลการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐานและเปรียบเทียบระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำและประเมินความชำนาญการตรวจกรองโดยกำหนดเกณฑ์ ดังนี้

ผลการตรวจยืนยัน	เกณฑ์ที่ยอมรับได้
พาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia	ไม่พบ false negative ในรายที่เป็นพาหะ α -thalassemia 1 และ β^0 -thalassemia
พาหะ HbE	ไม่พบ false negative ในรายที่เป็นพาหะ Hb E และมีปริมาณ Hb E > 25 %
Non - thalassemia	False positive (FP) < 20 % *

* กำหนดเกณฑ์จากข้อมูลการศึกษาของ ประชาธิป พลลาภ และคณะ (8) ที่พบ FP rate ของการตรวจคัดกรองด้วย OF / DCIP ประมาณร้อยละ 20 ในตัวอย่างควบคุมที่เป็นลบ

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ความสอดคล้องระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำด้วยสถิติ Kappa⁽¹⁰⁾ และประเมินความชำนาญการทดสอบของผู้ปฏิบัติงานเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนด

ผลการศึกษา

จากการดำเนินการจัดตั้งระบบการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการในระหว่างเดือน มกราคม ถึง เดือน มิถุนายน 2552 โดยจัดส่งตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบที่ได้คัดเลือกจากตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานประจำวันให้ผู้ปฏิบัติงานทำการทดสอบควบคุมกับตัวอย่างที่ส่งตรวจคัดกรองตามระบบปกติ ได้ตัวอย่างควบคุมทั้งสิ้น 100 ราย แบ่งเป็นตัวอย่างควบคุมผลบวก 66 ราย และตัวอย่างควบคุมผลลบ 34 ราย ผลการตรวจคัดกรองด้วย OF test และ DCIP-test ในตัวอย่างควบคุมทั้งสองกลุ่ม โดยผู้คัดเลือกตัวอย่าง (P1) และผู้ปฏิบัติงานประจำทั้งสองคน (P2 และ P3) จำแนกตามผลการตรวจยืนยัน แสดงไว้ใน ตารางที่ 1

ผลการประเมินผลการทดสอบระหว่างผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน โดยประเมินจำแนกตามการทดสอบ พบว่า ผลการทดสอบ OF มีจำนวนตัวอย่างที่อ่านผลไม่ตรงกัน รวม 3 ราย และ ผลการทดสอบ DCIP มีตัวอย่างที่อ่านผลไม่ตรงกันรวม

2 ราย (ตารางที่ 2) เมื่อประเมินความสอดคล้องของผลการทดสอบ OF และ DCIP ด้วยค่า Kappa พบว่า มีค่าเท่ากับ 0.93 และ 0.96 ตามลำดับ

เมื่อประเมินความชำนาญการทดสอบของผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน โดยใช้เกณฑ์ที่กำหนด พบว่า ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ปฏิบัติงานประจำ ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ส่วนผู้ปฏิบัติงานเสริม พบผลลบปลอมของการทดสอบ OF จำนวน 1 ราย (ตารางที่ 3)

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

การพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลลำปลายมาศ ได้ดำเนินการโดยกำหนดให้มีบุคลากรทำหน้าที่จัดเตรียมตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยคัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานประจำวันตามเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างที่ ประชาธิป พลลาภ และคณะ⁽⁸⁾ ได้เสนอไว้ จากนั้นผู้คัดเลือกตัวอย่างเลือดทำการทดสอบ OF/DCIP ก่อน เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้น และส่งตัวอย่างควบคุมให้ผู้ปฏิบัติงานประจำทำการทดสอบควบคุมไปกับตัวอย่างเลือดผู้มารับบริการ ซึ่งผู้ปฏิบัติงานไม่ทราบว่าตัวอย่างใดเป็นตัวอย่างควบคุม รวมทั้งได้กำหนดให้ผู้ปฏิบัติงานเสริมอีก 1 คน ทำการทดสอบตัวอย่างควบคุมด้วย จะเห็นได้ว่า ตัวอย่างควบคุมผลลบทุกรายมีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A_2A และไม่ใช้

ตารางที่ 1 ผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในตัวอย่างควบคุมผลบวกและลบ โดยผู้คัดเลือกตัวอย่างและผู้ปฏิบัติงานประจำ จำแนกตามชนิดฮีโมโกลบินและผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย

กลุ่ม	ชนิดฮีโมโกลบิน	ผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย *	OF/DCIP	จำนวนตัวอย่างที่ตรวจพบ		
				โดย P1	โดย P2	โดย P3
กลุ่มที่ 1	A ₂ A	α -thalassemia 1 trait (N = 4)	+/-	3	3	3
			+/+	1	1	1
		β -thalassemia trait (N = 1)	+/+	1	1	1
		Non α -thalassemia 1 and β -thalassemia (N = 6)	-/+	3	2	3
			+/-	1	1	1
			+/+	2	3	2
	EA	Hb E trait (N = 38)	-/+	28	29	28
			+/+	10	9	10
		Hb E trait with α -thalassemia 1 (N = 5)	+/-	2	0	2
			+/+	3	5	3
			-/+	0	0	1
	CS EA**	Hb E trait with Hb CS (N = 1)	+/-	1	1	1
	EE	Homozygous Hb E without α -thalassemia 1 (N = 10)	+/+	10	10	10
	CSA ₂ A	Hb CS trait	+/+	1	1	1
กลุ่มที่ 2	A ₂ A	Non α -thalassemia 1 and β -thalassemia (N = 34)	-/-	34	34	34

* วินิจฉัยจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและผลการตรวจยีน α -thalassemia 1, ** Hb E = 19.7 %

พาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia และพบว่าผู้ปฏิบัติงานทั้งสามคนให้ผลการตรวจเป็นลบทั้งสองการทดสอบตรงกัน แสดงให้เห็นว่าด้วยเกณฑ์การคัดเลือกสามารถใช้ในการคัดเลือกตัวอย่างควบคุมผลบวกได้เป็นอย่างดี ส่วนกลุ่มควบคุมผลบวกพบผลการตรวจคัดกรองได้หลายรูปแบบ รวมทั้งพบพาหะธาลัสซีเมียได้หลายชนิด ส่วนใหญ่เป็นพาหะ Hb E ทั้งที่มีและไม่มี α -thalassemia 1 ร่วม และที่พบมากรองลงมา คือ homozygous Hb E (ตารางที่ 1)

ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของประชาธิป พลลาภ และคณะ⁽⁸⁾ ที่พบว่า ด้วยเกณฑ์การคัดเลือกทำให้มีโอกาสพบตัวอย่างที่มีฮีโมโกลบินอีได้สูงกว่าธาลัสซีเมียชนิดอื่นเนื่องจากเป็นตัวอย่างเลือดของกลุ่มประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีความชุกของฮีโมโกลบินอีสูงกว่า^(11,12) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ สามารถคัดตัวอย่างควบคุมที่เป็นพาหะ α -thalassemia 1 เข้ามา รวมทั้งสิ้น 9 ราย รวมทั้งพบตัวอย่างที่เป็นพาหะ β -thalassemia 1 ราย สะท้อนโดย

ทางอ้อมว่า ในพื้นที่นี้ น่าจะมีความชุกของ α -thalassemia 1 สูงเช่นกัน รวมทั้งมีโอกาสพบพาหะ β -thalassemia ด้วย ทำให้มีโอกาสพบโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมป้องกันได้สูงทั้งสามโรค เป็นข้อมูลให้ผู้ปฏิบัติงานตระหนักว่าผลการตรวจคัดกรองในพื้นที่ควรมีความถูกต้องสูง และหากพิจารณาผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในกลุ่มควบคุมผลบวกจะเห็นว่าในรายที่มี α -thalassemia 1 แฝง และ β -thalassemia ซึ่งควรให้ผลการทดสอบ OF เป็นบวกนั้น ผู้ปฏิบัติงานทั้งสามคนได้ผล OF เป็นบวกตรงกัน ยกเว้น 1 รายที่เป็นพาหะ α -thalassemia 1 ร่วมกับ Hb E ที่ผู้ปฏิบัติงานเสริม (P3) อ่านผลการทดสอบ OF เป็นลบ ส่วนในรายที่มี Hb E ส่วนใหญ่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกตรงกัน ยกเว้นรายที่เป็นพาหะ Hb E ที่มี α -thalassemia 1 ร่วม 2 ราย ที่มีผู้ปฏิบัติงานประจำ (P2) เพียงคนเดียว ที่มีผลการตรวจเป็นบวกถูกต้อง และ พาหะ Hb E ร่วมกับ Hb Constant Spring อีก 1 ราย ซึ่งเป็นรายที่มีปริมาณ Hb E ต่ำกว่าร้อยละ 25 ซึ่งผู้ปฏิบัติงานทั้งสามคนรายงานผล DCIP เป็นลบตรงกันทั้งสามคน จึงถือได้ว่าบุคลากรทั้งสามคนมีผลการตรวจที่สอดคล้องกัน

จากการวิเคราะห์ความสอดคล้องผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วยสถิติ Kappa จะเห็นได้ว่า ผลการตรวจคัดกรองของผู้ปฏิบัติงานประจำ (P2) และผู้ปฏิบัติงานเสริม (P3) มีผลสอดคล้องในระดับดีมากทั้งการทดสอบ OF ($K = 0.93$) และ DCIP ($K = 0.96$) โดยที่การทดสอบ OF มีตัวอย่างที่ให้ผลไม่สอดคล้องกัน เพียง 3 ราย ส่วนการทดสอบ DCIP มีผลที่ไม่สอดคล้องกันเพียง 2 ราย (ตารางที่ 2) ซึ่งผลที่ไม่สอดคล้องไม่ส่งผลกระทบให้เกิดผลลบปลอมของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียโดยใช้สองการทดสอบร่วมกัน เนื่องจากตัวอย่างที่ให้ผลไม่สอดคล้องต่อการทดสอบ OF นั้น 2 ราย เป็นตัวอย่างที่เป็นพาหะ Hb E ที่ไม่มี α -

thalassemia 1 ร่วม ซึ่งอาจให้ผลการทดสอบ OF เป็นบวกหรือลบก็ได้^(2,3) ส่วนอีก 1 ราย จากผลการตรวจยืนยันพบว่าเป็นพาหะ Hb E ที่มี α -thalassemia 1 ร่วม ซึ่งผู้ปฏิบัติงานรายงานผลการทดสอบ DCIP เป็นบวก จึงไม่กระทบต่อผลการคัดกรองโดยใช้สองการทดสอบร่วมกัน ส่วนผลที่ไม่สอดคล้องต่อการทดสอบ DCIP เป็นตัวอย่างที่เป็นพาหะ Hb E ที่มี α -thalassemia 1 แฝง จึงอาจให้ผลความชุกที่ไม่ชัดเจนได้ เนื่องจากผู้ที่เป็นพาหะ Hb E ที่มี α -thalassemia 1 จะส่งผลให้ปริมาณ Hb E ลดต่ำลง⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตาม ตัวอย่างทั้งสองรายนี้ให้ผลการทดสอบ OF เป็นบวก จึงไม่ถูกคัดกรองออกจากระบบการตรวจคัดกรองแต่อย่างใดจากข้อมูลความสอดคล้องข้างต้น แสดงให้เห็นว่า ผู้ปฏิบัติงานของโรงพยาบาลลำปลายมาศ มีมาตรฐานการทดสอบและอ่านผลไม่แตกต่างกัน สามารถทำงานทดแทนกันได้เป็นอย่างดี

หากประเมินความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของบุคลากรรายบุคคล โดยเปรียบเทียบผลการตรวจคัดกรองจำแนกตามการทดสอบกับผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐาน โดยกำหนดเกณฑ์ว่าไม่ควรมีผลลบปลอมของการทดสอบ OF ในรายที่เป็นพาหะ α -thalassemia 1 และ β -thalassemia และไม่ควรมีผลลบปลอมของการทดสอบ DCIP ในรายที่เป็นพาหะ Hb E ที่มีปริมาณ Hb E มากกว่าร้อยละ 25 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด รวมทั้งยอมรับอัตราผลบวกปลอมได้ไม่เกินร้อยละ 20 ในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่พาหะเป้าหมายทั้งสามชนิด ถือได้ว่าผู้ปฏิบัติงานประจำ (P2) และผู้คัดเลือกตัวอย่าง (P2) มีความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (ตารางที่ 3) ส่วนผู้ปฏิบัติงานเสริม (P3) นั้นอาจต้องพิจารณาปรับปรุงการอ่านผลการทดสอบ OF เนื่องจากพบผลลบปลอมของการทดสอบ OF ในตัวอย่างที่เป็นพาหะเป้าหมาย

ตารางที่ 2 ความสอดคล้องของผลการทดสอบ OF test และ DCIP-test โดยผู้ปฏิบัติงานประจำ 2 คน

Screening by P3	Screening by P2		Total
	Positive	Negative	
OF-test			
Positive	33	1	34
Negative	2	64	66
Total	35	65	100
DCIP-test			
Positive	59	0	59
Negative	2	39	41
Total	61	39	100

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความชำนาญการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของผู้ทำการทดสอบ 3 คน

ผลการตรวจ ยืนยัน	เกณฑ์การประเมิน	ผลการตรวจคัดกรอง			ผลการ ประเมิน
		P1	P2	P3	
พาหะ α -thal 1 และ β -thal	ไม่พบ false negative ของการทดสอบ OF-test ในรายที่เป็นพาหะ α -thal 1 และ β^0 -thal	FN = 0	FN = 0	FN = 10 % (1/10)	ผ่าน (เฉพาะ P1 และ P2)
พาหะ Hb E	ไม่พบ false negative ของการทดสอบ DCIP ในรายที่เป็นพาหะ Hb E และมี ปริมาณ Hb E > 25 % หรือไม่มีพาหะ α - thal 1 ร่วม	FN = 0	FN = 0	FN = 0	ผ่าน
Non α -thal 1, β -thal, Hb E	พบ false positive ของการตรวจคัด กรองด้วย OF/DCIP ได้ไม่เกิน 20 %	FP =15.0 % (6/40)	FP =15.0 % (6/40)	FP =15.0 % (6/40)	ผ่าน

การศึกษาครั้งนี้เป็นการเริ่มต้นพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการ จากผลการศึกษาที่ได้ทำให้ทราบว่าบุคลากรในโครงการมีความชำนาญการทดสอบที่เป็นมาตรฐานเดียวกันและมีประสิทธิภาพอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ซึ่งจะนำไปสู่การดำเนินการควบคุมคุณภาพภายในห้องปฏิบัติการได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนางานของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลลำปลายมาศโดยตรงแล้ว การศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สำหรับโรง

พยาบาลชุมชนอื่นๆที่ต้องการพัฒนาระบบควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียภายในห้องปฏิบัติการขึ้น นอกเหนือจากการจัดทำมาตรฐานการปฏิบัติงาน (standard operating procedure; SOP) ดังที่ ศาสตราจารย์วันทอง และคณะได้เสนอไว้⁽¹⁴⁾ และมีข้อเสนอแนะว่าในระยะเริ่มต้นอาจขอความร่วมมือกับโรงพยาบาลจังหวัดหรือโรงพยาบาลศูนย์ที่เป็นแม่ข่ายในการตรวจยืนยัน ซึ่งทำให้ทราบความชำนาญและมาตรฐานการปฏิบัติงานของบุคลากรที่เกี่ยวข้องในเบื้องต้น

หลังจากนั้นควรส่งตัวอย่างควบคุมภายในห้องปฏิบัติการเอง โดยอาจดำเนินการเป็นระยะ หากพบผลที่ไม่สอดคล้องหรือไม่เป็นไปตามที่คาดหมาย ก็จะเป็นข้อพึงตระหนักให้ผู้ปฏิบัติงานวิเคราะห์หาสาเหตุเพื่อดำเนินการแก้ไขต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัย “สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย” ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยบางส่วนจากทุนสนับสนุนการศึกษาอิสระ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอขอบพระคุณ นพ.ยิ่งเกียรติ พิษณุวงศ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลลำปลายมาศ และคุณเสาวณีย์ จิตสัตย์ หัวหน้าห้องปฏิบัติการชั้นสูงที่สนับสนุนการดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาล รวมทั้งเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการชั้นสูงทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือการเก็บข้อมูล

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 พู่เจริญ, สุพรรณ พู่เจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2551; 20: 165-77.
5. สุพรรณ พู่เจริญ, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา พู่เจริญ, ญัฐยา แซ่อึ้ง. สิทธิบัตรเลขที่ 18004 กรมทรัพย์สินทางปัญญา กระทรวงพาณิชย์ ประเทศไทย.
6. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ประทีป คุรุวรรณ, โสภา รัศมีผะกาย, ศุภลักษณ์ จันคำ, ญัฐยา แซ่อึ้ง, กุลนภา พู่เจริญ และคณะ. การประเมินสถานการณ์ปัญหาและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2550; 19: 42-53.
7. สิทธิชัย ปัญญาใส, สรญา ชีช่วง. ประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในโรงพยาบาล 3 แห่ง ในจังหวัดนครศรีธรรมราช. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2552; 27: 61-72.
8. ประชาธิป พลลาภ, รวีวรรณ พวงพฤกษ์, ฉลอง ทวีชีพ, สัมฤทธิ์ นิ่มมงคล, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, กุลนภา พู่เจริญ และคณะ. แนวทางการคัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือจากงานประจำเพื่อใช้เป็นตัวอย่างควบคุมคุณภาพสำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF / DCIP. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2550; 19: 218 - 26.
9. 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.
10. Altman D. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall/CRC, 1999.
11. 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.
12. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Dietz E, et al. Thalassemia and hemoglobinopathies rather than iron deficiency are major causes of pregnancy-related anemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37: 8-11.

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.
14. ศาคร วันทอง, กุลนภา พู่เจริญ, เชี่ยวชาญ สระคูพันธ์, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ณัฐยา แซ่อึ้ง, สุพรรณ พู่เจริญ. การจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลเมืองสรวง จังหวัดร้อยเอ็ด. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2550; 19: 148-66.

ผลการดำเนินงานค้นหาผู้เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน จังหวัดขอนแก่น

บุรรัตน์ แผงพิต^{1,2}, นิรันดร มณีกานนท์², ประนอม คุณพระมา², กนกวรรณ แสนไชยสุริยา^{3*}

บทคัดย่อ

โรงพยาบาลพระยีนได้ดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข โดยมีแนวทางในการดำเนินงาน คือ ตรวจคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ และติดตามสามีในรายที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก หากพบว่าผลการตรวจคัดกรองในสามีเป็นบวกด้วย ก็จะส่งตัวอย่างเลือดคู่สมรสไปตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอ ที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัดขอนแก่น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการดำเนินงานค้นหาผู้เสี่ยงของโรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ที่มาใช้บริการฝากครรภ์ อัตราการติดตามสามี และวิเคราะห์ความเสี่ยงจากผลตรวจคัดกรองและผลตรวจยืนยัน เพื่อประเมินอัตราการตรวจพบคู่สมรสเสี่ยง ผลการศึกษาจำแนกตามปีงบประมาณ 2549, 2550 และ 2551 พบหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก ร้อยละ 53.5, 49.3 และ 53.9 ในจำนวนนี้ติดตามสามีมาตรวจคัดกรองได้ร้อยละ 56.9, 76.1 และ 70.8 ตามลำดับ เมื่อประเมินความเสี่ยงจากผลตรวจคัดกรอง พบคู่เสี่ยงเฉลี่ย 3 ปี คิดเป็นร้อยละ 63.8 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองผิดปกติ และพบคู่สมรสเสี่ยงจริงทั้งสิ้น 8 คู่ คิดเป็นร้อยละ 3.1 ของคู่สมรสที่รวบรวมได้ 260 คู่ โดยเป็นคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia / Hb E จำนวน 6 คู่ และ homozygous α -thalassemia 1 จำนวน 2 คู่ ผลการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการค้นหาผู้เสี่ยง พบว่ามีค่าใช้จ่ายประมาณ 62,500 บาท/ปี คิดเป็นร้อยละ 0.9 ของค่าดูแลรักษาพยาบาลตลอดอายุขัยของผู้ป่วย 1 ราย ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า โรงพยาบาลพระยีน มีผลการดำเนินงานดีเป็นไปตามเป้าหมายของกระทรวงสาธารณสุข และสามารถพบค้นพบคู่เสี่ยงที่อาจนำไปสู่การป้องกันทารกเกิดใหม่เป็นโรคชนิดรุนแรงได้ อย่างไรก็ตาม ผลการประเมินความเสี่ยงจากรูปแบบผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในคู่สมรส พบว่าประมาณร้อยละ 25 ของคู่สมรสที่มีผลคัดกรองบวก มีโอกาสมีบุตรเป็น homozygous Hb E ดังนั้น ควรมีแนวทางอย่างง่ายเพื่อคัดคู่สมรสกลุ่มนี้ออกจากการส่งตรวจยืนยันเพื่อลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น

คำสำคัญ: การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย, คู่สมรสเสี่ยง, โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

¹หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²โรงพยาบาลพระยีน จังหวัดขอนแก่น

³ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ผู้รับผิดชอบบทความ

Performance of thalassemia screening program for identification of at-risk couples at Prayuen Hospital, Khon Kaen province

Churat Pengpinij^{1,2}, Nirandorn Maneekanondh², Pranom Khunprama², Kanokwan Sanchaisuriya³ *

Abstract

Complying with national policy of the Ministry of Public Health, Prayuen Hospital has implemented thalassemia screening program since 2006. Based on the operational guidelines, pregnant women attending antenatal care service are screened for thalassemia using OF/DCIP approach. In case of positive results, the husbands are requested to be screened for thalassaemia as well. Accordingly, blood samples of the positive-screened couples are referred to the Regional Medical Sciences Center, Khon Kaen, to investigate further whether they have true risk. In order to evaluate the performance of thalassemia screening program conducted at Prayuen Hospital during 2006-2008, a retrospective data on the number of the first-visit pregnant women, number of positive screened couples as well as number of the at-risk couples were collected. The positive rate of thalassemia screening, the percentage of screened husbands and the positive rate of at-risk couples were calculated. It was found that the rate of positive screened women in 2006, 2007 and 2008 was 53.5 %, 49.3 % and 53.9 %, respectively. Of the positive-screened women, 56.6 %, 76.1 % and 70.8% of the husbands had been screened for thalassemia. During these 3 fiscal years, a total of 260 couples were gathered. Among them, 8 (3.1 %) were at risk of having babies with severe thalassemia diseases, i.e. 6 at risk of β -thalassemia / Hb E and 2 at risk of homozygous α -thalassemia 1. The expense of laboratory identification of at risk couples was 62,500 baht/year (0.9 % of treatment expense for 1 patient). The results demonstrated that Prayuen Hospital had good performance and complied with the goal of the Ministry of Public Health in that at-risk couples were identified. Consequently, the births of new cases with severe thalassemia diseases could be prevented. However, risk assessment based on Hb analysis revealed that approximate 25% of the positive screened couples were at risk of having babies with non-severe disease, i.e. homozygous Hb E. Therefore, a simple strategy for screening out of these couples is needed to reduce unnecessary expenses of laboratory confirmation.

Keywords: Thalassemia screening, Couple-at-risk, Severe thalassemia disease

¹Bachelor of Sciences in Medical Technology program, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University,

²Prayuen Hospital, Khon Kaen Province,

³Center for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

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

บทนำ

ธาลัสซีเมียเป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ของการสร้างฮีโมโกลบินที่มีอุบัติการณ์สูงในประเทศไทย โดยพบพาหะธาลัสซีเมียได้ประมาณร้อยละ 20-30 ของประชากร อีกทั้งมีความหลากหลายทางพันธุกรรมมาก⁽¹⁻³⁾ ทำให้มีโอกาสพบผู้ที่เป็นโรคที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่มีความรุนแรงแตกต่างกันไป ชนิดที่มีอาการรุนแรงมากที่สุด คือ โรค Hb Bart's hydrops fetalis โดยผู้ที่เป็นโรคนี้นักจะเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์หรือหลังคลอดไม่นานนัก เกิดจากการได้รับการถ่ายทอดยีนอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 มาจากทั้งพ่อและแม่ (homozygous α -thalassemia 1) ส่วนชนิดที่มีอาการแสดงทางคลินิกรุนแรงรองลงมา คือ โรคธาลัสซีเมียชนิดที่เรียกว่า homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia/Hb E ซึ่งผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียสองชนิดหลังนี้ ส่วนใหญ่จะมีอาการซีดเนื่องจากมีเม็ดเลือดแดงแตก มีตับและม้ามโตมาก ส่งผลให้มีลักษณะรูปร่างหน้าตาที่เปลี่ยนแปลงไป มีการเจริญเติบโตช้า ต้องได้รับการรักษาโดยการถ่ายเลือด⁽⁴⁾ ในรายที่รุนแรงมากและได้รับเลือดเป็นประจำต้องได้รับการรักษาโดยการให้ยาขับธาตุเหล็กต้องเสียค่าใช้จ่ายสูง นับเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญ รวมทั้งเป็นปัญหาทางด้านเศรษฐกิจและสังคมทั้งต่อตัวผู้ป่วยและของประเทศ ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุขจึงได้กำหนดเป็นนโยบายให้มีการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียขึ้นโดยมีเป้าหมายลดจำนวนทารกเกิดใหม่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้งสามชนิด และกำหนดนโยบายให้สถานบริการสาธารณสุขทุกแห่งตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาพาหะธาลัสซีเมียที่เป็นเป้าหมายในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่สมัครใจ และกำหนดแนวปฏิบัติสำหรับค้นหาพาหะธาลัสซีเมีย คือ ให้ตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ด้วย OF/DCIP หรือ MCV/DCIP และติดตามสามีมาตรวจคัดกรองในรายที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก หากพบว่าสามีมีผลตรวจคัดกรองเป็นบวกด้วยก็ให้ส่งตัวอย่างเลือดไปยังโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลจังหวัดหรือหน่วยงานที่เป็นแม่ข่าย เพื่อตรวจยืนยันหรือให้การวินิจฉัยธาลัสซีเมีย และวิเคราะห์ความเสี่ยงเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ต่อไป^(5, 6)

โรงพยาบาลพระยีน จังหวัดขอนแก่น เป็นโรงพยาบาลขนาด 30 เตียง ได้ดำเนินงานตรวจคัดกรองตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2549 โดยได้

ดำเนินงานตามแนวทางที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด จาก การดำเนินงานมาเป็นเวลา 3 ปี ทางโรงพยาบาลยังไม่เคยประเมินผลการดำเนินงานของโรงพยาบาลมาก่อน ในการศึกษานี้ จึงได้วิเคราะห์ผลการดำเนินงานของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียจากข้อมูลย้อนหลัง ประกอบด้วย อัตราการตรวจพบผลคัดกรองที่เป็นบวก ซึ่งเป็นข้อมูลโดยอ้อมที่สะท้อนประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองของโรงพยาบาล อัตราการติดตามสามีหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองเป็นบวก และอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจคัดกรองและคู่เสี่ยงจากการตรวจยืนยัน ซึ่งสะท้อนถึงโอกาสการตรวจพบโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในพื้นที่ รวมทั้งวิเคราะห์รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในคู่สมรส เพื่อประเมินโอกาสการพบคู่สมรสที่เสี่ยงจริงในพื้นที่

วิธีการศึกษา

1. แนวทางการดำเนินงานคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระยีน

1.1 หญิงตั้งครรภ์ทุกรายได้รับฟังคำชี้แจงจากงานเวชปฏิบัติครอบครัวเกี่ยวกับการคัดกรองธาลัสซีเมียก่อนการเจาะเลือด

1.2 เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียด้วย OF/DCIP ตัวอย่างเลือดหญิงตั้งครรภ์ทุกราย และแจ้งผลไปยังงานเวชปฏิบัติครอบครัว

1.3 เจ้าหน้าที่งานเวชปฏิบัติครอบครัวให้คำปรึกษาในเบื้องต้นแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองผิดปกติ และติดตามสามีมาเจาะเลือดตรวจคัดกรองด้วย

1.4 ส่งตัวอย่างเลือดคู่สมรสทุกคู่ที่มีผลคัดกรองด้วย OF/DCIP เป็นบวก (ทั้งแบบที่เป็น +/-, -/+ และ +/+) ไปตรวจยืนยันที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัดขอนแก่น ตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในตัวอย่างเลือดทุกรายและพิจารณาเลือกตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ในตัวอย่างบางรายตามความเหมาะสม และแจ้งผลกลับมายังโรงพยาบาลพระยีน

1.5 เจ้าหน้าที่เจ้าหน้าที่งานเวชปฏิบัติครอบครัวส่งคู่สมรสเสี่ยงพบแพทย์เพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ในกรณีที่คู่สมรสมีความประสงค์ตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ จะส่งคู่สมรสไปยังโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นหรือโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

2. การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลย้อนหลัง ปีงบประมาณ 2549, 2550 และ 2551 จากงานเวชระเบียนและสมุดบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย ข้อมูลจำนวนหญิงตั้งครรภ์รายใหม่และจำนวนสามีหญิงตั้งครรภ์ที่ติดตามได้ จำนวนหญิงตั้งครรภ์และสามีที่มีผลตรวจคัดกรองเป็นบวก และผลการตรวจยืนยันในคู่สมรส

3. การวิเคราะห์ข้อมูล

ประเมินผลการดำเนินงานเพื่อค้นหาคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โดยแสดงข้อมูลเป็นร้อยละของตัวชี้วัด ได้แก่ อัตราการตรวจพบผลคัดกรองที่เป็นบวก อัตราการติดตามสามี อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากผลคัดกรอง อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 รวมทั้งวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามขั้นตอนการดำเนินงาน

ผลการศึกษา

1. จำนวนตัวอย่างและอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีนระหว่างปีงบประมาณ 2549 ถึง 2551

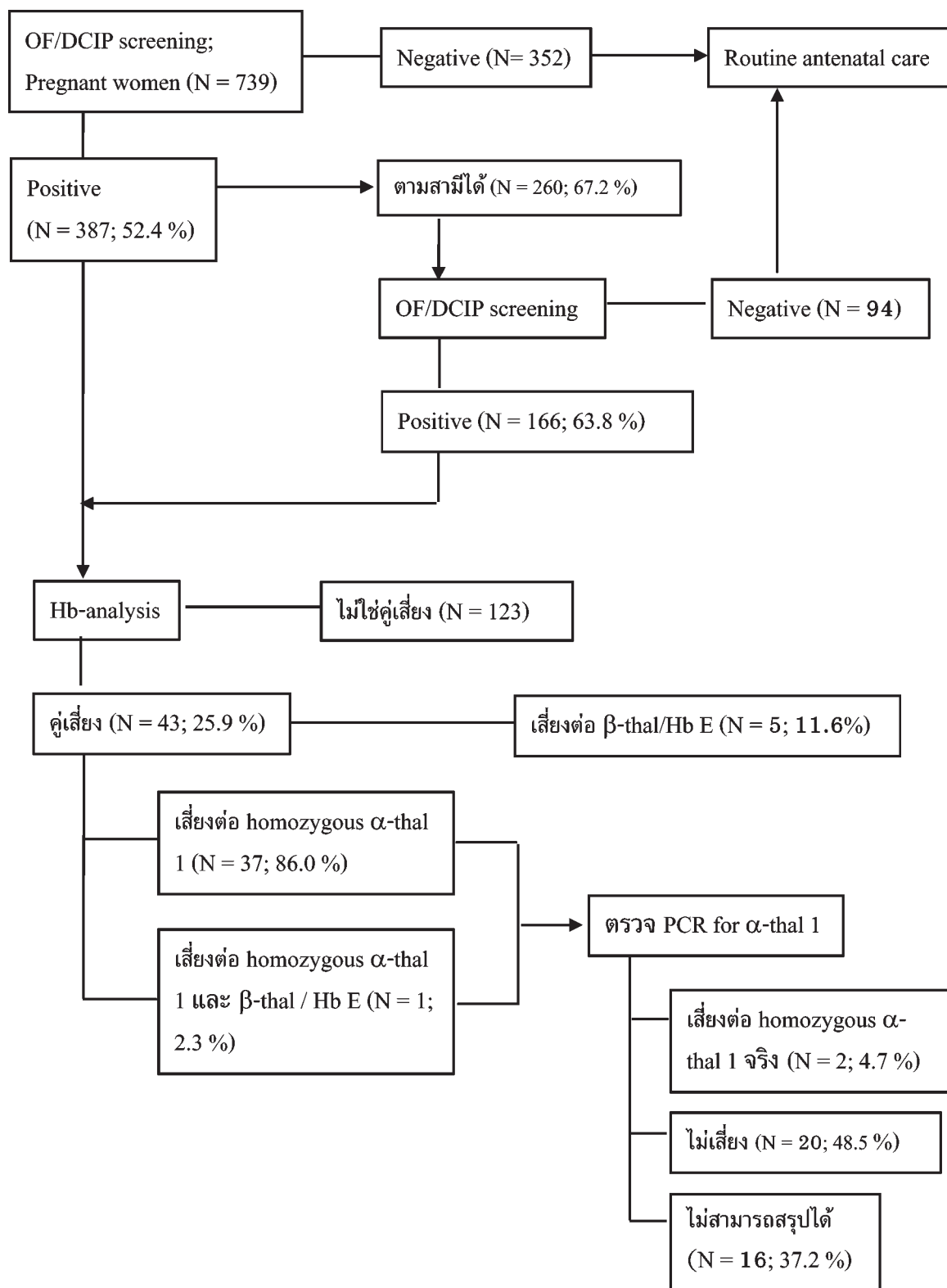
รูปที่ 1 แสดงจำนวนตัวอย่างและอัตราการพบตามขั้นตอนการดำเนินงานค้นหาคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549 ถึง 2551 จากหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ที่ได้ตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP ในรอบ 3 ปี จำนวนทั้งสิ้น 739 ราย พบผลตรวจคัดกรองที่ผิดปกติ (ผลเป็น +/- หรือ -/+ หรือ +/+) จำนวน 387 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.4 ในจำนวนนี้สามารถติดตามสามีได้ 260 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.2 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลผิดปกติ และพบผลคัดกรองผิดปกติในสามีจำนวน 166 ราย คิดเป็นคู่สมรสเสี่ยงจากการตรวจคัดกรองร้อยละ 63.8 ของคู่สมรสทั้งหมด จากการประเมินความเสี่ยงด้วยผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินที่ได้รับจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัดขอนแก่น พบคู่เสี่ยงทั้งสิ้น 43 คู่ คิดเป็นร้อยละ 25.9 ของคู่สมรสเสี่ยงจากการตรวจคัดกรองโดยเป็นคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 จำนวน

37 คู่ และเสี่ยงต่อ β -thalassemia / Hb E จำนวน 5 คู่ และเสี่ยงต่อทั้ง homozygous α -thalassemia 1 และ β -thalassemia / Hb E จำนวน 1 คู่ คิดเป็นร้อยละของคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเท่ากับ 86.1, 11.6 และ 2.3 ตามลำดับ ในจำนวนคู่เสี่ยงต่อ homozygous β -thalassemia 1 มีคู่สมรสที่สามารถสรุปความเสี่ยงจากผลตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ได้ทั้งสิ้น 22 คู่ และไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากไม่มีผลตรวจวิเคราะห์ยีน จำนวน 16 คู่ โดยในจำนวนที่สามารถสรุปผลได้ พบคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 จริง จำนวน 2 คู่

2. ผลการดำเนินงานค้นหาคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน จำแนกตามปีงบประมาณ

จากการดำเนินงานค้นหาคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน เมื่อเปรียบเทียบผลการดำเนินงานจำแนกตามปีงบประมาณ โดยเปรียบเทียบอัตราการตรวจตัวอย่างที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก, อัตราการติดตามสามี, อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง และอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจยืนยัน พบว่า อัตราการตรวจพบตัวอย่างที่คัดกรองเป็นบวกมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันตลอด 3 ปี และพบว่าอัตราการติดตามสามี มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น คือจาก ร้อยละ 56.9 ในปี 2549 เป็นร้อยละ 76.1 ในปี 2550 และร้อยละ 70.1 ในปี 2551

เมื่อเปรียบเทียบจำนวนคู่เสี่ยงจากผลการตรวจคัดกรองในระหว่างปี 2549 ถึง 2551 พบว่ามีแนวโน้มลดลงจาก 78.0 ในปี 2549 เป็น 60.9 ในปี 2551 ในจำนวนนี้เมื่อประเมินความเสี่ยงจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน พบคู่เสี่ยงได้ร้อยละ 34.4, 13.0 และ 26.8 ตามลำดับ เมื่อประเมินร่วมกับผลการตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 พบคู่เสี่ยงจริงในแต่ละปีต่อคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน คิดเป็นร้อยละ 18.2, 16.7 และ 20.0 ตามลำดับ และเมื่อคำนวณเป็นอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจริงต่อคู่สมรสทั้งหมด พบว่า มีอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจริง คิดเป็นร้อยละ 4.9, 1.2 และ 3.3 ตามลำดับ เฉลี่ย 3 ปี พบได้ร้อยละ 3.1 (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 จำนวนตัวอย่างและขั้นตอนการดำเนินงานค้นหาคู่สมรสเสี่ยง โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียโรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551

ตารางที่ 1 ผลการดำเนินงานค้นหาความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรงพยาบาลพระยีน จำแนกตามปีงบประมาณ

ตัวชี้วัดผลการดำเนินงาน	ปีงบประมาณ			ข้อมูลรวม 3 ปี
	2549	2550	2551	
จำนวนหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ / ปี	269	229	241	246
อัตราการตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่เป็นบวกในหญิงตั้งครรภ์ (%)	53.5 (144/269)	49.3 (113/229)	53.9 (130/241)	52.4 (387/739)
อัตราการติดตามสามี (%)	56.9 (82/144)	76.1 (86/113)	70.1 (92/130)	67.2 (260/387)
อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง ^a (%)	78.0 (64/82)	53.5 (46/86)	60.9 (56/92)	63.8 (166/260)
อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจากผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (%)	34.4 (22/64)	13.0 (6/46)	26.8 (15/56)	25.9 (43/166)
อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจริง ^b ต่อจำนวนความเสี่ยงจากการประเมินด้วยผลตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน (%)	18.2 (4/22)	16.7 (1/6)	20.0 (3/15)	18.6 (8/43)
อัตราการตรวจพบความเสี่ยงจริง ^b ต่อจำนวนคู่สมรสทั้งหมด (%)	4.9 (4/82)	1.2 (1/86)	3.3 (3/92)	3.1 (8/260)

a: เป็นคู่สมรสที่ส่งตรวจยืนยันที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยสามีหรือภรรยาคนใดคนหนึ่งมีผลตรวจคัดกรองด้วย OF/DCIP อย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองอย่างเป็นบวก (รวมทั้งคู่ที่มีผล OF/DCIP เป็น -/+ ทั้งคู่)

b: คู่เสี่ยงจากการประเมินโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินร่วมกับผลตรวจยืนยัน α -thalassemia 1

3. รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและผลการประเมินความเสี่ยงในคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก โรงพยาบาลพระยีน

จากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก ที่ได้รับจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จังหวัดขอนแก่น ซึ่งทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินด้วยเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ และตรวจวิเคราะห์ยืนยัน α -thalassemia 1 ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) พบรูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในสามีและภรรยาที่แตกต่างกันถึง 16 รูปแบบ และมีอัตราการตรวจพบที่แตกต่างกันไปในแต่ละปี (ตารางที่ 2) และจะเห็นได้ว่า รูปแบบที่ 1-5 เป็นรูปแบบที่ไม่มีความเสี่ยง คือ

สามีหรือภรรยาคนใดคนหนึ่งมีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA; Hb E มากกว่าร้อยละ 25 และอีกคนหนึ่งไม่ใช่พาหะ β -thalassemia ส่วนรูปแบบที่ 6-16 เป็นรูปแบบที่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้ โดยส่วนใหญ่จะเสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 ส่วนน้อยเสี่ยงต่อ β -thalassemia / Hb E และไม่พบคู่เสี่ยงต่อ homozygous β -thalassemia เลย

4. ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรส ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551

จากการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรส ในโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระยีน ระหว่าง

ปีงบประมาณ 2549-2551 โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามขั้นตอนการตรวจคัดกรอง จนกระทั่งพบคู่เสี่ยงจากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและดีเอ็นเอตามอัตราค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด⁽⁷⁾ พบว่า มีค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น 187,500 บาท โดยเฉลี่ยต่อปี มีค่าใช้จ่ายประมาณ 62,500 บาท (รูปที่ 2)

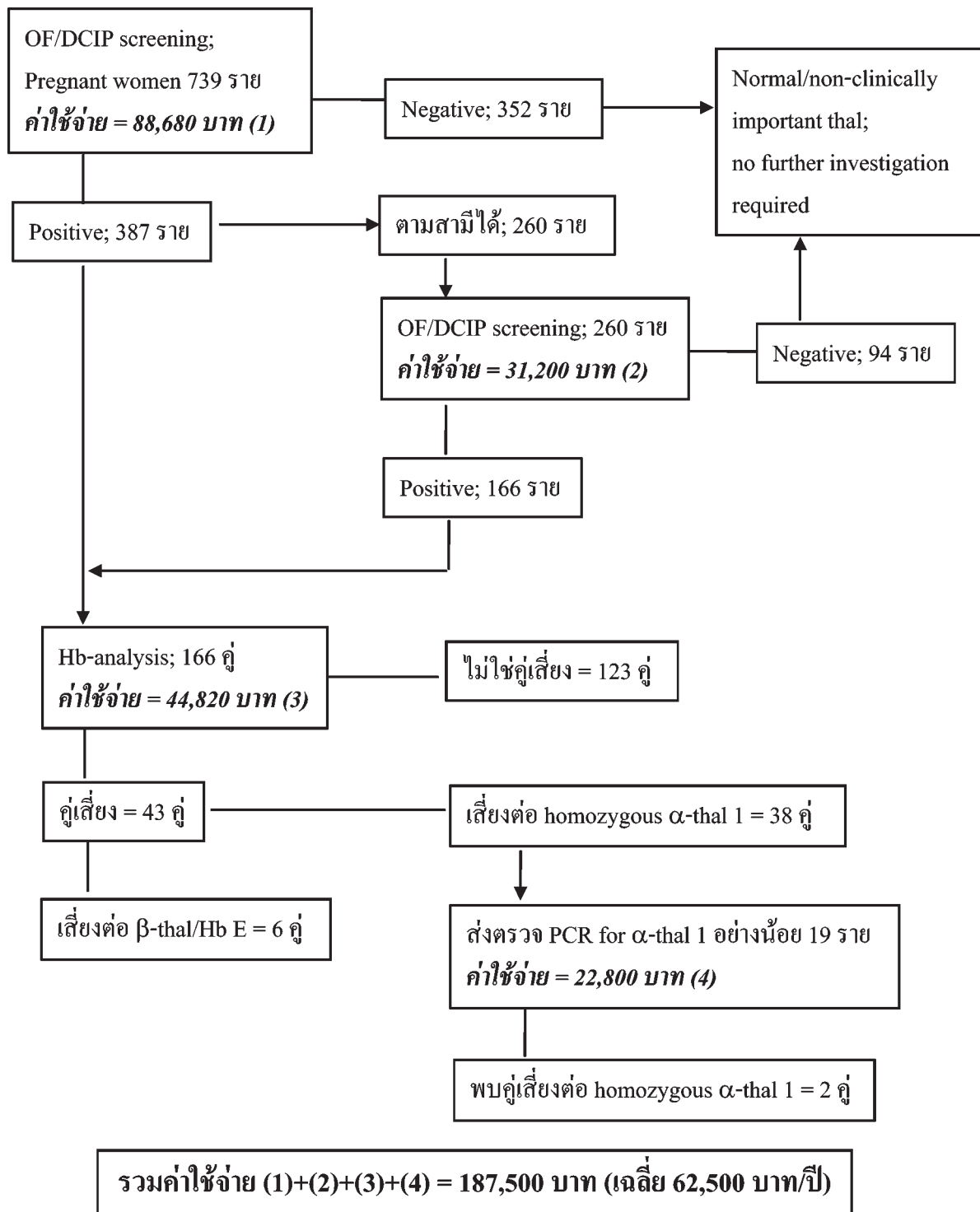
วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

การดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ การตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาพาหะธาลัสซีเมียในกลุ่มประชากรเป้าหมาย (carrier screening) การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling) และ การวินิจฉัยทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis)⁽⁸⁾ ผลสำเร็จของการดำเนินงานควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ตั้งแต่การสนับสนุนในระดับนโยบาย การกำหนดแผนงานและแนวทางที่ชัดเจน การให้ความรู้แก่บุคลากรที่เกี่ยวข้องรวมทั้งประชากรกลุ่มเป้าหมายให้มีความเข้าใจและตระหนักถึงความสำคัญของการดำเนินงาน การมีระบบการตรวจคัดกรองการวินิจฉัย และการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ที่มีประสิทธิภาพ รวมถึงความร่วมมือร่วมใจของบุคลากรที่เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการประเมินผลการดำเนินงานของการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย โดยประเมินจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังเท่าที่จะสามารถเก็บรวบรวมได้ ประกอบด้วย อัตราการตรวจพบผลคัดกรองที่เป็นบวก ซึ่งเป็นข้อมูลโดยอ้อมที่สะท้อนประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองของโรงพยาบาล อัตราการติดตามสามีหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองเป็นบวก ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงทารกในครรภ์ และอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจคัดกรองและคู่เสี่ยงจากการตรวจยืนยัน ซึ่งสะท้อนถึงโอกาสการตรวจพบโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในพื้นที่

จากการรวบรวมข้อมูลผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 พบหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก เข้าข่ายว่าอาจเป็นพาหะ α -thalassemia 1, β -thalassemia และ Hb E ประมาณร้อยละ 50 โดยแต่ละปีมีอัตราการตรวจพบที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งสอดคล้องกับอัตราการตรวจพบในหญิงตั้งครรภ์ในพื้นที่ใกล้เคียงกันที่เคยมีรายงานมาก่อน^(9,10) ซึ่ง

สะท้อนโดยอ้อมว่า ผลการตรวจคัดกรองของโรงพยาบาลพระยีนน่าจะมีความถูกต้องในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และหากพิจารณาอัตราการติดตามสามี จะเห็นว่าในปีแรกของการดำเนินงาน สามารถติดตามสามีได้ร้อยละ 57 ของหญิงตั้งครรภ์ที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมายที่กระทรวงสาธารณสุขกำหนด คือ ร้อยละ 70⁽¹¹⁾ อาจเนื่องมาจากความพร้อมบุคลากรยังน้อย อย่างไรก็ตาม อัตราการติดตามสามีในปีงบประมาณ 2550 และ 2551 ได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 76 และ 70 ตามลำดับ ทั้งนี้เป็นผลจากการรณรงค์และนโยบายชุดสิทธิประโยชน์ในโครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าของกระทรวงสาธารณสุข รวมทั้งบุคลากรของโรงพยาบาลมีความตื่นตัวและร่วมแรงร่วมใจกำกับและกำกับติดตามหญิงตั้งครรภ์ให้พาสามีมาตรวจคัดกรองด้วย และพบว่าปัญหาที่สำคัญของการติดตามสามีหญิงตั้งครรภ์ คือ สามีไปทำงานนอกพื้นที่ จึงน่าจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีอัตราการติดตามสามีในสองปีหลังครั้งที่ประมาณร้อยละ 70

จากการส่งตัวอย่างเลือดของกลุ่มสมรสที่ให้ผลบวกต่อการตรวจคัดกรองไปตรวจยืนยันโดยการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ จ. ขอนแก่น โดยทางศูนย์จะทำการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในกลุ่มสมรสทุกคู่ และพิจารณาคัดเลือกเฉพาะบางคู่หรือบางรายไปตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ตามความเหมาะสม จากนั้นจึงสรุปผลส่งกลับมายังโรงพยาบาลพระยีน จากการวิเคราะห์รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในกลุ่มสมรส พบรูปแบบที่แตกต่างกันถึง 16 รูปแบบ (ตารางที่ 2) ซึ่งเกิดจากความหลากหลายของชนิดธาลัสซีเมียในพื้นที่⁽¹⁻³⁾ และพบว่าประมาณร้อยละ 70-80 ของคู่สมรสที่พบว่ามีความเสี่ยงจากการตรวจคัดกรอง ไม่มีความเสี่ยงต่อโรคเป้าหมาย เนื่องจากคนใดคนหนึ่งมีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA; Hb E มากกว่าร้อยละ 25 ซึ่งเป็นผลที่พบในผู้ที่ เป็นพาหะ Hb E ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม^(9,10,12) เมื่อเข้าคู่กับผู้ที่ไม่ใช่พาหะ β -thalassemia จึงไม่มีความเสี่ยงต่อโรคที่เป็นเป้าหมายของการควบคุมและป้องกันแต่อย่างใด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่คู่สมรสมีชนิดฮีโมโกลบินเป็น EA; Hb E มากกว่าร้อยละ 25 ทั้งคู่ ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีโอกาสมีลูกเป็นเพียง homozygous Hb E เท่านั้น และพบได้ประมาณร้อยละ 25



รูปที่ 2 ขั้นตอนและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียในคู่สมรสเสี่ยง โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551

ตารางที่ 2 รูปแบบผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินและผลการประเมินความเสี่ยงในคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก
โรงพยาบาลพระยีน

รูปแบบ	Hb analysis		Risk assessment ^a	จำนวน คู่	ร้อยละ
	สามี / ภรรยา	สามี / ภรรยา			
1	EA; Hb E > 25 %	EA; Hb E > 25 %	No	44	26.5
2	EA; Hb E > 25 %	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	No	64	38.6
3	EA; Hb E > 25 %	EE	No	9	5.4
4	EA; Hb E > 25 %	EA; Hb E < 25 %	No	5	3.0
5	EA; Hb E > 25 %	A ₂ ABart'sH	No	1	0.6
6	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	Yes ^b	19	11.4
7	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	EE	Yes ^b	6	3.6
8	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	A ₂ A; Hb A ₂ > 4 %	Yes ^b	4	2.4
9	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	EA; Hb E < 25 %	Yes ^b	2	1.2
10	EA; Hb E < 25 %	EE	Yes ^b	2	1.2
11	EE	EE	Yes ^b	2	1.2
12	A ₂ A; Hb A ₂ < 4 %	A ₂ ABart'sH	Yes ^b	1	0.6
13	A ₂ A; Hb A ₂ > 4 %	EA; Hb E > 25 %	Yes ^c	4	2.4
14	EA; Hb E > 25 %	EF	Yes ^c	1	0.6
15	A ₂ A; Hb A ₂ > 4 %	EE	Yes ^{b,c}	1	0.6
16	EA; Hb E < 25 %	EA; Hb E < 25 %	Yes ^b	1	0.6
Total				64	100

a: ประเมินจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน

b: เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1

c: เสี่ยงต่อ β -thalassemia / Hb E disease

ของคู่สมรสทั้งหมด หากสามารถกำหนดแนวทางอย่างง่ายในการส่งตรวจยืนยันในคู่สมรสกลุ่มนี้ได้ ก็จะช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นลงได้ และหากพิจารณาแบบที่มีความเสี่ยง (รูปแบบที่ 6-16) จะเห็นว่า ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86) มีความเสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 โดยเป็นกลุ่มที่มีชนิดฮีโมโกลบินเป็น A₂A; Hb A₂ น้อยกว่าร้อยละ 4.0 เข้าคู่กันเอง หรือเข้าคู่กับ EA; Hb E น้อยกว่าร้อยละ 25 หรือ EE ซึ่งทั้ง A₂A; Hb A₂ น้อยกว่าร้อยละ 4.0 และ EA; Hb

E น้อยกว่าร้อยละ 25 เป็นผลที่บ่งชี้ว่าอาจมี α -thalassemia 1 ได้^(9,12,13) ส่วนผลที่เป็น EE ทุกสาย ก็ต้องพิจารณาตรวจวิเคราะห์ยืน α -thalassemia 1 ด้วยหากผลอีกฝ่ายหนึ่งมีข้อบ่งชี้ว่าอาจเป็นพาหะ α -thalassemia 1 ได้⁽¹⁴⁾ แต่เมื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงจากผลตรวจวิเคราะห์ยืน α -thalassemia 1 ร่วมด้วย พบคู่เสี่ยงจริงทั้งสิ้น 8 คู่ จากคู่สมรสที่ได้รับการตรวจคัดกรองทั้งสิ้น 260 คู่ คิดเป็นร้อยละ 3.1 (ตารางที่ 1 และรูปที่ 1) ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลของศูนย์อนามัยที่ 8

นครสวรรค์ ที่พบคู่เสี่ยงประมาณร้อยละ 5⁽¹¹⁾ ในจำนวนนี้เป็นคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรค β -thalassemia/Hb E จำนวน 6 คู่ และเสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 จำนวน 2 คู่ แสดงให้เห็นว่า โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เป็นปัญหาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ β -thalassemia/Hb E และ homozygous α -thalassemia 1 ซึ่งสอดคล้องกับผลการรวบรวมข้อมูลคู่สมรสของศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม จำนวนคู่เสี่ยงต่อ homozygous α -thalassemia 1 ในการศึกษาครั้งนี้อาจสูงกว่านี้เล็กน้อยเนื่องจากมีคู่สมรสอีกประมาณร้อยละ 37 (16/43; รูปที่ 1) ของคู่สมรสเสี่ยงที่ไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากไม่มีมีผลตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1

เมื่อสรุปในภาพรวมของผลการดำเนินงานตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระยีน ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 (ตารางที่ 1) ถือได้ว่า มีผลการดำเนินงานในเกณฑ์ที่น่าพอใจ ทั้งในส่วนของอัตราการตรวจพบหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลคัดกรองที่เป็นบวกที่คงที่ สะท้อนผลที่เป็นปกติของประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อัตราการติดตามสามีที่เพิ่มขึ้นจากปีแรกที่ดำเนินการและเป็นไปตามเป้าหมายของกระทรวง อัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจากการตรวจคัดกรองที่คงที่ (ประมาณร้อยละ 50-60) ซึ่งลดลงจากปีแรกที่มีผลบวกปลอมของการคัดกรองในสามีค่อนข้างมาก รวมทั้งอัตราการตรวจพบคู่เสี่ยงจริง ที่พบได้ประมาณร้อยละ 3 ของคู่สมรสทั้งหมด หรือคิดเป็นร้อยละ 1 (8/739) ของหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ แสดงให้เห็นว่าในพื้นที่มีโอกาสพบคู่เสี่ยงจริงได้ เมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดตั้งแต่การตรวจคัดกรองจนกระทั่งพบคู่เสี่ยงที่นำไปสู่การควบคุมและป้องกันการเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อปี 62,500 บาท (รูปที่ 2) หรือประมาณร้อยละ 0.9 ของค่ารักษาพยาบาลที่จะต้องให้ตลอดอายุผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่ต้องใช้ประมาณ 6.6 ล้านบาท/ราย⁽¹¹⁾ ซึ่งค่าใช้จ่ายการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจสูงหรือต่ำกว่านี้ ขึ้นอยู่กับความชุกของธาลัสซีเมียและประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองของแต่ละพื้นที่

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัย “สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย” ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P, Pootrakul S, Pootrakul P, Pravatmuang P, Winichagoon P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Ann N Y Acad Sci 1980; 344: 352-63.
2. 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.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ 2001; 79: 704-12.
4. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 4th edition. Blackwell Science Oxford; 2001.
5. กุลนภา พุเจริญ, สุพรรณ พุเจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2551; 20: 165-77.
6. สำนักส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 11. 1-2 กันยายน 2548; ณ โรงแรมมิราเคิล แกรนด์ กรุงเทพมหานคร.
7. กรมบัญชีกลาง. คู่มือสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คณะรัฐมนตรีและราชกิจจานุเบกษา; 2551.
8. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Report of the VIth Annual Meeting of the WHO Working Group on Haemoglobinopathies. Cagliari, Sardinia, 8-9 April, 1989. Geneva, World Health Organization, 1989 (unpublished document WHO/HDP/WG/HA/89.2).

9. Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Dangwibul S, Fucharoen S. A simplified screening strategy for thalassaemia and haemoglobin E in rural communities in south-east Asia. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 364-72.
10. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, Ukosanakarn U, Ussawaphark W, Schelp FP. 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.
11. สำนักงานส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย. เอกสารการประชุมสัมมนาวิชาการธาลัสซีเมีย แห่งชาติและแผนงานธาลัสซีเมียแห่งชาติ พ.ศ. 2550-2554 ครั้งที่ 13, 4-5 ตุลาคม 2550; ณ โรงแรมมิราเคิล แกรนด์ กรุงเทพมหานคร.
12. 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.
13. Wasi P, Sookanek M, Pootrakul S, Na-Nakorn S, Suingdumrong A. Haemoglobin E and alpha-Thalassaemia. *Br Med J* 1967; 4: 29-32.
14. Fucharoen G, Trithipsombat J, Sirithawee S, Yamsri S, Changtrakul Y, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Molecular and hematological profiles of hemoglobin EE disease with different forms of alpha-thalassemia. *Ann Hematol* 2006; 85: 450-4.
15. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Ratanasiri T, Fucharoen S. Prevention of severe thalassemia in northeast Thailand: 16 years of experience at a single university center. *Prenat Diagn* 2010; 30: 540-6.

ภาคผนวก ข.

Manuscript

Title Page

Full title: Validation and improvement of rapid combined tests for screening of thalassemia in pregnancy at the community level

Authors: Kanokwan Sanchaisuriya¹, Jaruwan Tritipsombut^{1,2}, Pattara Sanchaisuriya³, Goonnapa Fucharoen¹, Supan Fucharoen¹, Frank P. Schelp³

Institutional affiliations:

¹Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Thailand

²Graduate School, Khon Kaen University, Thailand

³Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Thailand

Corresponding author: Kanokwan Sanchaisuriya, Ph. D.

Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories,
Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Thailand

Email: kanokwan@kku.ac.th Tel/Fax: 66-43-202083

Key words: Thalassemia, Osmotic fragility test, Dichlorophenolindophenol precipitation test, Mean corpuscular volume, Mean corpuscular hemoglobin

Synopsis: The quality of laboratory investigation at peripheral healthcare facilities is crucial for avoiding false negative results of thalassemia screening in pregnancy.

ABSTRACT

Objective: To validate the performance of thalassemia screening in pregnancy at community hospitals of northeast Thailand. *Method:* Blood samples derived from 1,200 pregnant women attending antenatal care (ANC) at 11 community hospitals together with their screening results were sent to the reference center for further determinations of thalassemia and hemoglobinopathies. Three different combined tests, OF/DCIP, MCV/DCIP and MCH/DCIP, were tested to assess the efficiency of the laboratories in detecting α^0 -thalassemia, β -thalassemia and hemoglobin E carriers. *Results:* The sensitivities of the OF/DCIP tests, being over 90% for 6 out of 9 hospitals, were acceptable. The results of three hospital laboratories were insufficient with rather low sensitivity values for the OF/DCIP test. After conducting a training program, the 3 hospitals substantially improved their performance, achieving sensitivity values higher than 90%. The combination of MCV or MCH with DCIP as screening tools resulted in a sensitivity in the range of 72.7 to 100% and a specificity in the range of 35.7-87.8%. *Conclusion:* The results indicate that in the hands of well trained staff members, a combination of OF/DCIP tests is an effective tool for screening of α^0 -thalassemia, β -thalassemia and Hb E carriers among pregnant women. However regular monitoring of the screening performance is necessary.

INTRODUCTION

Thalassemia and hemoglobinopathies are highly endemic in Thailand [1,2]. Prevention and control programs for thalassemia have been implemented for more than a decade by the Ministry of Public Health. The three prime targets are homozygous α^0 -thalassemia (α^0 -thal), homozygous β -thalassemia (β -thal) and haemoglobin E (Hb E)- β -thal diseases [2]. All pregnant women visiting a hospital or other medical centre for antenatal care (ANC) the first time and with a gestational age of less than 16 weeks are asked to participate in a screening program [3]. The participation is voluntary. The screening applies a combination of the basic turbidity tests namely the osmotic fragility (OF) test and the dichlorophenol-indophenol (DCIP) precipitation test. These tests are recommended as primary screening tools [4-5]. As an alternative to the OF-test, the determination of the mean corpuscular volume (MCV) or mean corpuscular hemoglobin (MCH) of red blood cells with a cutoff value of 80 femtolitre (fl) for MCV and 27 picogram (pg) for MCH may be used [6]. The OF and MCV aim to detect carriers of α^0 - and β -thalassemia and the DCIP test will detect the Hb E carriers. Pregnant women with negative screening results are considered as not being carriers of the diseases or having a form of non-clinically significant thalassemia and no further actions are required. The husbands of positive-screened women are invited to be screened for thalassemia as well, using the same screening methods. The positive couples (i.e., thalassemia screening positive for both husband and wife) then undergo a number of clinical diagnostic tests in order to ascertain that the diagnosis is true. Based on this strategy, the accuracy of the screening tests is a key issue, hence a high rate of false negative results (indicating a low sensitivity) will undermine the efforts for prevention and control of the diseases, since a substantive number of diseased persons will go unrecognized. On the other hand, a high

false positive rate (indicating a low specificity) will result in a high workload for the reference centers and in budget spent uselessly.

From the results of previous investigations, it is known that the OF test or MCV or MCH alone cannot identify some Hb E carriers. Therefore, the DCIP precipitation test has been proposed to be used for detecting Hb E carriers in screening attempts [4]. While the OF and DCIP tests are performed manually, the determination of MCV and MCH needs an automated blood cell counter which is expensive and in the past may have not been available at peripheral health care facilities. Laboratory procedures of the OF and DCIP test are relatively simple and rapid to perform. They have been proven to be effective by many investigators [4, 6-8]. However, a pilot survey of thalassemia screening procedures at the community level conducted by the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories of the Faculty of Associated Medical Sciences of Khon Kaen University, Thailand, revealed that the results of some hospitals contained unusually high false negative results. This leads to a query concerning the accuracy of the screening procedures of a combined OF/DCIP test conducted at peripheral health care facilities where human resources are limited. In addition, in contrast to the past, more and more health facilities even at the peripheral level are now equipped with automated blood cell counters, enabling them to measure MCV and MCH. The aim of this investigation therefore was to discover the reasons for the low sensitivity of screening results from a number of hospitals, and secondly whether a combined MCV/DCIP or MCH/DCIP test would be more effective in screening for thalassemia.

METHODS

A cross sectional study investigating the performance of thalassemia screening was launched in 11 community hospitals located in different regions of northeast Thailand. Specimens used for this study were 'left-over' blood samples obtained from pregnant women attending ANC services. Data recorded for the thalassemia screening could not be traced back to any individual who had taken part in the program. The study protocol was approved by the ethical committee of Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand (HE510139).

The director of each hospital was invited to participate and asked for permission to conduct the study. Laboratory staff were informed about the project and asked for their cooperation in the collection of the specimens. Approximately 100-130 'left-over' blood samples obtained from pregnant women attending ANC services from each hospital were collected consecutively over a period of three months. Blood samples together with their screening results performed by laboratory staff of each hospital, as well as hematological parameters, were sent to the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL), Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, for further determination of thalassemia and hemoglobinopathies.

Screening procedures

According to national guidelines, most laboratories use a combined OF/DCIP for screening. The OF and DCIP tests are commercially available (DrewBio Thailand Co. Ltd., Bangkok, Thailand). The OF test is done by adding 20 microlitre (μ l) of fresh blood sample into 2 millilitre (ml) of hypotonic buffer saline provided by the manufacturer. After mixing gently, the mixture is left at room temperature for at least 15 minutes. For

the DCIP test, 20 µl of blood sample is added to 2 ml of the DCIP reagent. After mixing, the mixture is incubated at 37°C for 15 minutes, and then 20 µl of additional solution for stopping the reaction is added. The interpretation of both tests is based on the turbidity of each reaction tube. Turbidity visible to the naked eye is considered to indicate a positive test. In the case of MCV or MCH screening, MCV values of < 80 fl or MCH values of < 27 pg are considered to be positive.

Laboratory investigation at the reference centre

All blood samples with positive and negative results were examined further for β-thal and Hb E using an automated haemoglobin analyzer, either the high performance liquid chromatography (HPLC Variant Haemoglobin Testing System; Bio-Rad, USA.) or the capillary zone electrophoresis (Capillarys; Sebia, France). Samples with normal Hb-type (A₂A) and Hb A₂ ≥ 4.0 % were diagnosed as β-thal carriers. α⁰-Thal (SEA & THAI deletion) was identified using the polymerase chain reaction (PCR) [9].

Training program

A training program on thalassemia screening took place at the hospitals. It was provided to laboratory staff of those hospitals with a poor performance. The training focused on the principles, procedure and interpretation as well as limitations of the OF/DCIP tests. A poster of the standard operation procedure (SOP) of the OF and DCIP tests was created as an educational item and distributed to all community hospitals participating.

Data analysis

To determine the validity of thalassemia screening at each hospital, the sensitivity and specificity were calculated based on the results obtained from the reference laboratory

which served as a gold standard. False negative (FN) tests were those which were labeled as negative by the laboratory staff of the community hospital but actually were found to be positive by the reference centre, in that the blood tested was derived from carriers of α^0 -thal, β -thal or Hb E. Cases identified by the screening tests as positive but not confirmed with the tests of the reference centre were considered to be false positive (FP).

RESULTS

A total of 1,200 blood samples screened for thalassemia from 11 community hospitals were investigated. Of these, 67 (5.6%) were α^0 -thal carriers, 12 (1.0%) were β -thal carriers and 497 (41.4%) were Hb E carriers. Analysis of thalassemia proportion by hospitals revealed similar proportions of β -thal and Hb E carriers. However, the proportion of α^0 -thal varied from 1.9% to 16.0 % between the different locations (Table 1).

Sensitivities and specificities of each screening strategy, i.e. OF/DCIP, MCV/DCIP and MCH/DCIP are given in Table 2. Based on the OF/DCIP screening, the sensitivity and specificity of 6 out of 9 hospitals (hospitals 1-6) was found to be acceptable with a sensitivity higher than 90% and a specificity of 70% or higher. The performances of the laboratories of the remaining hospitals, in particular hospitals 8 and 9, were insufficient in that the sensitivity of the OF/DCIP tests was below 50% and at one hospital even only 39.1%. The MCV/DCIP and MCH/DCIP combinations applied by the participating hospitals laboratories achieved acceptable sensitivities though the specificities of some of them were rather low.

In order to improve the performance of thalassemia screening using the OF/DCIP approach, a training program was organized at the 3 hospitals (hospitals 7-9) with insufficient results. After training, each laboratory was asked to send blood samples again to the CMDL to evaluate the performance of each individual laboratory a second time. Re-evaluation of the sensitivity and specificity indicated a substantially improved performance resulting in a sensitivity of higher than 90% and specificity of higher than 70% (Table 3).

DISCUSSION

The three clinically significant thalassemia diseases; i.e. α^0 -thal, β -thal and Hb E, are quite common in the area of this investigation, as indicated by the results given in Table 1. The chances are quite high that couples in the region might have a child with a severe thalassemia disease and that underlines the need for an appropriate approach for screening of these three forms of thalassemia. The screening approach using either OF or MCV has been proven to be effective for screening of α^0 - and β -thal carriers [10-13] but not for Hb E [4, 6]. Hence, the DCIP precipitation test in combination with either OF or MCV has been introduced, proving to be effective [4, 6-8, 14] and adopted as a useful strategy by the health authorities in Thailand for more than a decade. It is of immense importance for the screening program to keep false negative results as low as possible.

As shown in Table 2, 6 laboratories out of 9 that performed OF/DCIP produced sufficient screening results. It had been decided by the Thai authorities that the OF/DCIP screening method is a good choice for thalassemia screening in areas with a limited budget. The accuracy of the tests however relies on well-trained laboratory staff, but obviously those working in the hospital laboratories coming up with a very low sensitivity were not well

trained. The main reasons for incorrect results were difficulties in interpreting the results of the OF/DCIP test, since the positive and negative results are based on the turbidity of the test reaction which can vary from sample to sample and is highly observer dependent. Laboratory staff need long experience and good skills to read the test results correctly. Another reason for faulty results is the use of un-calibrated equipment, which in particular refers to the temperature used for the DCIP incubation. It is well recognized that use of the DCIP test needs careful training [15] and the achievements after training the staff of the poorly performing laboratories clearly show that training has a very positive impact on the future performance of the laboratories. There is an urgent need for regular proficiency testing, as well as for an internal quality control system to monitor the screening performance of community hospitals in countries like Thailand. For the 3 formerly poorly performing hospitals, a combined MCV/DCIP test or MCH/DCIP test seems to be a better choice. The staffs of the hospitals with insufficient performances were surprised at being faced with the high and unexpected FN rate. It was found that while the staffs of the 6 hospitals with acceptable performance had attended training programs several times, those of the 3 poorly performing laboratories never participated in an appropriate training, and also no quality control system had been introduced into these laboratories.

The wide variation of specificity values obtained from the laboratories with acceptable results might be explained by the fact that apart from personal skills, other thalassemia types as well as anemia from other causes could produce a false positive screening result. Therefore, a varying specificity is considered to be acceptable. Previous investigations have reported a specificity range from 65 to 90% [4, 6-8]. The specificity of a combined OF/DCIP test seems to be higher than for the MCV/DCIP or MCH/DCIP tests as found in

this study. In the case that a high specificity can be achieved by a motivated and experienced staff using the OF/DCIP test, the workload for the reference centers could be reduced and budgets not spent uselessly.

In conclusion, the results of the study indicate that both a combined OF/DCIP and a combination of MCV or MCH with DCIP are effective strategies for screening of α^0 -thal, β -thal and Hb E carriers in pregnancy. However, laboratory staff need to be well trained if the OF/DCIP tests are used.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the Thailand Research Fund (TRF) [DIG5180011]. Tritipsombut J. is a Ph.D. candidate under the program Strategic Scholarships for Frontier Research Network for the Joint Ph.D. Program Thai Doctoral degree, the Office of the Higher Education Commission, Ministry of Education, Thailand [CHE510746]. We thank the 11 community hospitals for participating in this study.

Conflict of interest: None declared

REFERENCES

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ 2001; 79(8): 704-12.
2. Fucharoen S, Winichagoon P. Thalassemia in Southeast Asia: problem and strategy for prevention and control. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23(4): 647-55.

3. Department of Health, Ministry of Public Health. Practice guidelines for prevention and control of thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand. Proceedings of the 11th National Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies; 2005 Sept 1-2 Sept; Bangkok, Thailand.
4. 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(5): 364-72.
5. Winichagoon P, Thitivichianlert A, Lebnak T, Piankijagum A, Fucharoen S. Screening for the carriers of thalassemias and abnormal haemoglobins at the community level. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33(suppl2): 145-50.
6. 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(1): 113-8.
7. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Paritpokee N. Combined one-tube osmotic fragility test and dichlorophenol-indophenol (DCIP) test screening for haemoglobin disorders, an experience in 213 Thai pregnant women. *Clin Lab* 2002; 48(9-10): 525-8.
8. 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(6): 1538-42.
9. 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(2): 78-82.

10. The Thalassemia Working Party of the BCSH General Haematology Task Force. Guidelines for investigation of α - and β -thalassemia traits. *J Clin Pathol* 1994; 47: 289-95.
11. A Working Party of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 101: 783-92.
12. Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit, Leuwan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the osmotic fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107(1): 26-9.
13. 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(3): 347-50.
14. Savongsy O, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-Ung N. Thalassemia and hemoglobinopathies in pregnant Lao women: carrier screening, prevalence and molecular basis. *Ann Hematol* 2008; 87(8): 647-54.
15. Chapple L, Harris A, Phelan L, Bain BJ. Reassessment of a simple chemical method using DCIP for screening for haemoglobin E. *J Clin Pathol* 2006; 59: 74-6.

Table 1 Proportions of α^0 -thalassemia, β -thalassemia and Hb E in northeastern Thai-subjects attending ANC at 11 community hospitals

Hospital No.	N	Proportion (%)		
		α^0 -thal	β -thal	Hb E
1	103	1.9	0.97	48.5
2	122	2.5	0.82	35.2
3	100	7.0	1.0	41.0
4	111	2.7	0	29.7
5	100	16.0	1.0	34.0
6	101	6.9	1.0	48.5
7	100	8.0	1.0	44
8	132	3.0	1.5	47.0
9	98	4.1	2.0	41.8
10	130	7.6	0.76	38.5
11	103	2.9	0.97	48.5
Total	1,200	5.6	1.0	41.4

Table 2 Sensitivity and specificity for detection of α^0 -thalassemia, β -thalassemia and Hb E carriers derived from screening programs conducted at eleven community hospitals

Hospital No.	OF/DCIP		MCV/DCIP		MCH/DCIP	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1	98.1	84	98.1	80	98.1	74
2	97.8	78.9	97.8	65.8	97.8	72.4
3	97.7	91.1	97.7	82	97.7	66.1
4	96.9	81	na ¹	na ¹	na ¹	na ¹
5	95.7	69.8	100	66.0	97.9	66.0
6	91.7	91.7	96.4	87.5	96.4	75.0
7	82	86	92.0	62	90.0	66.0
8	48.5	90.6	100	42.9	100	35.7
9	39.1	94.2	81.8	78.6	72.7	80.4
10	na ²	na ²	100	78.9	100	78.9
11	na ²	na ²	94.4	87.8	96.3	75.5

na: not available, 1: No MCV and MCH results, 2: No OF-test results.

Table 3 Performance of a combined OF/DCIP for screening of α^0 -thal, β -thal and Hb E carriers before and after implementation of a training program at 3 community hospitals

Performance	Hospital 7		Hospital 8		Hospital 9	
	Before	After	Before	After	Before	After
Sensitivity (%)	82	100	48.5	100	39.1	93.3
Specificity (%)	86	76.9	90.6	79.1	94.2	85.7
FN (%)	18	0	60.9	0	51.5	6.7
FP (%)	14	23.1	5.8	20.9	9.4	14.3

ภาคผนวก ค.
เอกสารการเผยแพร่ในที่ประชุมวิชาการ



International Thalassaemia Conference 2008

11th International Conference On Thalassaemia & Haemoglobinopathies and

13th International TIF Conference For Thalassaemia Patients & Parents

8 - 11 October 2008, Singapore

www.thalassaemia2008singapore.org

Equal Access to Quality Medical Care for Every Patient with Thalassaemia

ABSTRACTS BOOK

8-11 October, 2008
Singapore

Suntec Singapore International
Convention & Exhibition Centre

Organised by:



KK Women's and
Children's Hospital
SingHealth

Supported by:



Held in:

UNIQUELY
Singapore

Conference Secretariat &
Housing Bureau:

ace:daytons
direct

www.thalassaemia2008singapore.org

POSTER COMMUNICATIONS

Epidemiology/Prevention

8 October 2008, Wednesday

EPI33

THALASSAEMIA SCREENING ON WORLD THALASSAEMIA DAY (2006-2008)

CHUI-SHEUN YOON¹, GP TAN¹, BC CHAN¹, E TAN¹, AHM LAI¹, HY LAW¹, ISL NG¹Kk Women's & Children's Hospital Pte. Ltd., Singapore¹

Purpose: Thalassaemia is the commonest genetic disorder in Singapore affecting 4% of the population. The National Thalassaemia Registry (NTR) was set up in 1992 to register all individuals with the thalassaemia gene and to offer free counseling and subsidized screening of family members. Since 2006, NTR has been commemorating World Thalassaemia Day every year by offering free thalassaemia screening to the public.

Method: Blood samples from 319 individuals with reportedly no family history of thalassaemia were collected. They were subjected to full blood count (FBC) and haemoglobin (Hb) electrophoresis using the BioRad Variant II analyzer to determine the Hb F and A₂ values.

Result: FBC found 67 (21%) to have hypochromic and microcytic anaemia or with unusual Hb electrophoresis findings. There were 8 β -thalassaemia carriers, 1 HbE and 1 Hb J trait. Sixteen individuals carried the α -thalassaemia trait confirmed by DNA analysis. The MCV values of these individuals ranges from 48.1fL to 80.3fL.

Conclusion: Public screening of 319 individuals found 8.15% thalassaemia and Hb variant carriers. Of this, 3.14% were β -thalassaemia, HbE or Hb J trait while 5.01% were α -thalassaemia carriers. This high detection rate could be due to a biased cohort as individuals who participated in such screening may have symptoms of mild anaemia or may have an unreported family history of thalassaemia. These events had been successful with the public gaining more knowledge and information about thalassaemia.

EPI35

PRENATAL DIAGNOSIS OF ALPHA - AND BETA - THALASSEMIA BY ANALYSIS OF FETAL BLOOD USING CAPILLARY ELECTROPHORESIS SYSTEM

HATAICHANOK SRIVORAKUN¹, GOONNAPA FUCHAROEN², NATTAYA SAE-UNG², KANOKWAN SANCHAISURIYA², THAWALWONG RATANASIRI³, SUPAN FUCHAROEN²Biomedical Sciences Program, Graduate School, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand¹, Centre For Research And Development Of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty Of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand², Department Of Obstetrics And Gynecology, Faculty Of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand³

Purpose: To investigate the feasibility of prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis and Hb E- β -thalassaemia by fetal blood analysis using an automated capillary electrophoresis.

Method: Thirty-five fetal blood specimens collected from pregnant women at risk of having fetuses with severe thalassaemia by cordocentesis at 18 to 28 weeks of gestations were studied. Fetal blood samples were analyzed by the CAPILLARYS 2 System (Sebia, France). Fetal DNA was also extracted and analyzed for respective thalassaemia alleles by PCR.

Result: Among 35 fetuses, 14 were at risks of having Hb Bart's hydrops fetalis. DNA analysis identified 4 cases with homozygous α -thalassaemia 1 (SEA type), 6 cases with double Hb E/ α -thalassaemia 1 and one each of EABart's disease, heterozygous α -thalassaemia 1, double HbE/ α -thalassaemia 2 and a normal fetus. Hb analysis clearly demonstrated Hb Bart's (> 75 %) and embryonic Hb without Hb F and Hb A in all 4 cases with homozygous α -thalassaemia 1. Among the remaining 21 fetuses at risks of having β -thalassaemia/HbE disease, DNA analysis identified 9 β -thalassaemia/HbE diseases, 5 β -thalassaemia carriers, 3 Hb E carriers and 4 normal fetuses. Hb electrophoregrams showed only Hbs F and E without Hb A in all 9 cases with β -thalassaemia/HbE diseases whereas normal fetuses had Hb F and Hb A.

Conclusion: Our result demonstrates that prenatal diagnosis of the Hb Bart's hydrops fetalis and Hb E- β -thalassaemia could be accurately done by analysis of fetal blood using the capillary electrophoresis system and the result corresponds well with standard DNA analysis. As compared to DNA method, Hb analysis is more convenient, rapid and could readily be performed in routine setting.

EPI34

HELICOBACTER PYLORI PREVALENCE ASSESSED SEROLOGICALLY IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH BETA-THALASSAEMIA MAJOR

ATHANASIOS CHRISTOFORIDIS¹, EFTHIMIA VLACHAKI¹, VASSILIOS PERIFANIS¹, IFIGENIA FRIDA-MICHAELIDOU², IOANNA TSATRA¹Thalassaemia Unit, Ippokratio Hospital, Thessaloniki, Greece¹, Department Of Microbiology, Ippokratio Hospital, Thessaloniki, Greece²

Purpose: Several infections included blood borne viral infections, infections with unusual organism favoured by iron overload or chelation therapy and post splenectomy infections are frequently reported among patients with β -thalassaemia major. The aim of this study was to determine the prevalence of Helicobacter pylori assessed serologically among Greek asymptomatic thalassaemic patients. In addition, possible correlation between Helicobacter pylori infection and different parameters were investigated.

Method: Forty patients (24 F and 16 M) with a mean age of 27.2 ± 9.7 years, conventionally treated and 30 health controls sex and age matched were tested for the presence of Helicobacter pylori antibodies. Both patients and controls did not complain of any gastrointestinal symptoms.

Result: Results showed that there was no difference in Helicobacter pylori seroprevalence between thalassaemic patients and controls (15% vs 20%, $p=0.5$). Mean age of seropositive thalassaemic patients was significantly higher compared to seronegative patients (32.35 ± 5.7 versus 26.28 ± 9.9 , $p=0.05$). Serum ferritin concentrations were significantly lower in the seropositive patients (969.8 ± 677 versus 2069.5 ± 1250 , $p=0.008$). The Helicobacter pylori results were independent of gender, hepatitis C virus infection and liver function.

Conclusion: In conclusion, patients with β -thalassaemia major show a similar prevalence and a similar age and gender pattern compared to controls. The interesting observation of significant decreased serum ferritin concentration among seropositive patients indicated in this study needs further investigation.

EPI36

FALSE POSITIVE AND FALSE NEGATIVE RATES OF OF AND DCIP SCREENING FOR ALPHA0-THALASSEMIA, BETA-THALASSEMIA AND HB E AT FIVE PERIPHERAL HEALTHCARE FACILITIES IN NORTHEASTERN THAILAND

KANOKWAN SANCHAISURIYA¹, JURUWAN TRITIPSOMBAT, PATTARA SANCHAISURIYA³, SUPAN FUCHAROEN², GOONNAPA FUCHAROEN²Graduate School, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand¹, Centre For Research And Development Of Medical Diagnostic Laboratory, Faculty Of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand², Department Of Nutrition Faculty Of Public Health, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand³

Purpose: To assess false positive and false negative rates of the OF and DCIP screening for α^0 -thalassaemia, β -thalassaemia and Hb E at five community hospitals.

Method: A total of 425 blood samples screened for thalassaemia at 5 community hospitals were sent to the thalassaemia reference center (the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratory, CDML) for further investigation. The standard protocol includes automated hemoglobin analysis for β -thalassaemia and Hb E as well as DNA analysis for α^0 -thalassaemia (SEA and THAI deletion).

Result: The prevalent rate of α^0 -thalassaemia, β -thalassaemia and Hb E was 4.0 %, 1.5 % and 44.0 %, respectively. The false positive (FP) and false negative (FN) rates varied from site to site with the range of 3.1-16.0 % for FP and 0.0-60.9% for FN.

Conclusion: A wide range of false negative rates of 0-60.9% indicates a need of proficiency testing program to improve the test efficiency at peripheral healthcare facilities.

การประชุมสัมมนาวิชาการ ครั้งที่ 15

ธาตุสี่เมียแห่งชาติ

"ตั้งใจงาม ความหวังดี วิถีเลิศ"

ระหว่างวันที่ 22-24 เมษายน 2552
ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์ รอยัล
จังหวัดอุดรธานี



O 11

**Situation of thalassemia screening in northeastern Thailand:
a lesson from 10 community hospitals**

Kanokwan Sanchaisuriya¹, Jaruwan Tritipsombat^{1,2}, Pattara Sanchaisuriya³,
Goonnapa Fucharoen¹, Supan Fucharoen¹

¹*Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories,
Faculty of Associated Medical Sciences, ²Graduate School, ³Department of Nutrition,
Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Thailand*

Background: Prevention and control program for thalassemia has been launched in Thailand over a decade. A combination of either OF/DCIP or MCV/DCIP has been proved as an effective screening strategy for α -thalassemia 1, β -thalassemia and Hb E carriers. This strategy is widely implemented throughout the country.

Aim: To describe the performance of thalassemia screening program in northeastern Thailand in term of the accuracy of the screening strategy

Methods: Left-over blood samples screened for thalassemia from 10 community hospitals were sent to the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University. All positive- and negative-screened samples were investigated for thalassemia and hemoglobinopathies using standard methods including DNA analysis of α -thalassemia 1. The accuracy of screening results from each hospital was determined based on false negative (FN) and false positive (FP) rates. In case of high FN rate, training program was conducted to improve the screening performance. The accuracy of screening results was, then, determined.

Results: Of the 954 screened samples, 447 (46.9%) were positive. Based on a combined test (either OF/DCIP or MCV/DCIP), false negative and false positive rates for detection of α -thalassemia 1, β -thalassemia and Hb E was 14.3 % and 11.6 %, respectively. Analysis of FN and FP by hospital revealed that 3 out of 10 had poor performance with false negative rate ranged from 18.0 % to 60.9 %. Conducting training program in 2 hospitals revealed a substantially improved performance with the FN rate of less than 10.0 %.

Conclusion: Due to an occasionally finding of high rate of false negative results, proficiency testing and regular training programs are necessary to monitor the screening performance at the community hospitals or primary care units.

Program & Abstracts



*Commission on Higher Education Congress III
University Staff Development Consortium
(CHE - USDC Congress III)*



9-11 September, 2010

Royal Cliff Grand Hotel and Spa

Frequencies and hematological parameters of thalassemia and hemoglobinopathies in different regions of northeast Thailand: implications for prevention and control

Jaruwan Tritipsombut^{1,2}, Kanokwan Sanchaisuriya^{2*}, Prachatip Phollarp^{1,2}, Pattara Sanchaisuriya³, Goonnapa Fucharoen², and Supan Fucharoen²

¹Graduate School, ²Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, ³Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002

Introduction: In northeast Thailand, the frequency of some particular types such as α -thalassemia 2, Hb Constant Spring and Hb Pakse' is uncertain due to the limited availability of DNA technology.

Objectives: To determine the frequencies of thalassemia and hemoglobinopathies in different regions of northeast Thailand and re-evaluate the cut-off values of MCV and MCH for screening clinically significant thalassemia carriers.

Methods : A total of 1,460 blood samples collected from 10 community hospitals were investigated. All blood samples were initially screened for thalassemia, using either the osmotic fragility test (OF-test) or the mean corpuscular volume (MCV) combined with the dichlorophenol-indophenol (DCIP) precipitation test. The left-over blood samples were then sent to the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL) to diagnose thalassemia and hemoglobinopathies.

Results: Hb E was the most common type accounting for approximately half of the subjects under survey (714/1460; 48.9%). The carrier frequency of α -thalassemia 1 was 6.02% with 5.95% SEA deletion and 0.07% THAI deletion. A deletional type of α -thalassemia 2 was found in 147 out of 660 (22.3%) blood samples. The proportion of the 3.7 kb deletion and 4.2 kb deletion was 19.8% and 2.4%. The proportion of non-deletional α -thalassemia 2 was 11.5% for Hb Constant Spring and 0.98% for Hb Pakse'. For β -thalassemia, a proportion of 1.0% was obtained. Analysis of MCV and MCH values reveals that either MCV < 80 fl or MCH < 27 pg is an appropriate cutoff value for screening α -thalassemia 1 and β -thalassemia. For screening double heterozygosity for Hb E/ α -thalassemia 1, MCV < 74 fl or MCH < 25 pg in combination with DCIP test may be a better approach.

Discussion and Conclusion: The results indicate a high chance of individuals in northeast Thailand having complex thalassemia syndromes and this underline the need of an appropriate strategy for screening clinically significant thalassemia carriers in the region.

Keywords: Thalassemia, Hemoglobinopathies, Frequency, Prevention, Northeast Thailand

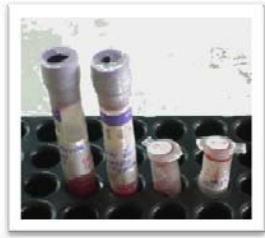
ภาคผนวก ง.

สื่อโปสเตอร์วิธีมาตรฐานการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย

Instruction for OF-test

สิ่งส่งตรวจ : EDTA whole blood

น้ำยา : KKU-OF



ข้อแนะนำ

- ควรสังเกต น้ำยาควรมีลักษณะใส
- ไม่จำเป็นต้องทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อน
- ตัวอย่างเลือดที่ทดสอบเป็นเลือดเจาะใหม่ หรือเก็บที่ 2-6°C ไม่เกิน 24 ชั่วโมง

ขั้นตอนการทดสอบ



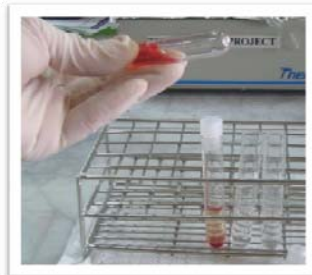
1. ผสมเลือดให้เข้ากันดี



2. ตูดเลือด 20 ไมโครลิตร

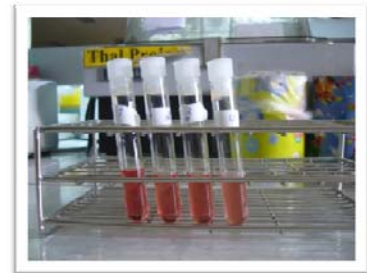


3. เติมนลงในหลอดซึ่งมีน้ำยาบรรจุอยู่ 2 มิลลิตร (ตูดล้าง tip 2-3 ครั้ง)



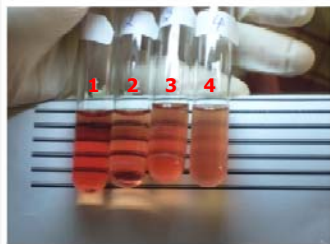
ข้อแนะนำ

- ไม่ควรใช้เครื่องช่วยผสม เพราะแรงกระแทกอาจทำให้เม็ดเลือดแดงแตก
- ตัวอย่างเลือดที่ซีดมาก (Hct < 25%) ควรใช้เลือด 40 ไมโครลิตร ในการทดสอบ



4. ปิดฝาและผสมให้เข้ากันดีโดยกลับหลอดไปมา

5. ตั้งทิ้งไว้อย่างน้อย 15 นาที เพื่อให้เม็ดเลือดปกติแตกสมบูรณ์



การรายงานผล

ขุ่น (ไม่เห็นเส้นหรือไม่คมชัด) : Positive
ใส (เส้นคมชัดเจน) : Negative

หมายเหตุ : ตัวอย่างเลือดแต่ละราย จะให้ผลความขุ่นมากน้อยแตกต่างกัน ขึ้นกับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ

6. อ่านผลความขุ่นด้วยตาเปล่าโดยอ่านพร้อมกันหลายหลอด และเทียบกับเส้นหรือตัวอักษรสีดำ (ใต้โคมไฟ) สังเกตความคมชัดของเส้น (หลอดที่ 1-2 : Negative, หลอดที่ 3-4 : Positive)

การควบคุมคุณภาพ

- ควรทำ positive และ negative control ควบคู่ไปด้วยทุกครั้งที่ทำทดสอบ

การเลือกตัวอย่างเลือดควบคุมคุณภาพของน้ำยา

- เลือกจากเลือดที่เหลือจากงานประจำโดยอาศัยค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง

Positive control : MCV < 75 fl & MCH < 25 pg & Hb > 10 g/dl

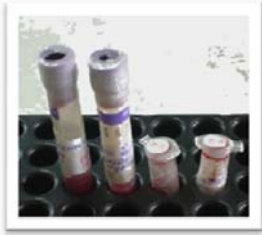
Negative control : MCV > 85 fl & MCH > 28 pg & Hb > 13 g/dl

- เลือดที่เลือกไว้เป็นตัวอย่างควบคุมที่เป็นบวกอาจเก็บไว้ที่ 2-6°C ได้นาน 1-3 วัน ขึ้นอยู่กับความขุ่นเริ่มต้น เลือดที่ขุ่นมากจะเก็บไว้ได้นานกว่า

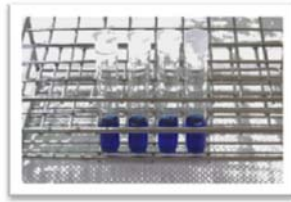
หมายเหตุ : การควบคุมคุณภาพโดยใช้ตัวอย่างเลือดควบคุม เป็น การควบคุมคุณภาพน้ำยาและกระบวนการทดสอบ แต่ไม่ควบคุม ความถูกต้องของการอ่านผล

Instruction for DCIP precipitation test

สิ่งส่งตรวจ : EDTA whole blood



น้ำยา : KCU-DCIP-Clear



ข้อแนะนำ

- ควรสังเกต น้ำยาควรมีลักษณะใส และสีน้ำเงินสด
- ไม่จำเป็นต้องทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อน
- ตัวอย่างเลือดที่จะทำการทดสอบ สามารถเก็บไว้ในตู้เย็น (2-8°C) ได้นานประมาณ 2 สัปดาห์

ขั้นตอนการทดสอบ



1. ผสมเลือดให้เข้ากันดี

2. ตูดเลือด 20 ไมโครลิตร

3. เติมน้ำในหลอดซึ่งมีน้ำยาบรรจุอยู่ 2 มิลลิลิตร (ดูดล้าง tip 2-3 ครั้ง)

4. ปิดฝา และผสมให้เข้ากันดี โดยกลับหลอดไปมา หรือใช้เครื่องช่วยผสม (mixer)

ข้อแนะนำ: - ขั้นตอนที่ 1-4 ไม่ควรทำพร้อมกันมากกว่า 15 ราย หรือใช้เวลาในการทำนานกว่า 5 นาที เนื่องจากปฏิกิริยาเกิดขึ้นทันทีที่เลือดผสมน้ำยา
- ตัวอย่างเลือดที่ซีดมาก (Hct < 25%) ควรใช้เลือด 40 ไมโครลิตร ในการทดสอบ



ข้อแนะนำ

- สามารถใช้ water bath หรือ dry bath
- ตรวจสอบอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37°C (±ไม่เกิน 1°C) ด้วยเทอร์โมมิเตอร์มาตรฐาน
- จับเวลาพอดี (จับเวลาด้วยนาฬิกาที่มีเสียงร้องเตือน)



ข้อแนะนำ

- ควรทำทันที หลังจากนำออกจาก 37°C
- เก็บน้ำยา clearing ข้างหลังการใช้งาน

5. นำไปอุ่นที่ 37°C เป็นเวลา 15 นาที

6. เมื่อครบเวลา นำออกมาเติม clearing solution 20 ไมโครลิตร



การรายงานผล

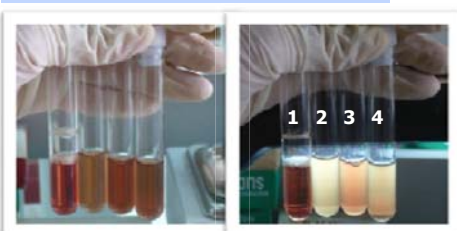
ขุ่น : Positive
ใส : Negative

7. ตั้งทิ้งไว้ประมาณ 1-2 นาที เพื่อให้กำจัดสีและเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์

8. อ่านผลความขุ่นด้วยตาเปล่าโดยส่องภายใต้คอมไฟ

ข้อแนะนำ

- ควรอ่านผลโดยใช้คอมไฟ โดยถือหลอดไว้ได้ฉากที่บังหลอดไฟ และอ่านผลพร้อมกันหลายหลอดเพื่อเปรียบเทียบความขุ่น
- หมายเหตุ : ตัวอย่างเลือดแต่ละราย จะให้ผลความขุ่นมากน้อยแตกต่างกัน ขึ้นกับปริมาณ Hb E และความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน



การควบคุมคุณภาพ

- ควรทำ positive (เลือด EA) และ negative control (เลือด A₂A) ควบคู่ไปด้วยทุกครั้งที่จะ incubate
- ตัวอย่างควบคุมที่เป็นเลือดเจาะใหม่ สามารถเก็บไว้ใช้ได้ประมาณ 2 สัปดาห์ (เก็บที่ 2-8°C)
- หมายเหตุ : การควบคุมคุณภาพโดยใช้ตัวอย่างเลือดควบคุม เป็นการควบคุมคุณภาพน้ำยาและกระบวนการทดสอบ แต่ไม่ควบคุมความถูกต้องของการอ่านผล

เปรียบเทียบความขุ่นเมื่อไม่ใช้ คอมไฟ (ซ้าย) และเมื่อส่องภายใต้คอมไฟ (ขวา)

หลอด 1 : Negative

หลอด 2-4 : Positive

โครงการวิจัยสถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียฯ
ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
โดยการสนับสนุนของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)



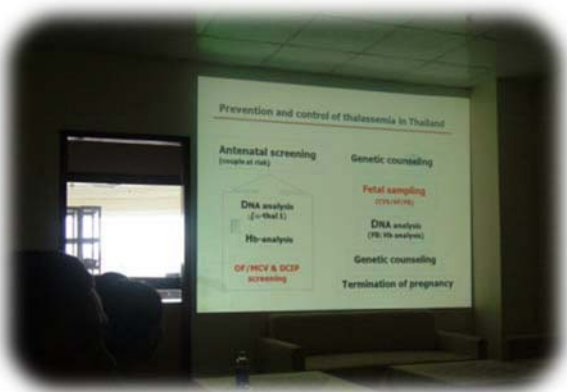
ภาคผนวก จ.
กิจกรรมที่เกี่ยวข้องในโครงการ



รูปที่ 10 กิจกรรมตรวจเยี่ยมและอบรมเชิงปฏิบัติการในพื้นที่



รูปที่ 11 กิจกรรมเจรจาความร่วมมือและเยี่ยมชมห้องปฏิบัติการโรงพยาบาล 3 แห่ง ในนครหลวงเวียงจันทน์ สปป.ลาว



รูปที่ 12 กิจกรรมเจรจาความร่วมมือกับ Hue Regional Hematology and Blood Transfusion Center, Hue College of Medicine and Pharmacy ประเทศเวียดนาม (พบผู้บริหาร บรรยายและเยี่ยมชมห้องปฏิบัติการ)

ภาคผนวก จ.

เกียรติบัตรรับรองประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย



ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.)
คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เกียรตินี้ ให้อำนาจให้ไว้เพื่อแสดงว่า

ห้องปฏิบัติการชั้นสูตร โรงพยาบาล.....

ได้เข้าร่วมโครงการ

สถานการณ์การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและการพัฒนาประสิทธิภาพ
การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย
โดยการสนับสนุนของสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

และผ่านการประเมินประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย
ระหว่างเดือนถึงเดือนพ.ศ.....

..... รศ.ดร.กนกวรรณ แสนไชยสุริยา รศ.ดร.เกรียงไกร กิจเจริญ
หัวหน้าโครงการฯ ผู้อำนวยการ ศวป.
..... คณะเทคนิคการแพทย์