

นิพนธ์ต้นฉบับ

การตรวจสอบความถูกต้องของคะแนนประจำเดือน (menstruation score)

ในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็ก

ศรัญญา พงษ์อุดม¹ ยິงยง ชินธรรมมิตร² พิษณุตม์ ภิญโญ^{3,4} กัญญพร เจริญประเสริฐ⁵ จินดารัตน์ ชัยโพธิ์คำ⁶

สุทธาแก้ว ฟุ่นครีแก้ว⁷ ดวงกมล วรณเลิศสกุล⁸ ญัฐนันท์ ราชเดช⁹ รัชชัย เลิศสินทรัพย์¹⁰ และ จินต์จุฑา โอจงเพียร¹¹

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี ²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ³ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ⁴ศูนย์ระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ⁵โรงพยาบาลศรีสะเกษ ⁶โรงพยาบาลสกลนคร ⁷โรงพยาบาลเฝ้าไร่ หนองคาย ⁸โรงพยาบาลโนนสะอาด อุดรธานี ⁹โรงพยาบาลเพิ่ม อุดรธานี ^{10,11}โรงพยาบาลท่าบ่อ หนองคาย

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้หญิงที่มีประจำเดือนมานาน การศึกษาก่อนหน้านี้มีการคำนวณคะแนนประจำเดือนจาก 2 คำถาม คือ ใช้ผ้าอนามัยตั้งแต่ 5 ผืน/วัน และมีเลือดชุ่มเต็มผืนหรือมีลิ่มเลือด (ใช่หรือไม่) **วัตถุประสงค์** เพื่อตรวจสอบความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กของคะแนนประจำเดือน **วิธีการ** เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional ที่โรงพยาบาลในจังหวัดอุดรธานี และจังหวัดข้างเคียง ศึกษาในบุคลากรเพศหญิงที่ตรวจสุขภาพพบ ฮีโมโกลบิน < 12 g/dL และ MCV < 80 fL ผู้เข้าร่วมทำแบบสอบถาม รับประทานยาธาตุเหล็กนาน 3 เดือน และตรวจเลือดซ้ำ วิเคราะห์ผลโดยหาค่าความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กของคะแนนประจำเดือน (AuROC) ความไว ความจำเพาะ และโอกาสเป็นภาวะขาดธาตุเหล็ก **ผลการศึกษา** ในผู้ป่วย 130 ราย อายุเฉลี่ย 36.7 ปี คะแนนประจำเดือนมี AuROC เท่ากับ 0.71 (95%CI: 0.62-0.79) ที่จุดตัด 2 คะแนนมีความไว 54.5% ความจำเพาะ 80% หากนำค่าความกว้างของการกระจายขนาดเม็ดเลือดแดง (RDW) มาใช้ร่วมด้วยจะเพิ่ม AuROC เป็น 0.79 (95%CI: 0.71-0.87) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001) **สรุป** คะแนนประจำเดือนมีความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็ก ในระดับที่ยอมรับได้ เหมาะกับการนำไปใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาเบื้องต้น ในสถานที่ที่มีการตรวจสุขภาพ ทั้งนี้การนำค่า RDW มาใช้ร่วมด้วยสามารถเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยได้อย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ : ● ภาวะขาดธาตุเหล็ก ● คะแนนประจำเดือน

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2563;30:361-8.

Original article

Validation of menstruation score in the diagnosis of iron deficiency anemia

Saranya Pongudom¹, Yingyong Chinthammitr², Phichayut Phinyo^{3,4}, Kanyaporn Charoenprasert⁵, Jindarath Chaipokhum⁶, Sutthakaew Hunsringam⁷, Duangkamon Wanalertsakul⁸, Natthanan Rachadech⁹, Rushanai Lerssupsin¹⁰ and Chinchutha Ochongphian¹⁰

¹Department of Medicine, Udonthani Hospital; ²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital; ³Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University; ⁴Center for Clinical Epidemiology and Clinical Statistics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University; ⁵Sisaket Hospital; ⁶Sakon Nakhon Hospital; ⁷Faorai Hospital; ⁸Nonsa-ad Hospital; ⁹Phen Hospital; ¹⁰Thabo Crown Prince Hospital

Abstract:

Background: Iron deficiency anemia (IDA) is a common problem, especially among women with hypermenorrhea. From a related study, menstruation score was developed using 2 questions (using more than 5 pads daily and fully-soaked pad or having clotted blood). **Objective:** The study aimed to validate the performance of the menstruation score to diagnose IDA. **Methods:** A cross-sectional multicenter study was conducted in primary, secondary and tertiary care hospitals. We enrolled female healthcare staff presenting Hb < 12 g/dL and MCV < 80 fL from annual checkups. All participants completed questionnaires and took iron tablets orally for 3 months before repeating the complete blood count. The area under receiver operating characteristic curve (AuROC), sensitivity, specificity and positive likelihood ratios were analyzed using STATA15. **Results:** In this study, 130 subjects with a mean age of 36.7 years were included for analysis. The AuROC of the menstruation score was 0.71 (95%CI: 0.62-0.79) in this validation dataset, comparable to the related development dataset. At a score of 2, the sensitivity and specificity were 54.5 and 80%, respectively. At a score of 1, the sensitivity and specificity were 91.1 and 29.4%, respectively. Adding the red cell distribution width (RDW) significantly increased the AuROC to 0.79 (95%CI: 0.71 to 0.87) (p-value < 0.001). **Conclusion:** Menstruation score showed acceptable performance to diagnose IDA. We recommended its use as an initial diagnostic tool during annual health checkups. Adding the RDW to menstruation score significantly increased the performance when diagnosing IDA.

Keywords : ● Iron deficiency anemia ● Menstruation score

J Hematol Transfus Med. 2020;30:361-8.

หลักการและเหตุผล

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาที่พบบ่อยทั่วโลก องค์การอนามัยโลกประมาณความชุกของภาวะขาดธาตุเหล็กทั่วโลกไว้ที่ร้อยละ 42 ในหญิงตั้งครรภ์ ร้อยละ 30 ในหญิงไม่ตั้งครรภ์ (อายุ 15-50 ปี) และร้อยละ 45 ในเด็กก่อนวัยเรียน ภาวะขาดธาตุเหล็กถือเป็นปัญหาประมาณร้อยละ 50 ของภาวะซีดทั่วโลก จากการศึกษาขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2004 พบว่าภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึง 273,000 คน โดยร้อยละ 97 เกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางซึ่งมีความชุกสูงมาก โดยพบความชุกร้อยละ 45 อยู่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และร้อยละ 31 อยู่ในแอฟริกา¹ ประเทศไทยอยู่ในภูมิภาคตะวันออกเฉียงใต้ และเป็นกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง โดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

การมีภาวะซีดส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานเนื่องจากมีออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้ลดลง เช่น สมอง หัวใจ อาจส่งผลตั้งแต่มีอาการเวียนศีรษะเล็กน้อย ไม่สดชื่น ออกแรงเพียงเล็กน้อยแล้วมีอาการเหนื่อย จนกระทั่งถึงมี อาการหน้ามืด เป็นลม หมดสติ มีการเต้นของหัวใจผิดปกติ และหัวใจล้มเหลวได้²⁻⁵

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นภาวะที่พบบ่อยและมักจะถูกกละเลยในเวชปฏิบัติ พบบ่อยในผู้หญิงที่มีประจำเดือนมามาก หรือผู้ที่รับประทานเนื้อสัตว์น้อย⁶ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าความชุกของภาวะขาดธาตุเหล็กในบุคลากรที่ตรวจพบว่าซีดและเม็ดเลือดแดงตัวเล็กมากถึงร้อยละ 61 (82/135) การให้ยาเสริมธาตุเหล็กโดยไม่ตรวจค่า ferritin สามารถลดค่าใช้จ่ายได้ 34,695-39,465 บาท (ในประชากรกลุ่มเสี่ยง 135 ราย) โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กสะสมเกิน และได้มีการคำนวณคะแนนประจำเดือน (menstruation score) จาก 2 คำถาม คือ ใช้ผ้าอนามัยตั้งแต่ 5 ผืนวัน (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1) และมีเลือดชุ่มเต็มผืนหรือมีลิ้มเลือดใช่หรือไม่ (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1) พบว่าผู้ที่ประเมินได้ 2 คะแนน และ 1 คะแนนจะมีโอกาสเกิดภาวะขาดธาตุเหล็กเป็น 21 และ 3 เท่าของคนที่ได้คะแนนเท่ากับ 0 (OR, 21.73; 95%CI: 4.89 ถึง 93.37, $p < 0.001$ และ OR, 3.23; 95%CI: 0.98 ถึง 10.66, $p = 0.054$) ตามลำดับ ด้วย $NNT = 2^7$

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะตรวจสอบความถูกต้องและความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กของคะแนนประจำเดือนเพื่อเป็นประโยชน์ในการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงต่อไป โดยเฉพาะในสถานที่ที่ยังไม่สามารถส่งตรวจค่าระดับ ferritin ได้ โดยเป็นการศึกษาแบบ พหุสถาบันที่รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดอุดรธานี และโรงพยาบาลจังหวัดข้างเคียง

วัสดุและวิธีการ

คำนิยาม

1. **บุคลากรกลุ่มเสี่ยง** คือ บุคลากรที่ผลตรวจสุขภาพพบว่าซีด และมีเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก (Hemoglobin, Hb น้อยกว่า 12 กรัม/ดล. and Mean corpuscular volume, MCV < 80 เฟมโตลิตร)

2. **ผู้ที่เป็นธาลัสซีเมีย** คือผู้ที่เคยทราบอยู่แล้วจากการตรวจเลือด พบว่าตนเป็นโรคธาลัสซีเมีย

3. **การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency)** ถือเป็นเกณฑ์ 1 ข้อจาก 3 ข้อต่อไปนี้

- ตอบสนองกับการรับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก
- ตรวจพบค่า ferritin น้อยกว่า 45 ไมโครกรัม/ดล.
- ตรวจพบค่า transferrin saturation (Tsat) น้อยกว่าร้อยละ 15

4. **ตอบสนองต่อการรักษา** ถือเป็นเกณฑ์คือค่า Hb ขึ้น ตั้งแต่ 3 กรัม/ดล. หรือ ค่าความเข้มข้นเลือด (Hct) มากกว่าร้อยละ 12 ภายใน 3 เดือนของการรักษา

5. **Menstruation score** จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ประกอบด้วย 2 ข้อคำถาม (คะแนนเต็ม 2 คะแนน) คือ

- ท่านใช้ผ้าอนามัยตั้งแต่ 5 ผืนต่อวัน ใช่หรือไม่ (ในวันที่ประจำเดือนมากที่สุด นับทั้งกลางวันกลางคืน) ถ้าตอบใช่ ได้ 1 คะแนน ถ้าตอบไม่ใช่ ได้ 0 คะแนน
- มีเลือดชุ่มเต็มผืน หรือมีก้อนเลือดออกมาด้วยหรือไม่ ถ้าตอบใช่ ได้ 1 คะแนน ถ้าตอบไม่ใช่ ได้ 0 คะแนน

เกณฑ์คัดเลือกเข้า

บุคลากรเพศหญิงในโรงพยาบาลที่ได้รับการตรวจสุขภาพในช่วงปี 2561 ถึง 2562 แล้วพบว่ามีความซีดร่วมกับเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก (Hb น้อยกว่า 12 กรัม/ดล. และ MCV น้อยกว่า 80 เฟมโตลิตร)

เกณฑ์คัดเลือกราย

1. คนที่ทราบว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย และได้รับเลือดเป็นประจำ
2. คนที่ทราบแล้วว่าเป็นโรคเมจเร็งหรือโรคเลือดชนิดอื่นๆ และมีภาวะซีดร่วมอยู่แล้ว
3. คนที่รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กเป็นประจำ
4. หญิงตั้งครรภ์
5. คนที่ตัดมดลูกแล้ว

คัดเลือกรายชื่อบุคลากรกลุ่มเสี่ยงจากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมงานวิจัยและคนไข้จากโรงพยาบาลอุดรธานี ที่มีผลการตรวจเลือดประจำปี 2561-2562 พบว่าเป็นกลุ่มเสี่ยง นำมาตรวจ CBC และหรือ iron study (ในสถานที่ตรวจได้) หลังยินยอมเข้าร่วมโครงการและตอบแบบสอบถามคะแนนประจำเดือน ให้ยาเสริมธาตุเหล็ก

FBC ไปปรับปรนทานเป็นเวลา 3 เดือน และตรวจ CBC ซ้ำ จากนั้นแจ้งผลการตรวจการรักษาและแนะนำการดูแลการปฏิบัติตัวแก่บุคลากรและคนไข้ หากมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา ให้รับประนทานยาต่อจนครบ 6 เดือน ในรายที่ไม่ตอบสนอง แพทย์ผู้รักษาจะทำการทาสาเหตุภาวะซีดต่อไป โดยการศึกษานี้ทำตามแนวทางของ international standard (ICH GCP) และได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลอุดรธานี

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง⁷

ใช้กลุ่มตัวอย่างในการประเมินผลเท่ากับกลุ่มตัวอย่างที่พัฒนาคะแนนประจำเดือน (menstruation score) โดยใช้สูตร $n = (Z_{\alpha/2})^2 p (1-p)/d^2$ ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ใช้ค่าความซุกในการคำนวณเป็นค่าความซุกของภาวะขาดธาตุเหล็กในภูมิภาคเอเชียที่เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 45.7¹ ซึ่งเป็นค่าที่ใช้คำนวณกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาเพื่อพัฒนาคะแนนประจำเดือน ค่า p เท่ากับ 0.45 ค่า d คือร้อยละ 20 ของค่า p เท่ากับ 0.09 ได้กลุ่มตัวอย่าง 118 คน

สถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป STATA 15 ข้อมูลที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) เช่น อายุ ผลเลือด ใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงค่ากลางการกระจายขึ้นกับลักษณะของข้อมูล ข้อมูลที่เป็นข้อมูลจำแนก (Categorical data) เช่น เพศ ใช้แสดงความถี่ ร้อยละ คำนวณปัจจัยเสี่ยงด้วย binary logistic regression คำนวณความสามารถในการจำแนกด้วยการใช้ Area under receiver operating characteristic curve (AuROC), sensitivity, specificity, และ positive likelihood ratio เปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัยระหว่างข้อมูลชุดเก่า (derivation dataset) และชุดใหม่ (validation dataset) ประเมินการเพิ่มคุณค่าในการวินิจฉัยที่เพิ่มขึ้น (added value) เมื่อนำมาใช้เป็นแนวทางในการรักษาพร้อมกับค่าความกว้างของการกระจายของเม็ดเลือดแดง (RDW)

ผลการศึกษา

จากการศึกษาในเจ็ดโรงพยาบาลพบมีบุคลากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 168 ราย ถูกคัดออกจำนวน 38 รายเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างไม่มาติดตามการรักษา เหลือจำนวนกลุ่มศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ผลจำนวน 130 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.6 พบความซุกของภาวะขาดธาตุเหล็กในการศึกษานี้เป็นร้อยละ 60.8 (79/130 ราย) กลุ่มศึกษามาจากโรงพยาบาลอุดรธานี 40 ราย (ร้อยละ 30.7) โรงพยาบาลศรีสะเกษ 50 ราย (ร้อยละ 38.5) โรงพยาบาลสกลนคร 16 ราย (ร้อยละ 12.3) โรงพยาบาลเฝ้าไร่ 7 ราย (ร้อยละ 5.4)

โรงพยาบาลเพ็ญ 6 ราย (ร้อยละ 4.6) และ โรงพยาบาลท่าบ่อ 6 ราย (ร้อยละ 4.6) โรงพยาบาลโนนสะอาด 5 ราย (ร้อยละ 3.9) ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มศึกษาแสดงใน Table 1

ความซุกของภาวะขาดธาตุเหล็กในการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้ามีค่าใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 60.8 และ 60.7) Table 2 แสดงการเปรียบเทียบสัดส่วนของภาวะขาดธาตุเหล็กในบุคลากรเพศหญิงที่มีการตรวจสุขภาพประจำปีทั้งหมด คะแนนประจำเดือน ความสามารถการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กของคะแนนประจำเดือนระหว่าง ชุดข้อมูลในการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้า (Figure 1, 2) Table 3 แสดงความไวและความจำเพาะของคะแนนประจำเดือนที่แต่ละจุดตัด

คะแนนประจำเดือนมีความสามารถในการแยกผู้ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กกับผู้ที่ไม่มีความขาดธาตุเหล็กด้วย AuROC 0.71 (95%CI: 0.63-0.79) การใช้เกณฑ์ RDW มากกว่าร้อยละ 16 (RDW \geq 16%) เพียงอย่างเดียว มีความสามารถในการแยกผู้ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กกับผู้ที่ไม่มีความขาดธาตุเหล็กด้วย AuROC 0.70 (95%CI: 0.62-0.78) หากนำคะแนนประจำเดือนมาใช้ร่วมกับเกณฑ์ค่า RDW จะเพิ่มความสามารถในการแยกภาวะขาดธาตุเหล็กได้เป็น AuROC 0.79 (95%CI: 0.71-0.87) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value $<$ 0.001) (Figure 3)

เมื่อพิจารณาคะแนนประจำเดือนร่วมกับการใช้ค่า RDW มากกว่าร้อยละ 16 ในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กมีความเป็นไปได้ของการคำนวณเป็น 6 รูปแบบ ดังที่แสดงใน Table 4 โดยกลุ่มศึกษาที่มี RDW น้อยกว่าร้อยละ 16 (RDW \geq 16%) และมีคะแนนประจำเดือนเท่ากับ 0 หรือ 1 คะแนนถือว่ามีความเสี่ยงต่ำต่อการมีภาวะขาดธาตุเหล็กเนื่องจากค่า positive likelihood ratio น้อยกว่า 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เดียวกันกลุ่มศึกษาที่มี RDW มากกว่าร้อยละ 16 และมีคะแนนประจำเดือนเท่ากับ 2 คะแนนถือเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการมีภาวะขาดธาตุเหล็กเนื่องจาก positive likelihood ratio มากกว่า 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่เหลือไม่สามารถสรุปได้ว่ามีความเสี่ยงต่อการมีภาวะขาดธาตุเหล็กมากกว่ากลุ่มศึกษาทั้งหมดที่ได้รับการประเมินจึงจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงปานกลาง

วิจารณ์

ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นปัญหาสำคัญของหญิงวัยเจริญพันธุ์ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการมีประจำเดือนมามาก การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าคะแนนประจำเดือน สามารถจำแนกการมีภาวะขาดธาตุเหล็กได้โดย ถ้าได้ 1 และ 2 คะแนนจะมีโอกาสพบภาวะขาดธาตุเหล็กเป็น 3.2 และ 21.4 เท่าของผู้ที่ได้คะแนน 0⁷ ในการศึกษานี้เป็นการนำคะแนนประจำเดือนไปใช้กับคนไข้ในโรงพยาบาลอุดรธานี

Table 1 Baseline characteristic (n = 130) all are female

Characters (n = 130)	Total	IDA (n = 79)	Non-IDA (n = 51)
Age - year (n = 128)			
mean (SD)	36.7 (9.4)	35.8 (9.6)	38.1 (9.0)
Hb before -g/dL			
mean (SD)	9.9 (1.8)	9.2 (1.9)	11.0 (0.7)
Hct before -%			
mean (SD)	31.5 (4.6)	29.8 (4.9)	34.1 (2.1)
MCV before -fL			
mean (SD)	65 (8.6)	64.0 (8.7)	67.6 (7.8)
RDW before- %			
mean (SD)	19.3 (6.3)	20.7 (6.3)	17.2 (5.7)
Hb after (n = 123)- g/dL			
mean (SD)	11.7 (1.3)	12.4 (1.2)	11.0 (0.8)
Hct after-% (n = 123)			
mean (SD)	36.3 (4.0)	37.8 (3.7)	34.1 (3.4)
MCV after-fL (n = 123)			
mean (SD)	72.6 (10.3)	75.8 (10.0)	67.9 (8.6)
RDW after (n = 123)			
mean (SD)	17.2 (5.3)	17.7 (6.0)	16.6 (4.2)
Thalassemia (n = 118)			
n (%)	21 (18%)	6/69 (8.7%)	15/49 (30.6%)
Compliance (n = 112)			
mean (SD)	75 (21.9)	83.1 (19.1)	62.9 (20.3)
Menstruation score (n = 130) n (%)			
0 mark	22 (16.9)	7 (8.9)	15 (29.4)
1 mark	55 (42.3)	29 (37.6)	26 (51.0)
2 mark	53 (40.8)	43 (54.4)	10 (19.3)

Table 2 Comparison the data of this study to the previous study⁷

	Development dataset	Validation dataset
	Previous study (n = 135)	This study (n = 130)
สัดส่วนของ IDA (n)	70	79
Prevalence (%)	60.7%	60.8%
Menstruation score		
0 mark	8 (11.4)	7 (8.9)
1 mark	24 (34.3)	29 (37.6)
2 mark	38 (54.3)	43 (54.4)
AuROC (95%CI)	0.71 (0.62-0.80)	0.71 (0.63-0.79)
OR (95%CI), p-value		
1 mark	3.23 (4.89, 93.37), 0.054	2.39 (0.84, 6.77), 0.074
2 mark	21.40 (0.98, 10.66), < 0.0001	9.21 (2.97, 28.54), < 0.0001

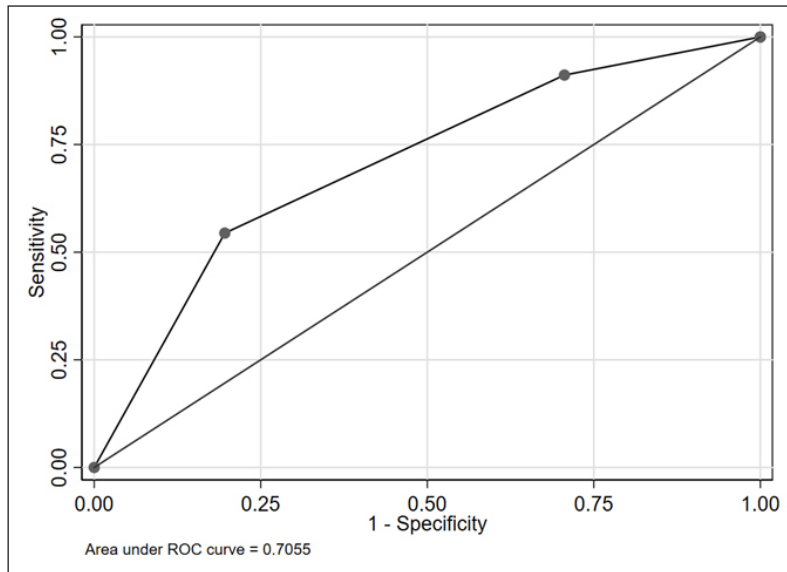


Figure 1 AuROC of menstruation score in derivation dataset 0.71, 95%CI: 0.62-0.80

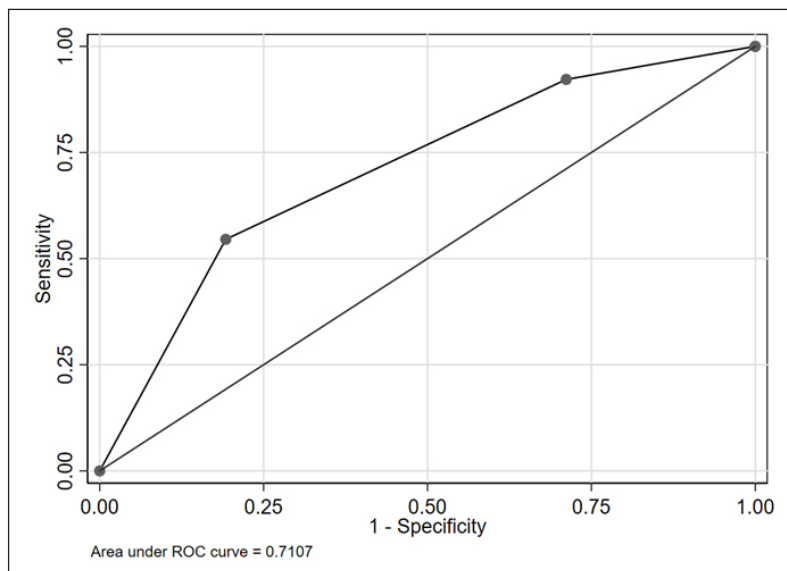


Figure 2 AuROC of menstruation score in validation dataset 0.71, 95%CI: 0.63-0.79

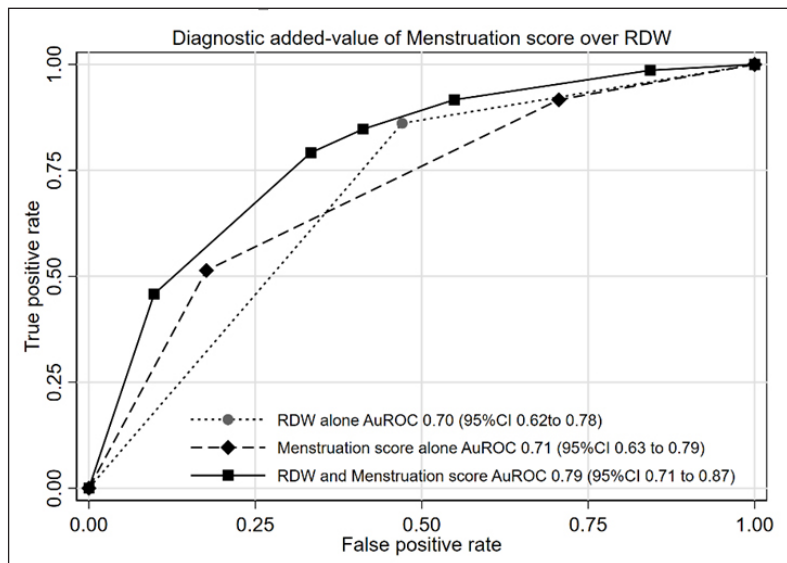


Figure 3 Comparison three AuROCs amongst RDW \geq 16% alone, Menstruation score alone and combined RDW \geq 16% with menstruation score

Table 3 Sensitivity and specificity of each mark in menstruation score

Score cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)
≥ 1	91.14	29.41
≥ 2	54.53	80.39

Table 4 Positive likelihood ratio to evaluate menstruation and RDW in predicting iron deficiency anemia

RDW (%)	Menstruation score	LR+	95%CI	p-value	Risk
< 16	0	0.09	0.00 to 0.71	0.006	Low
	1	0.24	0.06 to 0.75	0.005	Low
	2	0.71	0.13 to 4.00	0.636	Moderate
≥ 16	0	0.51	0.12 to 1.98	0.260	Moderate
	1	1.42	0.61 to 3.40	0.380	Moderate
	2	4.68	1.64 to 16.26	0.001	High

และบุคลากรของโรงพยาบาลอำเภอ และโรงพยาบาลจังหวัดอื่นๆ ของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่า ในการศึกษาที่มีความชุกของภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นร้อยละ 60.8 (79/130) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาเดิมที่พบความชุกเป็นร้อยละ 60.7 (70/135) และโดยรวมถือว่าสูง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในการศึกษาที่ใช้การพบเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งจาก 3 วิธี คือ 1) มีการตอบสนองต่อการรับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก (therapeutic diagnosis) 2) ตรวจพบค่า ferritin < 45 µg/dL 3) ตรวจพบค่า Transferrin sat (Tsat) น้อยกว่าร้อยละ 15 ซึ่งต่างจากการศึกษาเดิมที่ใช้การวินิจฉัยจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเดียว เนื่องจากโรงพยาบาลอำเภอไม่สามารถตรวจ iron study ได้และต้องการขยายผลเพื่อนำไปใช้จริง จึงใช้เกณฑ์การตอบสนองต่อการรับประทานยาเสริมธาตุเหล็กในการพิจารณาเป็นหลัก และในการศึกษานี้มีการวินิจฉัยด้วยค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเดียว 7 รายเนื่องจากผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบ OR ของคะแนนประจำเดือน (ตารางที่ 2) พบว่าหากได้ 1 คะแนน จะมีค่า OR 2.39 (0.84, 6.77) *p*-value 0.074 และหากได้คะแนน 2 จะมีค่า OR เท่ากับ 9.21 (2.97, 28.54) *p*-value < 0.0001 ซึ่งคล้ายกับค่าที่ได้จากการศึกษาเดิม ที่พบว่าหากได้ 1 คะแนน จะมีค่า OR 3.23 (4.89, 93.37) *p*-value 0.054 และหากได้คะแนน 2 จะมีค่า OR เท่ากับ 21.40 (0.98, 10.66) *p*-value < 0.0001⁷

เมื่อนำคะแนนประจำเดือนมาคำนวณความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กด้วย AuROC 0.71 (Figure 2) และเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการศึกษาเดิมพบความสามารถในการวินิจฉัยด้วย AuROC เท่ากับ 0.71 (Figure 1) ซึ่งมีค่าใกล้เคียง

กันและมีค่า 95%CI อยู่ในช่วงใกล้เคียงกันด้วย เมื่อเปรียบเทียบ AuROC ระหว่างชุดข้อมูลเดิม (development dataset) กับชุดข้อมูลใหม่ (validation dataset) พบ *p*-value 0.497 ซึ่งไม่แตกต่างกัน เป็นการแสดงให้เห็นว่าคะแนนประจำเดือนมีความสามารถในการจำแนกคงเดิมและนำไปประยุกต์ใช้ในสถานพยาบาลอื่นๆ ได้

จาก Table 3 เมื่อคำนวณค่า ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของคะแนนประจำเดือน ในคนที่ได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มีค่าความไวร้อยละ 54.5 ความจำเพาะร้อยละ 80.4 แสดงถึงคะแนนประจำเดือนที่มีความสามารถในการจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กได้ค่อนข้างแม่นยำ ผู้ที่มีคะแนนประจำเดือนเท่ากับ 2 คะแนน ควรรับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก เนื่องจากมีโอกาสพบภาวะขาดธาตุเหล็กสูงถึงร้อยละ 80.4 ในผู้ที่ได้คะแนน 0 ไม่ต้องรับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก หากซีดมากหรือมีอาการแนะนำให้ไปรักษาแพทย์ทั่วไปหรือแพทย์เฉพาะทางเพื่อตรวจเพิ่มเติมต่อไป

ส่วนผู้ที่ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน พบความไวถึงร้อยละ 91.1 แต่ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 29.4 ผู้วิจัยจึงได้นำค่าความกว้างของการกระจายขนาดเม็ดเลือดแดง (RDW) มาช่วยในการจำแนกเพิ่มเติม เนื่องจากความรู้เดิมที่พบว่า ในภาวะขาดธาตุเหล็ก ผู้ป่วยจะมีค่า RDW สูงกว่าค่าปกติ ผู้วิจัยจึงใช้ค่า RDW จากการตรวจสุขภาพ (ก่อนรับประทานยา) ที่มากกว่าร้อยละ 16 ในการคำนวณ และพบว่า ค่า RDW มากกว่าร้อยละ 16 เพียงอย่างเดียวมีความสามารถในการแยกภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ AuROC 0.70 (95%CI: 0.62-0.78) และเมื่อนำคะแนนประจำเดือนมาใช้ร่วมกับเกณฑ์ RDW จะมีความสามารถในการแยกแยะโดยรวมที่สูงขึ้นถึง AuROC 0.79 (95%CI: 0.71-0.87) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value < 0.001) (Figure 3)

จากการนำคะแนนประจำเดือนและค่า RDW ใช้ร่วมกัน สามารถแบ่งกลุ่มการจำแนกภาวะการขาดธาตุเหล็กได้แม่นยำมากขึ้น (Table 4) ข้อเสนอในการนำมาใช้ทางคลินิกคือ หากได้คะแนนประจำเดือน 2 แนะนำให้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก หากได้ 0 คะแนนนึกถึงภาวะขาดธาตุเหล็กน้อย แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุอื่นของภาวะซีด และหากได้ 1 คะแนนให้ใช้ค่า RDW มาช่วย โดยหากค่ามากกว่าร้อยละ 16 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางแนะนำให้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กเป็นเวลา 3 เดือน หากค่า RDW น้อยกว่าร้อยละ 16 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำไม่แนะนำให้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก และในผู้ป่วยทุกกลุ่มหากให้ยาเสริมธาตุเหล็กเป็นเวลา 3 เดือนแล้วไม่ดีขึ้น ควรพิจารณาส่งพบแพทย์เฉพาะทางต่อไป

จากข้อมูลจะพบว่ากลุ่มที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กจะมีค่าความเข้มข้นเลือดตั้งต้นที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ขาดธาตุเหล็กค่าเฉลี่ยของ Hb (SD) และ Hct (SD) ในกลุ่มที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กเท่ากับ 9.24 (1.89) และ 29.83 (4.91) ค่าเฉลี่ยของ Hb (SD) และ Hct (SD) ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็กเท่ากับ 10.97 (0.73) และ 34.10 (2.13) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็กพบว่าเป็นธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรงร่วมด้วยถึงร้อยละ 30.6 ในขณะที่กลุ่มที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กพบธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรงร่วมด้วยเพียงร้อยละ 8.7 ซึ่งหากต้องการแยก 2 ภาวะนี้จากกัน ควรส่งตรวจ Hb typing และ iron study นอกจากนี้ในการศึกษาก่อนนี้ยังพบว่าผู้ที่ เป็นพาหะธาลัสซีเมีย (thalassemia trait) มีภาวะขาดธาตุเหล็กร่วมด้วยได้ แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาเสริมธาตุเหล็กเป็นเวลา 3 เดือนไม่พบว่าทำให้มีภาวะเหล็กเกิน⁷

ในการศึกษาที่ผู้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กส่วนใหญ่ไม่พบมีภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยา มี 1 รายมีอาการคลื่นไส้และท้องผูก เมื่อสอบถามเรื่องความสม่ำเสมอในการกินยาพบว่ากลุ่มที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ตอบสนองกับยาเสริมธาตุเหล็ก) ให้ความร่วมมือในการกินยาถึงร้อยละ 83.13 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (ไม่ตอบสนองกับยาเสริมธาตุเหล็ก) ที่ให้ความร่วมมือในการกินยาเพียงร้อยละ 62.88

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือ 1) เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจตามนัด 38 ราย (ร้อยละ 22.6) ทำให้มีการเสียข้อมูลไปส่วนหนึ่ง แต่ก็ยังได้จำนวนผู้ป่วยเท่าที่คำนวณจึงไม่เสียอำนาจในการคำนวณ และ 2) กินยาที่ไม่สม่ำเสมอ หากผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมออาจจะทำให้ได้ค่าการตอบสนองมากขึ้น

คะแนนประจำเดือนเหมาะกับการนำไปใช้ให้การดูแลรักษาเบื้องต้น ในสถานที่ที่มีการตรวจสุขภาพ และพบว่า มีภาวะซีดร่วมกับเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก (Hb น้อยกว่า 12 กรัม/ดล. และ MCV น้อยกว่า 80 เฟมโตลิตร) โดยควรจะต้องเป็นคนที่เดิมสุขภาพดี ไม่มีประวัติเป็นโรคธาลัสซีเมีย หรือได้รับเลือดเป็นประจำ

สรุป

คะแนนประจำเดือนมีความสามารถในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในระดับที่ยอมรับได้และไม่แตกต่างจากความสามารถในชุดข้อมูลที่มีรายงานไว้ในอดีต และหากนำไปใช้ในการวินิจฉัยร่วมกับค่า RDW จะช่วยเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยได้ดียิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ให้การสนับสนุนทุกท่าน และโรงพยาบาลอุตรธานี

เอกสารอ้างอิง

1. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood*. 2013;121:2607-17.
2. De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp*. 2014;29:1240-9.
3. Alton I. Iron deficiency anemia. *Guidelines for adolescent nutrition services*; 2005:101-8.
4. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and iron overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology basic principles and practice*. 5th. Philadelphia: Churchill livingstone; 2009. p.453-74.
5. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; Jul 1;3(7). Pii: a011866. Doi:10.1101/cshperspect.a011866.
6. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull*. 2003;24(4 Suppl):S99-103.
7. Pongudom S. Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia amongst Female Health Care Workers in Udonthani Hospital. *J Hematol Transfus Med*. 2016;26:35-41.