

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการให้ธาตุเหล็กในเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก

อิศรางค์ นุชประยูร, วิชุดา วงษ์ยะลา, ธิดินาถ อภาวงศ์, วราภรณ์ อึ้งบำเหน็จ,
และ อาวีวรรณ วัชรศิธร

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระรามสี่ เขตปทุมวัน กทม. 10330

บทคัดย่อ: ภาวะเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็กไทย เกิดขึ้นจากขาดธาตุเหล็กหรือธาลัสซีเมีย ผู้วิจัยศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กในเด็กอายุ 1-15 ปี ที่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก (< 80 เฟมโตลิตร, ฟล.) ทั้งที่มีโลหิตจางและระดับฮีโมโกลบินปกติ โดยให้รับประทานธาตุเหล็ก 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเป็นเวลา 3 สัปดาห์ แล้วตรวจระดับฮีโมโกลบินและขนาดเม็ดเลือดแดงซ้ำ และตรวจชนิดฮีโมโกลบินเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียแฝง ผลการวิจัยพบว่าเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก 60 รายพบภาวะฮีโมโกลบินอแฟง 24 ราย (40.0%), เบต้าธาลัสซีเมียแฝง 2 ราย (3.3%), ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (HbCS) 1 ราย (1.7%), แอลฟาธาลัสซีเมีย-1 แฝง 14 ราย (23.3%) ไม่มีภาวะธาลัสซีเมีย 19 ราย (31.7%) หลังเสริมธาตุเหล็กแล้วระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้น 24 ราย โดยในจำนวนนี้ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น > 1 กรัม/ดล. 10 ราย (16.7%) ซึ่งเป็นผู้ที่มีภาวะฮีโมโกลบินอแฟง 2 ราย และแอลฟาธาลัสซีเมีย-1 แฝงอีก 2 ราย เด็กที่มีฮีโมโกลบินต่ำจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กดีกว่าเด็กที่มีฮีโมโกลบินสูง การใช้ดัชนีเม็ดเลือดแดงเพื่อคำนวณค่า $(Hb \times 7.2) - MCV$ ได้ค่าน้อยกว่า 12 จะสามารถทำนายได้ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อธาตุเหล็ก (ความไว = 87.5%, ความจำเพาะ = 72.2%) การทดลองรักษาเด็กทุกรายที่เม็ดเลือดแดงตัวเล็กด้วยธาตุเหล็กตามด้วยการตรวจชนิดฮีโมโกลบินในรายที่ขนาดเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 78 ฟล.จะมีค่าใช้จ่าย 297.16 บาท แต่ถ้าให้ธาตุเหล็กเฉพาะในรายที่เม็ดเลือดแดงตัวเล็กและ $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$ ตามด้วยการตรวจชนิดฮีโมโกลบินในรายที่ขนาดเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 76 ฟล.จะสามารถลดค่าใช้จ่ายลงเหลือร้อยละ 254.78 บาทโดยเฉลี่ย การใช้ดัชนีเม็ดเลือดแดงช่วยชี้แนะทางการตรวจวินิจฉัยที่ประหยัดได้ โดยเลือกให้ธาตุเหล็กในเด็กที่ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัมต่อดล หรือเมื่อคำนวณค่า $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$ ส่วนเด็กที่คำนวณค่าจากสูตรดังกล่าวได้มากกว่า 12 ควรตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน ถ้าได้ผลปกติและ $MCV < 76$ ฟล.สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็นธาลัสซีเมียแฝงชนิดแอลฟา-1 โดยไม่ต้องลองให้การรักษาด้วยธาตุเหล็ก

Key Words : ● Iron therapy ● Thalassemia ● Discrimination function ● Cost analysis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2545;12:19-27.

ได้รับต้นฉบับ 5 กุมภาพันธ์ 2545 และให้ตีพิมพ์ 8 กุมภาพันธ์ 2545
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.นพ.อิศรางค์ นุชประยูร หน่วยโลหิตวิทยา
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพระรามสี่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โลหิตจางเป็นปัญหาที่สำคัญของเด็กไทย ซึ่งมักเกิดร่วมกับภาวะเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก (microcytic anemia) สาเหตุของภาวะโลหิตจางที่มีเม็ดเลือดแดง

ขนาดเล็ก คือ โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) และ ธาลัสซีเมีย (thalassemia syndromes) การขาดธาตุเหล็กเป็นเวลานานนั้นนอกจากทำให้โลหิตจางแล้วยังมีผลต่อความสามารถในการเรียนรู้และพัฒนาการ¹ การขาดธาตุเหล็กที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางอย่างชัดเจนแสดงว่าขาดธาตุเหล็กเป็นเวลานานแล้ว² ส่วนในเด็กที่เพิ่งจะขาดธาตุเหล็กได้ไม่นานระดับฮีโมโกลบินและขนาดของเม็ดเลือดแดงยังลดลงไม่มากนัก แยกได้ยากจากภาวะธาลัสซีเมียแฝง ผู้ป่วยเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กกว่าปกติ แม้ว่าไม่มีโลหิตจางก็อาจเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะขาดธาตุเหล็กในระยะแรกและภาวะธาลัสซีเมียแฝง

ปัจจุบันเชื่อกันว่าการวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กที่ประหยัดและได้ผลคือการทำทดสอบให้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กเป็นระยะเวลาหนึ่ง^{2,3} แล้วเจาะเลือดซ้ำเพื่อดูความเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบิน การทดลองเสริมธาตุเหล็กสามารถใช้วินิจฉัยแยกโรคออกจากภาวะธาลัสซีเมียแฝงชนิดแอลฟา -1 ได้ แต่ข้อแนะนำดังกล่าวยังขาดหลักฐานยืนยันจากการวิจัย ดังนั้นในการศึกษานี้ ผู้วิจัยจึงศึกษาอัตราการพบภาวะขาดธาตุเหล็กและธาลัสซีเมียแฝง และผลการทดลองให้รับประทานยาเสริมธาตุเหล็กในเด็กที่ตรวจพบว่าเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก รวมทั้งวิเคราะห์ค่าใช้จ่าย เพื่อเป็นหลักฐานสนับสนุนแนวทางการตรวจวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กและธาลัสซีเมียแฝงในเด็กไทย

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยเด็ก อายุ 1-15 ปีที่รับไว้รักษาแบบผู้ป่วยในของฝ่ายกุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) แล้วพบว่ามีความผิดปกติของขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) ต่ำกว่า 80 เฟมโตลิตร (ฟล., fL) จะได้รับการคัดเลือกเข้าในโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา ถ้าทราบมาก่อนว่าเป็นโรคเลือดหรือธาลัสซี

เมีย หรือเคยได้รับเลือดภายใน 3 เดือนก่อนการศึกษา หรือเคยได้รับยาเสริมธาตุเหล็กภายใน 3 เดือนก่อนการศึกษา ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ที่จะทำการศึกษาและได้รับคำอธิบายถึงวิธีการศึกษาและผู้ปกครองลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการตรวจ CBC และชนิดของฮีโมโกลบินในวันก่อนที่จะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และได้รับยาเสริมธาตุเหล็กในปริมาณ 3 มิลลิกรัมของธาตุเหล็กต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน (ferrous sulfate แต่ละเม็ดมีธาตุเหล็ก 40 มิลลิกรัม เด็กที่รับประทานเม็ดไม่ได้จะได้รับ Fer-in-sol[®] 15 มิลลิกรัมต่อ 0.6 มล.) รับประทานวันละ 1-2 ครั้งที่บ้านเป็นเวลา 3 สัปดาห์ เมื่อครบกำหนดจะนัดมาตรวจ CBC ซ้ำและรายงานผลการตรวจหาธาลัสซีเมียแฝงพร้อมคำแนะนำที่เหมาะสมแก่ผู้ปกครอง ผู้ป่วยจะได้รับการโทรศัพท์ติดตามเพื่อมารับประทานยาและมาตรวจซ้ำ โดยขอให้ผู้ปกครองนำยากลับมาให้ดูด้วย ผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจซ้ำภายใน 8 สัปดาห์จะถูกคัดออกจากการศึกษาวิเคราะห์

การตรวจ CBC ทำโดยเครื่องตรวจนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ (Technicon H*3, Bayer) การตรวจ ชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) และปริมาณฮีโมโกลบินแต่ละชนิด ใช้วิธี cellulose acetate electrophoresis⁴ ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าการรักษาด้วยธาตุเหล็กได้ผลเมื่อปริมาณฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 กรัมต่อ ดล. ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียแฝงชนิดต่างๆ ตามผลการตรวจปริมาณของฮีโมโกลบินต่างๆ ตามเกณฑ์มาตรฐาน⁵ ผู้ป่วยจะได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียแฝงชนิดแอลฟา-1 (alpha-thalassemia-1 trait) เมื่อผลการตรวจปริมาณของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ และ MCV ยังคงต่ำ (< 78 fL) หลังจากรักษาด้วยธาตุเหล็กเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

การวิเคราะห์ข้อมูล การลงผลข้อมูล การคำนวณค่าสถิติ และการวาดแผนภูมิทำโดยโปรแกรม Excel[®] 2000 การสรุปผลใช้ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

(SD) ความไว ความจำเพาะ ข้อมูลก่อนและหลังการรักษา เปรียบเทียบโดยใช้สถิติ paired t-test

ผลการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษา

ผู้ป่วยเด็กที่ศึกษาจำนวน 60 รายเป็นเด็กชาย 34 ราย (56.7%) เด็กหญิง 26 ราย (43.3%) อายุเฉลี่ย (± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, SD) 6.0 ± 3.7 ปี โดยมีอายุระหว่าง 1-5 ปี จำนวน 26 ราย (44.1%), ระหว่าง 5-10 ปี จำนวน 26 ราย (33.9%), ระหว่าง 10-15 ปี จำนวน 13 ราย (22.0%) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้เลือดออกชนิด Dengue fever 18 ราย, Dengue hemorrhagic fever 13 ราย, ท้องเสีย 12 ราย, ปวดอวัยวะ 8 ราย, หอบหืด 2 ราย, ไข้และชัก 2 ราย, โลหิตจาง 2 ราย, ทอนซิลอักเสบ ไข้หวัด และแผลติดเชื้ออย่างละ 1 ราย ผลการตรวจค่า CBC ก่อนเริ่มการรักษาด้วยธาตุเหล็ก พบว่าฮีโมโกลบินเฉลี่ย 11.8 ± 1.9 กรัม/ดล. ขนาดเม็ดเลือดแดง 72.1 ± 5.6 ฟล. (ตารางที่ 1)

ผลการรักษาด้วยการเสริมธาตุเหล็ก และอัตราการตรวจพบธาลัสซีเมียแฝง

ผลการตรวจค่า CBC เฉลี่ย 3.5 สัปดาห์ หลังการรักษาด้วยธาตุเหล็ก พบว่าฮีโมโกลบินไม่เปลี่ยนแปลง

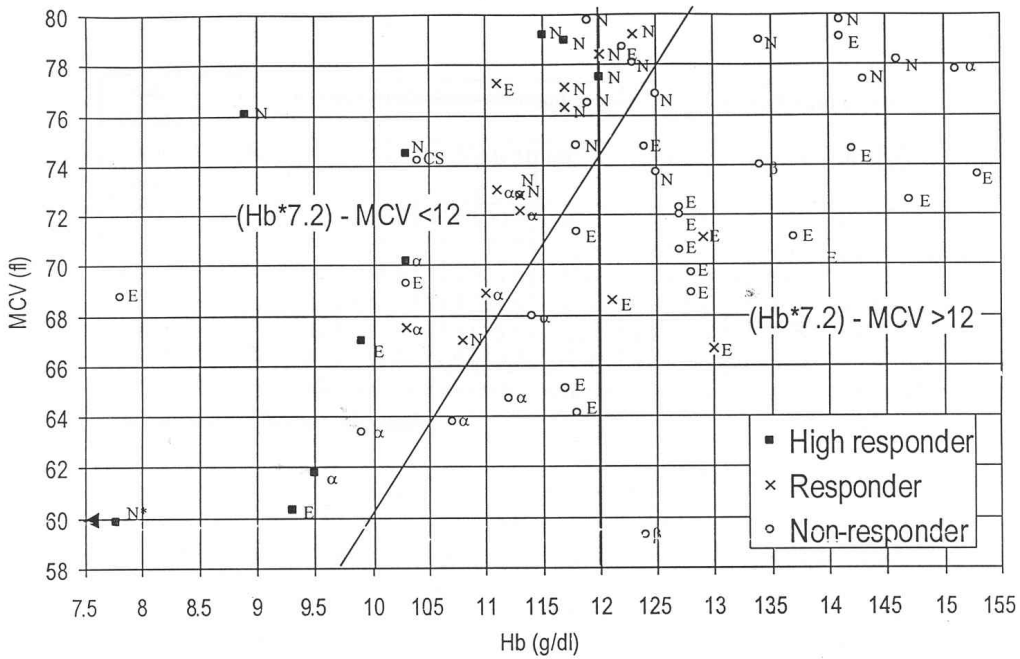
(เฉลี่ย 11.7 ± 1.2 กรัม/ดล.) แต่ขนาดเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (73.5 ± 6.2 ฟล.) แต่เมื่อแบ่งกลุ่มวิเคราะห์ตามระดับฮีโมโกลบินตั้งต้นพบว่า ในเด็กที่มีโลหิตจางและเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก (ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 11.0 กรัม/ดล.) จำนวน 14 รายมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อยสำคัญทางสถิติ (เฉลี่ย 1.28 กรัม/ดล., $p = 0.036$) หลังได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็ก ส่วนเด็กที่มีค่าฮีโมโกลบินก่อนรักษาสูงกว่า 13 กรัม/ดล. กลับมีปริมาณฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อยสำคัญทางสถิติ (เฉลี่ย 1.53 กรัม/ดล., $p = 0.0006$)

ผลการตรวจชนิดฮีโมโกลบิน พบว่าเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงตัวเล็กมีภาวะฮีโมโกลบินอีแฟง (hemoglobin E trait) 24 ราย (40.0%), ภาวะเบต้าธาลัสซีเมียแฝง 2 ราย (3.3%), ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (HbCS) 1 ราย (1.7%), และผลการตรวจปกติ 23 ราย (55.0%) ซึ่งเด็กที่ผลปกตินี้เมื่อได้รับการเสริมธาตุเหล็กแล้วขนาดของเม็ดเลือดแดงไม่เพิ่มขึ้น หรือเพิ่มขึ้นแต่ไม่เกิน 78 ฟล. จึงสามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 แฝง 14 ราย (23.3%) ดังนั้นจึงเป็นผู้ที่ไม่มีภาวะธาลัสซีเมียเพียง 19 ราย (31.7%)

ถ้าใช้ปริมาณฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 กรัม/ดล. หลังการเสริมธาตุเหล็กเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ยของดัชนีเม็ดเลือดแดงของกลุ่มประชากรที่ศึกษา ก่อนการเสริมธาตุเหล็ก และความเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาจำแนกตามระดับฮีโมโกลบินก่อนการเสริมธาตุเหล็ก

ระดับฮีโมโกลบินก่อนรักษา (กรัม/ดล.)	N	ค่าเฉลี่ยของดัชนีเม็ดเลือดแดงก่อนการเสริมธาตุเหล็ก							ความเปลี่ยนแปลงหลังการรักษา			
		RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	RDW (%)	Hb (g/dL)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
< 11	14	4.56	9.4	30.8	67.4	20.4	30.2	16.9	+1.28	+3.46	+1.76	+1.13
11-12	18	4.80	11.5	35.5	72.9	23.7	32.5	14.4	+0.04	+0.66	+0.23	-0.16
12-13	16	5.27	12.5	38.3	73.1	24.0	32.6	14.6	-0.21	+2.41	+0.76	+0.17
> 13	12	5.70	14.2	42.9	75.3	24.9	33.1	14.3	-1.53	-1.58	-0.38	+0.17
Mean	60	5.08	11.8	36.6	72.7	23.3	32.1	15.0	-0.05	+1.33	+0.61	+0.30
± SD		± 0.72	± 1.9	± 5.5	± 5.6	± 2.7	± 2.1	± 2.3	± 1.62	± 4.41	± 1.78	± 1.88



E = ฮีโมโกลบินอีแฟง, α = แอลฟาธาลัสซีเมีย -1 แฟง, β = เบต้าธาลัสซีเมียแฟง,
 CS = ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง, N= ไม่มีภาวะธาลัสซีเมียแฟง, * ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วย = 2.5 กรัมต่อ ดล.

รูปที่ 1 แผนภูมิ (Scatter plot) แสดงความสัมพันธ์ของระดับฮีโมโกลบิน (Hb) และขนาดเม็ดเลือดแดง (MCV) ของเด็กที่ตอบสนองต่อการเสริมธาตุเหล็กโดยมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 1 กรัม/ดล. (High responder), หรือเพิ่มไม่เกิน 1 กรัม/ดล. (responder), หรือไม่ตอบสนองเลย (Non-responder) และผลการวินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมียแฟงของผู้ป่วยแต่ละราย

ขาดธาตุเหล็ก จะพบภาวะขาดธาตุเหล็กในเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงตัวเล็กทั้งสิ้น 10 ราย (16.7%) ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ที่มีภาวะธาลัสซีเมียแฟงประมาณครึ่งหนึ่ง คือ ฮีโมโกลบินอีแฟง 2 ราย และแอลฟาธาลัสซีเมีย-1 แฟงอีก 2 ราย ดังนั้นภาวะขาดธาตุเหล็กมีโอกาสร่วมกับธาลัสซีเมียแฟงได้บ่อย

คำดัชนีเม็ดเลือดแดงที่สามารถทำนายผลของการเสริมธาตุเหล็ก

ผู้ที่มีโลหิตจางตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก^๑ (ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 11 กรัมต่อ ดล.) จะตอบสนองดีต่อการเสริมธาตุเหล็ก (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ดีการเสริมธาตุเหล็กก็สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่าเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะโลหิต

จางอย่างน้อย 14 ราย (รูปที่ 1) โดยที่อย่างน้อย 3 รายมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน เกิน 1 กรัม/ดล. เด็กเหล่านี้ส่วนใหญ่มีระดับฮีโมโกลบินไม่เกิน 12 กรัมต่อ ดล. ดังนั้นเราจึงอาจเลือกเสริมธาตุเหล็กเฉพาะในเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กและระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัมต่อ ดล. ซึ่งจะครอบคลุมเด็กที่จะได้ประโยชน์จากการเสริมเหล็กเกือบทุกรายได้ (ความไว = 75.0%, ตารางที่ 2)

ระดับฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับขนาดเม็ดเลือดแดง ในกลุ่มเด็กที่มีขนาดเม็ดเลือดแดงใกล้เคียงกันนั้น เด็กที่มีฮีโมโกลบินต่ำจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กดีกว่าเด็กที่มีฮีโมโกลบินสูง (รูปที่ 1) โดยสามารถแสดงความสัมพันธ์ของระดับฮีโมโกลบินและ

ตารางที่ 2 ความไว (sensitivity) และ ความจำเพาะ (specificity) ของค่าสมการ (discrimination index) ที่ใช้ดัชนีเม็ดเลือดแดงเพื่อจำแนกกลุ่มที่ขาดธาตุเหล็ก (criteria) โดยใช้ผลการรักษาด้วยธาตุเหล็กเป็น gold standard. ผู้ป่วยที่ตอบสนองมีฮีโมโกลบินสูงขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองนั้นฮีโมโกลบินไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลงหลังให้ธาตุเหล็ก

Discrimination index	Criteria	จำนวนผู้ป่วยที่		Sensitivity (%)	Specificity (%)
		ตอบสนอง (N=24)	ไม่ตอบสนอง (N=36)		
Hemoglobin	< 12 g/dL	18	14	75.0	61.1
Mentzer ⁷ (MCV/RBC)	< 15	13	17	54.2	52.8
Modified England-Fraser ⁸ (RBC-MCV-(Hb*5)-8.4) (Hb*7.2)-MCV	> 0 < 12	20 21	10 10	83.3 87.5	72.2 72.2

ขนาดเม็ดเลือดแดง ได้โดยสูตร (Hb x 7.2) - MCV = 12

เมื่อวิเคราะห์ผลค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงก่อนการรักษา เพื่อทำนายผลของฮีโมโกลบินที่จะเพิ่มขึ้นหลังการรักษา ด้วยการเสริมธาตุเหล็กพบว่า ค่าสมการสามารถทำนายว่าการเสริมธาตุเหล็กจะทำให้ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น คือเมื่อ (Hb x 7.2) - MCV ได้ค่าน้อยกว่า 12 โดยที่ Hb คือระดับฮีโมโกลบินเป็นกรัม/ดล. และ MCV คือขนาดเม็ดเลือดแดงเป็นแฟมโตลิตร (รูปที่ 1) โดยพบว่า ในผู้ที่ตอบสนองต่อธาตุเหล็ก 24 ราย ได้ผลถูกต้อง 21 ราย (ความไว = 87.5%, ตารางที่ 2) และในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการเสริมธาตุเหล็ก 36 ราย สมการนี้ให้ค่าสมการ >12 จำนวน 26 ราย (ความจำเพาะ = 72.2%), ดังนั้นสมการนี้จึงมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเพื่อควรได้ยาเสริมธาตุเหล็ก อย่างไรก็ดี ผู้ที่คำนวณค่าจากสมการได้น้อยกว่า 12 เหล่านี้จะตอบสนองต่อธาตุเหล็กเพียง 21 ใน 31 ราย (positive predictive value = 67.7%)

การใช้สูตรคำนวณ discrimination function แบบอื่นๆ เพื่อทำนายผลการรักษาด้วยธาตุเหล็กพบว่า Mentzer index⁷ มีความไวและความจำเพาะต่ำ ส่วน modified England and Frazer index^{8,9} มีความไวและความจำเพาะที่ยอมรับได้ (ตารางที่ 2)

การวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กและธาลัสซีเมีย

ค่าใช้จ่ายในการเสริมธาตุเหล็กมีความแตกต่างกันตามขนาดตัวของเด็ก ยาเม็ด ferrous sulfate มีราคาถูกเม็ดละ 20 สตางค์ (มิลลิกรัมละ 0.5 สตางค์) แต่ยา fer-in-sol มีราคาค่อนข้างสูง (มิลลิกรัมละ 13.25 สตางค์) การทดลองรักษาด้วยธาตุเหล็กเป็นเวลา 1 เดือนในเด็กเล็กที่ทานยาเม็ดไม่ได้อาจเสียค่าใช้จ่ายสูงถึง 119 บาทต่อน้ำหนักตัว 10 กิโลกรัม แต่ถ้าใช้ยาเม็ดจะเสียค่าใช้จ่ายเพียง 4.50 บาท/ 10 กก. การตรวจชนิดของฮีโมโกลบินในเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กจะเสียค่าใช้จ่ายรายละ 250 บาท การเสริมธาตุเหล็กเสียก่อนอาจลดความจำเป็นในการตรวจหาธาลัสซีเมียลงได้ โดยผู้ป่วยที่มีขนาดเม็ดเลือดแดงเพิ่มเกิน 76 ฟล. แสดงว่าไม่เป็นธาลัสซีเมียแฝง (ยกเว้นฮีโมโกลบินอีแฝง) การทดลองรักษาเด็กทุกรายที่เม็ดเลือดแดงตัวเล็กด้วยธาตุเหล็ก จะมีตามด้วยการตรวจชนิดฮีโมโกลบินในรายที่ขนาดเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 78 ฟล. จะมีค่าใช้จ่าย 297.16 บาทโดยเฉลี่ย โดยเป็นค่าตรวจ CBC (ครั้งละ 50 บาท 2 ครั้ง) รายละ 100 บาท ค่ายาเสริมธาตุเหล็กเฉลี่ยรายละ 30.50 บาท และค่าตรวจชนิดฮีโมโกลบิน (250 บาท ต่อรายเพียง 40 ราย) เฉลี่ยรายละ 166.67 บาท

การใช้ดัชนีเม็ดเลือดแดงในการคิดค่าใช้จ่ายจึงสามารถลดความจำเป็นของการเสริมธาตุเหล็กลงได้ประมาณครึ่งหนึ่ง (29 จาก 60 ราย) โดยทำให้ลดค่าใช้จ่ายในการตรวจ CBC (เหลือเพียงครั้งเดียว) และลดค่ายาเสริมธาตุเหล็ก ดังนั้นเมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายของการทดลองรักษาเด็กที่เม็ดเลือดแดงตัวเล็กและ (Hb x 7.2) - MCV < 12) ด้วยธาตุเหล็ก ตามด้วยการตรวจชนิดฮีโมโกลบินในรายที่ขนาดเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 76 ฟล.จะมีค่าใช้จ่าย 254.78 บาทโดยเฉลี่ย โดยค่าตรวจ CBC เฉลี่ยลดลงเหลือร้อยละ 75.83 บาท ค่ายาเสริมธาตุเหล็กเฉลี่ยลดลงเหลือร้อยละ 12.28 บาท ส่วนค่าตรวจชนิดฮีโมโกลบินยังเท่าเดิม (รายละ 166.67 บาท)

วิจารณ์

การทดลองให้ธาตุเหล็กเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคธาลัสซีเมียแฝง และภาวะเสริมธาตุเหล็ก เป็นแนวทางการดูแลผู้ที่มีโลหิตจางในผู้ใหญ่และเด็กที่ประหยัดและมีประสิทธิภาพดี แต่มีงานวิจัยน้อยมากที่ศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กในผู้ที่เม็ดเลือดแดงขนาดเด็กโดยรวมทั้งผู้ที่มีโลหิตจางและผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินปกติ ในประชากรที่มีความชุกของธาลัสซีเมียแฝงสูง ผู้วิจัยพบว่าในเด็กที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กแต่ระดับฮีโมโกลบินไม่ต่ำถึงเกณฑ์โลหิตจางส่วนหนึ่งจะได้ประโยชน์จากการเสริมธาตุเหล็กเช่นกัน

ผู้วิจัยเลือกศึกษาในเด็กที่อยู่โรงพยาบาลเนื่องจากจะได้รับการตรวจนับเม็ดเลือดทุกรายเป็นประจำอยู่แล้ว จึงสามารถเลือกผู้ที่มีเม็ดเลือดแดงเล็กขนาดได้บ่อย การศึกษาในฤดูฝนทำให้ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่เพิ่งหายจากไข้เลือดออกประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด ถึงแม้ว่าไข้เลือดออกจะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบินในช่วงแรก แต่ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงไม่เปลี่ยนแปลง และผลการวินิจฉัยธาลัสซีเมียยังคงแม่นยำ ผู้ที่เป็นไข้เลือดออก 4 รายมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 กรัม/ดล. หลังการรักษา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย

จำนวนหนึ่งมีระดับฮีโมโกลบินลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อนัดมาตรวจซ้ำ แสดงว่าการตรวจระดับฮีโมโกลบินในครั้งแรกก่อนการเสริมธาตุเหล็กได้ค่าสูงเกินปกติ การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในการศึกษานี้จึงอาจต่ำกว่าความเป็นจริงไปบ้าง

ผลการวิจัยนี้ และอื่น ๆ¹⁰ พบว่าภาวะขาดธาตุเหล็กเกิดร่วมกับธาลัสซีเมียแฝงได้บ่อยในเด็กไทย การพยายามวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองออกจากกันจึงไม่เหมาะสมในประชากรไทย แต่ควรพิจารณาในเด็กทุกรายที่ตรวจพบว่าโลหิตจาง และหรือมีขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กว่าอาจขาดธาตุเหล็กได้หรือไม่ ภาวะขาดธาตุเหล็กมักวินิจฉัยโดยการวัดระดับเฟอร์ริติน (ferritin) ในซีรัม^{2, 3} โดยพบว่าระดับซีรัมเฟอร์ริตินจะต่ำกว่าก่อนที่จะเกิดภาวะโลหิตจาง อย่างไรก็ตามผู้ที่ระดับฮีโมโกลบินแรกเริ่มที่สูงจะใช้เวลาหนึ่งก่อนที่ต่ำลงเกินค่าที่ตัดลิ้นว่าโลหิตจาง⁶ (11.0 กรัม/ดล. ในเด็กอายุ < 6 ปี และ 11.5 กรัม/ดล. ในเด็กอายุ > 6 ปี) ผลการวิจัยนี้พบว่าเด็กอย่างน้อย 2 รายที่มี MCV ต่ำกว่า 80 ฟล. โดยมีระดับฮีโมโกลบินยังคงสูง (> 11.5 กรัม/ดล) แต่สามารถตอบสนองเป็นอย่างดีต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็ก ดังนั้นการตรวจขนาดของเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นดัชนีที่ได้จากการตรวจนับเม็ดเลือดแบบอัตโนมัติในปัจจุบัน จึงอาจเป็นการตรวจกรองสำหรับภาวะขาดธาตุเหล็กที่ประหยัดได้วิธีหนึ่ง ซึ่งอาจทำให้ตรวจรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กได้เร็วขึ้นกว่าการใช้ฮีโมโกลบินเป็นเกณฑ์เพียงอย่างเดียว

นอกเหนือไปจากผู้ขาดธาตุเหล็กแล้ว ผู้ที่ควรได้รับการทดลองรักษาด้วยธาตุเหล็ก คือผู้ที่ตรวจชนิดฮีโมโกลบินได้ผลปกติ ซึ่งอาจเป็นคนปกติ ขาดธาตุเหล็กหรือมีภาวะแอลฟาธาลัสซีเมียแฝง โดยผู้ที่สามารถยังคงมีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กหลังจากพิสูจน์ได้ว่าไม่ขาดธาตุเหล็กแล้วก็จะสามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็น แอลฟาธาลัสซีเมีย-1 แฝง ในเด็กที่มีค่าของสมการ (Hb x 7.2) - MCV ได้ค่าน้อยกว่า 12 นั้น มีลักษณะของดัชนีเม็ดเลือดแดงคล้ายกันมาก การเสริมธาตุเหล็กจึงช่วยในการวินิจฉัย

แยกโรค ส่วนผู้ที่คำนวณได้ค่ามากกว่า 12 นั้นสามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็น แอลฟาธาลัสซีเมีย-1 แผลงได้เลยถ้าผลการตรวจชนิดของฮีโมโกลบินได้ผลปกติและเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กกว่า 76 ฟล. ส่วนผู้ที่เม็ดเลือดแดงขนาดใหญ่กว่า 76 ฟล. และชนิดฮีโมโกลบินปกติแสดงว่าไม่มีภาวะธาลัสซีเมียแผลง ไม่จำเป็นต้องได้รับการเสริมธาตุเหล็กเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรค

การศึกษานี้มีได้ตรวจระดับเฟอร์ริตินในซีรัมเนื่องจากสารนี้เป็น acute phase reactant และผู้ป่วยที่ตรวจเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลซึ่งเพิ่งจะหายป่วยด้วยโรคต่างๆ จึงคาดว่าซีรัมเฟอร์ริตินอาจให้ผลลบลวงได้มาก การทดลองรักษาด้วยการเสริมธาตุเหล็ก (therapeutic trial) เป็นวิธีวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กได้ดี² และน่าจะมีความหมายทางคลินิกมากกว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เนื่องจากถ้าตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้วว่าขาดธาตุเหล็ก ก็จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยธาตุเหล็ก ระดับฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นสูงกว่า 1 กรัม/ดล. ใน 1 เดือนบ่งว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กจริง การศึกษานี้ได้พยายามทำให้ความร่วมมือในการทานยาธาตุเหล็กอย่างมาก โดยขอให้ผู้ปกครองนำยากลับมาให้ดูด้วย ผลการทดลองจึงน่าเชื่อถือได้ว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองนั้นมิได้เกิดจากการไม่รับประทานยาเสริมธาตุเหล็ก

การศึกษานี้มีได้ทำการตรวจระดับดีเอ็นเอเพื่อพิสูจน์ว่าภาวะธาลัสซีเมียแผลงชนิดแอลฟา-1 การวิเคราะห์ดัชนีเม็ดเลือดแดงในเด็กที่มีตรวจชนิดฮีโมโกลบินได้ผลปกติหลังได้รับการให้ธาตุเหล็กพบว่า ผู้ที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียแผลงชนิดแอลฟา-1 นั้นมีค่า RBC และ MCV แตกต่างจากผู้ให้การวินิจฉัยว่าปกติอย่างชัดเจน โดยกลุ่มธาลัสซีเมียแผลงชนิดแอลฟา-1 นั้นมีค่า RBC ระหว่าง $4.7-5.7 \times 10^6$ /ไมโครลิตร และมีค่า MCV ระหว่าง 62-76 ฟล. ส่วนเด็กให้การวินิจฉัยว่าปกตินั้นมีค่า RBC ระหว่าง $4.2-5.2 \times 10^6$ /ไมโครลิตร และมีค่า MCV ระหว่าง 75-85 ฟล. ซึ่งตรงกับในการรายงานอื่น¹³ ดังนั้นการวินิจฉัยแอลฟาธาลัสซีเมียแผลงน่าเชื่อถือได้ แม้

จะไม่ได้รับการตรวจในระดับดีเอ็นเอ

Discrimination index ที่ง่าย เช่น Mentzer index⁷ (MCV/RBC) ไม่สามารถจำแนกภาวะขาดธาตุเหล็กจากภาวะธาลัสซีเมียแผลงได้ดีนักในประเทศไทย น่าจะเกิดการที่ประชากรไทยมีฮีโมโกลบินแผลงจำนวนมาก ฮีโมโกลบินแผลงเป็นธาลัสซีเมียแผลงที่มีความผิดปกติในขนาดของเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า เบต้าธาลัสซีเมียแผลงโดยทั่วไป ทำให้จำแนกได้ยากจากภาวะปกติ^{11,12} นอกจากนี้ภาวะขาดธาตุเหล็กอาจพบร่วมกับธาลัสซีเมียได้บ่อยในประเทศไทย การพยายามวินิจฉัยแยกโรคว่าเป็นโรคใดโรคหนึ่ง จึงอาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาด

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะธาลัสซีเมียแผลงจะมี MCV ต่ำกว่าโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเพียงอย่างเดียว การขาดธาตุเหล็กร่วมกับธาลัสซีเมียแผลงจะทำให้ระดับฮีโมโกลบินต่ำลงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีขนาดเม็ดเลือดแดงเดียวกัน ผู้ที่มีฮีโมโกลบินต่ำมากจะมีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กดีกว่าผู้ที่มีระดับฮีโมโกลบินสูง การใช้เกณฑ์ระดับฮีโมโกลบินร่วมกับขนาดเม็ดเลือดแดงในสมการ $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$ นี้ น่าจะทำให้การคัดเลือกผู้ป่วยที่ควรได้รับการเสริมธาตุเหล็กได้ดีกว่าระดับฮีโมโกลบิน หรือขนาดเม็ดเลือดแดงเพียงอย่างเดียว ทำให้ลดค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยลงได้ อย่างไรก็ตามก็ดีเนื่องจากจำนวนผู้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กมีเพียง 10 ราย สมการนี้จึงควรได้รับการศึกษาต่อไปในวงกว้าง

สรุป

เด็กไทยที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กอาจมีสาเหตุจากภาวะธาลัสซีเมียแผลง ภาวะขาดธาตุเหล็ก หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน การใช้ดัชนีเม็ดเลือดช่วยให้แนวทางการตรวจวินิจฉัยที่ประหยัดได้ โดยเลือกให้ธาตุเหล็กในเด็กที่ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัมต่อ ดล. หรือเมื่อคำนวณค่า $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$ เป็นเวลา 1 เดือน ถ้าตรวจ CBC แต่เช้าแล้วพบว่า MCV ยังต่ำกว่า 78 ฟล.

จึงควรได้รับการตรวจฮีโมโกลบินเพื่อวินิจฉัยธาลัสซีเมียแฝง ส่วนเด็กที่คำนวณค่าจากสูตรดังกล่าวได้มากกว่า 12 ควรตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน ถ้าได้ผลปกติและ $MCV < 76$ ฟล.สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็นธาลัสซีเมียแฝงชนิดแอลฟา-1 โดยไม่ต้องลองให้การรักษาด้วยธาตุเหล็ก

เอกสารอ้างอิง

- Pollitt E, Hathirat P, Kotchabhakdi N, et al. Iron deficiency and educational achievement in Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989;50:687-97.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemia. In: Nathan DG, Oski FA eds. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. 1993:413-50.
- Jetsrisuparb A, Sripaisai T, Hathirat P, Futrakul P, Seksarn P, Lekakul A. Iron deficiency anemia. In: Intrakumtornchai T, ed. *Evidence-based guidelines for treating hematologic disease in Thailand*. Bangkok: Beyond Enterprise 2000;21-6.
- ปราณิต ประวัตินเมือง, ปาริฉัตร พึ่งอัมฤทธิ์, ศรีประภา ชิน-ประเสริฐศักดิ์, เขียวลักษณะ อยู่ปรัชญา. เทคนิคพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร, ชนินทร์ ลิมวงศ์, บรรณาทิการ. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 379-407.
- กิตติ ต่อจรัส, วรวรรณ ต้นไพจิตร. การตรวจกรองและวินิจฉัยผู้ที่ เป็นพาหะ. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ต้นไพจิตร, ชนินทร์ ลิมวงศ์, บรรณาทิการ. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน 130-8.
- WHO. Nutritional anemia-Report of a WHO scientific group. WHO Tech Rep Ser No.405. Geneva, World Health Organization, 1968:9.
- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait by routine blood count. *Lancet* 1973; 1:882.
- Kaewboworn U. Discriminant function between IDA and Thal-trait. *RTA Med J* 1985;6:397.
- England JM, Fraser P. Discrimination between iron-deficiency and heterozygous thalassemia syndromes in differential diagnosis of microcytosis. *Lancet* 1979;1(8108):145-8.
- Madan N, Sikka M, Sharma S, Rusia U, Kela K. Red cell indices and discriminant functions in the detection of beta-thalassemia trait in a population with high prevalence of iron deficiency. *Indian J pathol Microbiol* 1999;42:55-61.
- Liu TC, Seong PS, Lin TK. Difficulty in applying discrimination functions to patients with HbE trait. *Clin Lab Haematol* 1996;18:128-9.
- Ittarat W, Ongcharoenjai S, Rayatong O, Pirat N. Correlation between some discrimination functions and hemoglobin E. *J Med Assoc Thai* 2000;83:259-65.
- วิชัย เหล่าสมบัติ. ธาลัสซีเมีย พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: โอเอส พรินติ้ง เฮาส์ 2541:112.

Response to Iron Therapy in Children with Microcytic Erythrocytes

Issarang Nuchprayoon, Wichuda Wongyala, Thitinat Apawongse,
Waraporn Ungbumnet, and Aweewan Vacharasikorn

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama IV Road, Patumwan district, Bangkok 10330

Abstract: Microcytic erythrocytes are common findings among Thai children due to high prevalence of iron deficiency and thalassemia traits. We studied the effect of iron treatment in children (1-15-year) with microcytosis (mean corpuscular volume, MCV < 80 fL). Sixty children with microcytic erythrocytes were given iron sulfate (3 mg elemental iron/kg/day) orally for 3 weeks, after which a CBC was repeated to determine hemoglobin response. A hemoglobin typing was done on each case to identify thalassemia trait. HbE trait were identified in 24 (40.0%), beta-thalassemia trait in 2 (3.3%), HbCS in 1. Alpha-thalassemia-1 trait (diagnosed when normal Hb typing and low MCV despite iron treatment) were identified in 14 (23.3%) and no thalassemia in 19 (31.7%) children. After treatment with iron, hemoglobin increased in 24 cases, 10 of whom more than 1 g/dL. Children with lower hemoglobin level had better response to iron therapy than non-anemic children. When red cell indices were used in a formula: $(Hb \times 7.2) - MCV$, a value less than 12 predicted response to iron therapy (sensitivity = 87.5%, specificity = 72.2%). A cost analysis showed that if all children with microcytic erythrocytes were treated with iron, followed by hemoglobin typing if MCV remained < 78 fL, the average cost per case would be 297.16 Baht. If only children whose $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$ were given iron therapy followed by hemoglobin typing if MCV remained < 78 fL, the average cost per case would be 254.78 Baht. In conclusion, iron therapy should be given to children with microcytic erythrocytes and hemoglobin < 12 g/dL or if $(Hb \times 7.2) - MCV < 12$. If MCV remain < 76 fL post-treatment, a hemoglobin should be done to diagnose thalassemia trait.

Key Words : ● Iron therapy ● Thalassemia ● Discrimination function ● Cost analysis

Thai J Hematol Transf Med 2002;12:19-27.

ภาตาทักัษวามทุกัษ

เมือไต่ลาก ยศ สรรเสริญ สุข ไ้เสกภาตาท่า
 เกิดขึ้น ตั้ชยู่ ตั้บไป
 เมือสิ่งเหล่านี้ลือมลือมไป จะไต่ไม่ทุกัษใจมากนั้ก

เมือประลือบกับวามลือม
 ลาก ลือมยศ นินทา ทุกัษ ไ้เสกภาตาท่า
 เกิดขึ้น ตั้ชยู่ ตั้บไป
 จะไต่ไม่ตั้ชยู่ทุกัษใจมาชใจ