อัตราความชุกของภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยในธาลัสซีเมียคลินิกโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี

สุดารัตน์ ศิรประภานุรัตน์, พบ.
โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี

บทคัดย่อ

ที่มา: โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทยซึ่งมีอาการหลากหลาย และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนมากมาย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะรวบรวมภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยในธาลัสซีเมียคลินิก

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยธาลัสซีเมียอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่มาติดตามการรักษาไม่น้อยกว่า 6 เดือน ในธาลัสซีเมียคลินิก

ผลลัพธ์: คนไข้ในธาลัสซีเมียคลินิก 51 คน แบ่งเป็น ธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด 40 คน และ ชนิดพึ่งเลือด 11คน พบว่ากลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือดมีภาวะเหล็กเกินและเกิดภาวะแทรกซ้อนแล้วทุกคน ส่วนกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด มีภาวะเหล็กเกิน 27 คน (67.5%) และ เกิดภาวะแทรกซ้อน 32 คน (92.7%) สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด คือ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ โดยพบถึง 43 คน (84%) จากกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด 33 คน และ กลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือด 11 คน (P=0.47) ส่วนผลลัพธ์การดูแลคนไข้ในธาลัสซีเมียคลินิกเปรียบเทียบกับก่อนจัดตั้งคลินิก พบว่า ระดับความเข้มเลือดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจาก 6.43 +1.14 g/dL เป็น 7.13 +1.03 g/dL (P<0.05) มีการติดตามค่า ferritin เพิ่มขึ้นจาก 23คน (45.1%) เป็น 51คน (100%), (P<0.05) ระดับ ferritinในช่วง 6 เดือน ลดลงจาก 2269.38 +2680.97 ng/mL เป็น 1881.16 +1599.15 ng/mL (P <0.05) และจำนวนคนไข้ได้รับยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้เพิ่มขึ้นจาก 12คน (31%) เป็น 38 คน (100%), (P<0.05)

บทสรุป: ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในการศึกษานี้ คือ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ นิ่วใน-ถุงน้ำดี และ ความดันหลอดเลือดปอดสูง ตามลำดับ และจะเห็นว่าการจัดตั้งธาลัสซีเมียคลินิกทำให้ผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยดีขึ้น

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมียคลินิก ผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ภาวะแทรกซ้อนของโรคธาลัสซีเมีย โรคธาลัสซีเมีย

รับบทความ: 26 พฤศจิกายน 2565
ปรับแก้บทความ: 28 มีนาคม 2566
ตอบรับการตีพิมพ์: 28 มีนาคม 2566

Prevalence of complications in Thalassemia Patients and Outcomes of Treatment in Thalassemia Clinic, Banglamung Hospital, Chonburi

Sudarat Sirapraphanurat M.D.

Banglamung Hospital, Chonburi

Abstract

Introduction: Thalassemia is the important and common genetic disease in Thailand that has various clinical manifestations and disease-related complications. This study was aimed to report the prevalence of complications and outcomes of treatment in thalassemia clinic, Banglamung hospital.

Method: A retrospective study was conducted in thalassemia patients aged > 18 years old in thalassemia clinic, Banglamung hospital who had followed up regularly at least 6 months. Thalassemia-related complications were pulmonary hypertension, heart failure, extramedullary hematopoiesis, bone fracture, gall stone, endocrine disorder, thrombosis, infection, leg ulcer, transfusion reaction, and alloantibody.

Result: 51 Thalassemia patients classified into 40 non-transfusion dependent thalassemia (NTDT) and 11 transfusion dependent thalassemia (TDT). All TDT developed iron overload and thalassemia-related complications. In NTDT, 27 patients (67.5%) developed iron overload and 32 patients (92.7%) developed thalassemia-related complications. The most common complications in this study were endocrine disorders (diabetes mellitus, hypothyroidism, sex hormone deficiency, adrenal insufficiency). 43 patients (84%), 33 patients from NTDT and 10 patients from TDT were diagnosed endocrine disorder (P=0.47). Outcomes of thalassemia clinic, we found that hemoglobin level of patients improved from 6.43+1.14 g/dL to 7.13 +1.03 g/dL (P<0.05), monitoring ferritin increased from 45.1% to 100% (P<0.05), ferritin level decreased from 2269.38 +2680.9 ng/mL to 1881.16 + 1599.15 ng/mL (P<0.05), iron overload patients who received iron chelator was increased from 31% to 100% (P<0.05).

Summary: Most common thalassemia-related complications in this study were endocrine disorders, gall stone and pulmonary hypertension, respectively. Establishing thalassemia clinic could improve outcomes of patient care.

Keywords: Thalassemia, Thalassemia clinic, Complications of thalassemia, Outcomes of treatment in thalassemia clinic

Received: November 26, 2022.
Revised: March 28, 2023.
Accepted: March 28, 2023.

บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่สำคัญในประเทศไทย เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของพาหะธาลัสซีเมียชนิด แอลฟ่า และ เบต้า ร้อยละ 20-30 และ 3-9 ตามลำดับ[1] และมีฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อย 2 ชนิด คือ ฮีโมโกลบินอี (Hb E) ประมาณ ร้อยละ 13 และ ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์ สปริง (Hb Constant Spring, CS) พบประมาณร้อยละ 1-8[2]

ส่วนผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียพบร้อยละ 1 ของประชากร[3] และจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เกิดใหม่และมีชีวิตประมาณ 9,800 คนต่อปี (จากจำนวนเด็กเกิดใหม่ 80,000 คน/ปี) สำหรับอาการของโรคแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ซีดมากจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ (Transfusion dependent thalassemia, TDT) หรือบางคนได้รับเลือดเป็นครั้งคราวเมื่อมีอาการเหนื่อยหรือไม่สบาย (Non-transfusion dependent thalassemia, NTDT) ไปจนถึงไม่มีอาการ[4] นอกจากอาการซีดที่จำเป็นต้องได้เลือดแล้วผู้ป่วยยังมีอาการอื่น เช่น เหลือง ตับม้ามโต โครงสร้างใบหน้าเปลี่ยน การเจริญเติบโตไม่สมอายุ[3,5] การให้เลือดจึงเป็นการรักษาที่สำคัญและจำเป็นสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ดังนั้น ในอดีตผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีปัญหาการเจริญเติบโตช้า มีอาการจากภาวะม้ามโต หรือต้องได้เลือดบ่อย จึงได้รับการตัดม้ามเพื่อลดปริมาณการให้เลือดลง[6]

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะเหล็กเกินซึ่งมักพบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาการให้เลือด (TDT) สำหรับในคนไข้ธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งพาการให้เลือด (NTDT) การเกิดภาวะเหล็กเกินมาจากกลไกสำคัญ คือ การดูดซึมของธาตุเหล็กที่เพิ่มขึ้นในลำไส้ และการที่ร่างกายไม่มีกลไกจำเพาะในการขับธาตุเหล็กส่วนเกินออกซึ่งเป็นผลมากจากการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) และ มีเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (Chronic hemolysis)[3] โดยภาวะเหล็กเกินนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ความดันหลอดเลือดปอดสูง ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่นภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ฮอร์โมนเพศ และกระดูกบาง[3] นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนอย่างอื่นที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้งที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับภาวะเหล็กเกิน ได้แก่ การติดเชื้อ ตับอักเสบ นิ่วในถุงน้ำดี ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก แผลเรื้อรังที่ขา เป็นต้น[3] มีการศึกษาในอดีต แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดความรุนแรงปานกลางที่ได้รับการตัดม้ามแล้วมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ความดันหลอดเลือดปอดสูง เบาหวาน และ หัวใจล้มเหลว มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม[3] และ การศึกษาของ Ekwattanakit และคณะ สรุปว่า การตัดม้ามสัมพันธ์กับการเกิดนิ่วในถุงน้ำดี และ การติดเชื้อ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[6] ส่วนการศึกษา the E-SAAN study phase I พบว่าการตัดม้ามและอายุมากเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อน[7]

การศึกษานี้จึงต้องการที่จะศึกษาเชิงระบาดวิทยาเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียและผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยในธาลัสซีเมียคลินิกเพื่อวางแผนในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมต่อไป อนึ่ง โรงพยาบาลบางละมุงเพิ่งได้รับการยกระดับเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 300 เตียง ได้จัดตั้งธาลัสซีเมียคลินิกเมื่อเดือนกันยายน 2562 โดยมีอายุรแพทย์โรคเลือดรับผิดชอบ 1 คน การส่งตรวจบางชนิดอาจเป็นข้อจำกัดของทางโรงพยาบาล ได้แก่ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และ การตรวจความหนาแน่นมวลกระดูก เป็นต้น จึงทำให้การประเมินภาวะแทรกซ้อนบางประการไม่สามารถทำได้ ผู้วิจัยจึงมีความจำเป็นใน

การปรับการประเมินภาวะแทรกซ้อนบางประการให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาล ดังรายละเอียดในระเบียบวิธีวิจัยต่อไป

วัตถุประสงค์

1. วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

1.1 ศึกษาเชิงระบาดวิทยาเกี่ยวกับความชุกของภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในธาลัสซีเมียคลินิกโรงพยาบาลบางละมุง

2. วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective)

2.1 ศึกษาเกี่ยวกับผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยในธาลัสซีเมียคลินิกของโรงพยาบาลบางละมุง ในด้านความเข้มเลือด, การติดตามระดับ ferritin, การลดลงของระดับ ferritin และการได้รับยาขับเหล็กอย่างเหมาะสมตามข้อบ่งชี้

วัสดุและวิธีการ

วิธีการวิจัย (ตามแผนภาพที่1)

1. นำรายชื่อผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการลงรหัสวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียจาก ICD-10 (Alpha thalassemia - D56.0, Beta thalassemia - D56.1, Thalassemia, unspecified - D56.9, Thalassemia trait-D56.3) จากระบบเวชระเบียนของโรงพยาบาลบางละมุงตั้งแต่ปี มกราคม 2560-2564 โดยคัดผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจ Hb typing ออก เนื่องจากไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัย thalassemia ได้

2. ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยแยกออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่

2.1. ก่อนจัดตั้งธาลัสซีเมียคลินิก (1 มกราคม 2560 – 31 สิงหาคม 2562) : ซึ่งทำการตรวจรักษาโดยอายุรแพทย์ทั่วไป หรือ แพทย์ทั่วไปหมุนเวียนกัน

2.2. หลังจัดตั้งธาลัสซีเมียคลินิก (ตั้งแต่ 1 กันยายน 2562) : ทำการตรวจรักษาโดยอายุรแพทย์โรคเลือดโดยทบทวนข้อมูลเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยในหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1) ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, โรคร่วม, ระดับ baseline Hb, transfusion index (unit/year), ขนาดม้าม spleen size / splenectomy, serum ferritin

2) ข้อมูลเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย (ชนิด, ประเภท)

3) การสั่งจ่ายยาขับเหล็ก (Iron chelator) และยาอื่นๆ

4) ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นของโรคธาลัสซีเมีย ได้แก่

- แรงดันเลือดในช่องปอดสูง (pulmonary hypertension): ตรวจโดย echocardiogram จากอายุร-แพทย์โรคหัวใจ โดยค่า mPAP >25 mmHg หรือ RVSP > 40 mmHg (8)

- หัวใจล้มเหลว (heart failure): จากประวัติอาการและอาการแสดงของหัวใจล้มเหลวตาม Framingham criteria (9)

- การสร้างเม็ดเลือดในตำแหน่งอื่นนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis): ตรวจพบจากรังสีวินิจฉัยได้แก่ ภาพเอกซเรย์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) หรือ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)

- กระดูกหัก (fracture): จากการคัดกรองอาการ และเอกซเรย์พบกระดูกหัก

- นิ่วในถุงน้ำดีและการผ่าตัดถุงน้ำดี (Gall stone and cholecystectomy): จากการอัลตราซาวน์พบนิ่วในถุงน้ำดีหรือจากประวัติ/ตรวจร่างกายพบว่ามีการตัดถุงน้ำดี

- ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (endocrine disorder) โดยรวมถึง

i) เบาหวาน: ค่าน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร >126 mg/dL

ii) ภาวะไทรอยด์ต่ำ (Hypothyroidism): ผลเลือดไทรอยด์ฮอร์โมน พบ TSH สูง ร่วมกับ FT4 ต่ำ และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย thyroxine

iii) ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism): คัดกรองจากประวัติที่สงสัย และส่งปรึกษาอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ เพื่อยืนยันการส่งตรวจฮอร์โมนเพศ

iv) ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต: ค่า morning cortisol (8.00น.) น้อยกว่า 14.5 ug/dL (10)

- ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis): มีอาการ และอาการแสดงของภาวะหลอดเลือดอุดตัน ร่วมกับตรวจยืนยันด้วย doppler ultrasound, CT scan หรือ MRI

- การติดเชื้อ (infection): ประวัติการนอนรพ. ด้วยโรคติดเชื้อ

- แผลเรื้อรังที่ขา (leg ulcer): มีแผลเรื้อรังที่ขา

- การเกิดปฏิกิริยาระหว่างการให้เลือด (transfusion reaction): ประวัติการเกิดอาการต่างๆ ระหว่างการได้รับเลือด

- การเกิดสารต้านเม็ดเลือดแดง (alloanitibody of red blood cells): การตรวจพบ alloantibody ของเม็ดเลือดแดง

5) การติดตามผลเลือด ได้แก่ CBC, ferritin, LFT, BUN, Cr, TFT, Ca, PO4, FBS, morning cortisol, Anti-HIV, Anti-HCV และ HBsAg

3. ทำการวิเคราะห์ข้อมูล

3.1) วิเคราะห์เกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

3.2) วิเคราะห์เกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียในคลินิกเปรียบเทียบกับก่อนจัดตั้งคลินิก ในด้านความเข้มเลือด, การติดตามระดับ ferritin, การลดลงของระดับ ferritin และการได้รับยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Inclusion criteria)

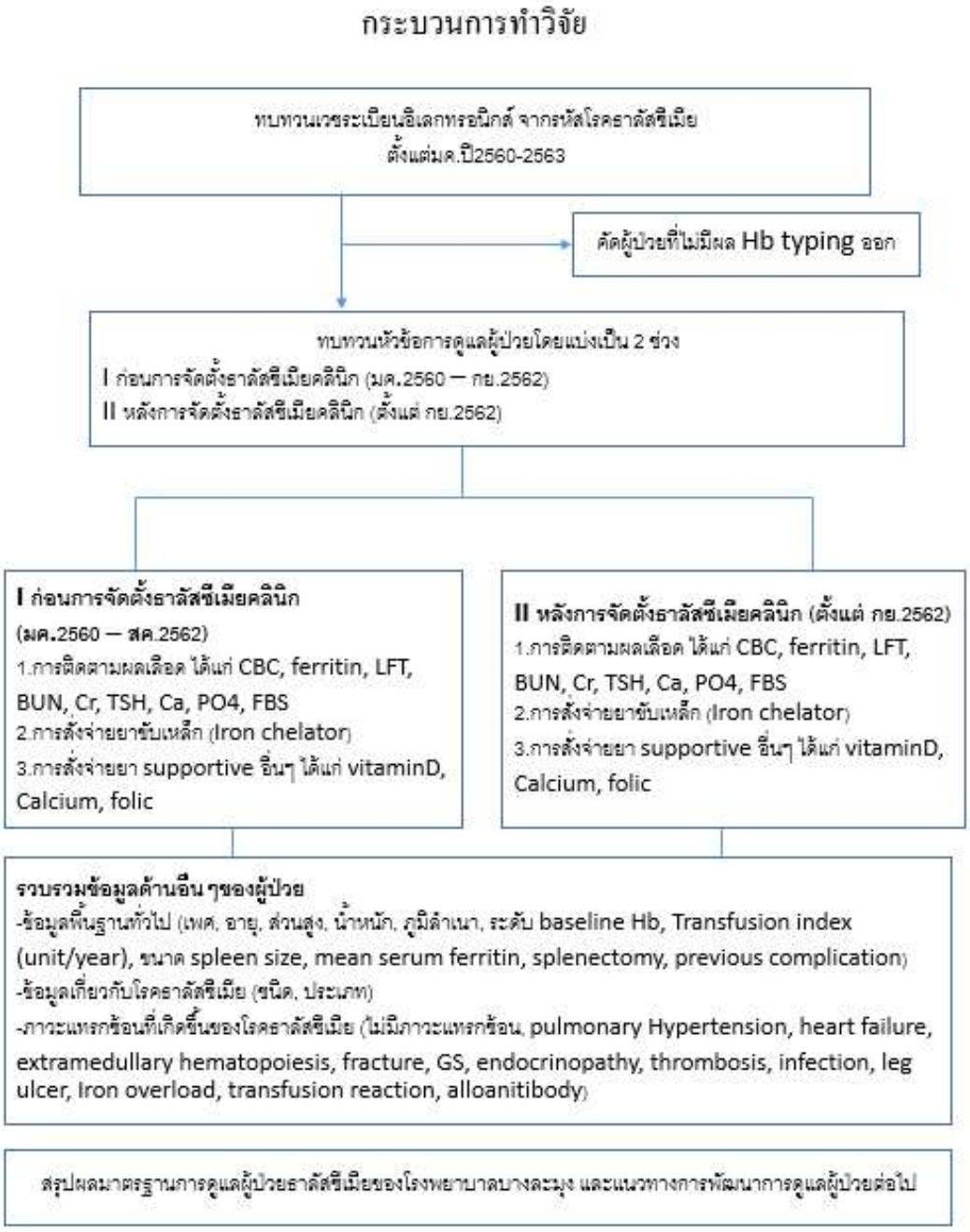
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ธาลัสซีเมีย ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion criteria)

- ผู้ที่ไม่มีผล Hb typing

เกณฑ์การถอนผู้ร่วมวิจัย (Withdrawal criteria)

- ผู้ที่มาติดตามการรักษาในธาลัสซีเมียคลินิก น้อยกว่า 6 เดือนที่มาติดตามการรักษาในธาลัสซีเมียคลินิก น้อยกว่า 6 เดือน



แผนภาพที่ 1 กระบวนการทำวิจัย

ผลลัพธ์

จากการเก็บข้อมูล พบว่าคนไข้ธาลัสซีเมียทั้งสิ้น 51 คน แบ่งเป็นธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือด (non-transfusion dependent thalassemia, NTDT) 40 คน และธาลัสซีเมียชนิดพึ่งเลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT) ทั้งสิ้น 11 คน โดยข้อมูลพื้นฐานของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม จำแนกตาม ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยธาลัสซีเมียในธาลัสซีเมียคลินิกโดยแบ่งเป็นกลุ่มธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือดและธาลัสซีเมียชนิดพึ่งเลือด

	NTDT (40)	TDT (11)	P
Gender			
male	16 (40%)	6 (54.5%)	0.495
female	24 (60%)	5 (45.5%)	
Age (mean±SD)	42.13 ±16.187	32 ±10.060	0.017
Type			
B/E	16 (40%)	10 (90.9%)	0.07
B/B	1 (2.5%)	1 (9.1%)	
HbH	8 (20%)	0	
HbCs	1 (2.5%)	0	
HbHwithCs	6 (15 %)	0	
AEBart's	3 (7.5%)	0	
Etc	5 (12.5%)	0	
Transfusion index: unit/year (mean ±SD)	3.4 (5.2)	7.1(6.9)	0.075
Spleen			
no splenomegaly	3 (7.5%)	0	0.02
splenomegaly	31 (77.5%)	5 (45.5%)	
splenectomy	6 (15%)	6 (54.5%)	
Iron overload			
Yes	27 (67.5%)	11 (100%)	0.046
No	13 (32.5%)	0	
Complication			
No	3 (7.5%)	0	1.000
Yes	37 (92.5%)	11 (100%)	

พบว่ากลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด ประกอบด้วย ผู้ชาย 16 คน (24%) และเป็นผู้หญิง 24 คน (60%) ส่วนกลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือด ประกอบด้วยผู้ชายและผู้หญิง จำนวน 6 คน (54.5%) และ 5 คน (45.5%) ตามลำดับ กลุ่มธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือดมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มธาลัสซีเมียชนิดพึ่งเลือด คือ 42$\pm$16 ปี และ 32$\pm$10 ปี ตามลำดับ ธาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี (B/E thalassemia) นั้นเป็นชนิดที่พบเป็นส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่ม สำหรับจำนวนเลือดที่ได้รับเฉลี่ยใน 1 ปี (transfusion index) กลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด คือ 3.4$\pm$5.2 ยูนิต/ปี และ กลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือด คือ 7.1$\pm$6.9 ยูนิต/ปี สำหรับกลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือดนั้นไม่มีรายใดขนาดม้ามปกติ พบว่ามีการตัดม้ามประมาณครึ่งหนึ่ง คือ 6 คน (54.5%) และที่เหลือมีม้ามโต 5 คน (45%) แต่สำหรับกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือดพบว่ามี 3 คน (7.5%) ยังไม่มีม้ามโต ส่วนคนไข้ 31 คน (77.5%) มีม้ามโต และตัดม้ามแล้ว 6 คน (15%) สำหรับภาวะแทรกซ้อนนั้น พบว่ากลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือดมีภาวะเหล็กเกินและมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคธาลัสซีเมียแล้วทุกคน ส่วนในกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือดพบว่ามีภาวะเหล็กเกิน 27 คน (67.5%) และ มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคแล้ว 32 คน (92.7%)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนของโรคธาลัสซีเมียรายละเอียดดังแสดงในตารางที่2 โดยเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด และกลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือด โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ 1.ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ โดยรวมโรคเบาหวาน ไทรอยด์ต่ำ ภาวะบกพร่องของฮอร์โมนเพศ และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต โดยพบถึง 43 คน (84%) แบ่งเป็น กลุ่มธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือด 33 คน และ ธาลัสซีเมียชนิดพึ่งเลือด 11 คน อันดับ 2 คือ นิ่วในถุงน้ำดีและเคยผ่าตัดถุงน้ำดี ซึ่งพบถึง 28 คน (54%) โดยพบในกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด 19 คน (47.50%) และ ธาลัสซีเมียพึ่งเลือด 9 คน (81.81%) ส่วนอันดับ 3 คือ ความดันหลอดเลือดปอดสูง พบ 10 คน (19.6%) จากกลุ่มธาลัสซีเมียไม่พึ่งเลือด 8 คน (20%) และจากกลุ่มธาลัสซีเมียพึ่งเลือด 2 คน (18.18%) สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พบในการศึกษานี้ คือ ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis)

ตารางที่ 2 สรุปภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยแบ่งเป็นธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือด และ ธาลัสซีเมียชนิดพึ่งเลือด

Complication	Total (51)	NTDT (40)	TDT (11)	P
Pulmonary Hypertension	10 (19.6%)	8 (20%)	2 (18.18%)	0.14
Left sided Heart failure	3 (5.88%)	2 (5.0%)	1 (9.09%)	0.610
EMH	6 (11.76%)	4 (10.0%)	2 (18.18%)	0.456
Fracture	9 (17.6%)	7 (17.5%)	2 (18.18%)	0.958
Gall stone+cholecystectomy	28 (54.9%)	19 (47.50%)	9 (81.81%)	0.202
Endocrinopathy	43 (84.3%)	33 (82.50%)	10 (90.90%)	0.497
-DM	4	4	0	0.275
-hypothyroid	2	2	0	0.000
-hypogonadism	5	3	2	0.353
-Adrenal insufficiency	39	30	9	0.637
Thrombosis	0	0	0	
Infection	8 (15.69%)	7 (17.50%)	1 (9.09%)	0.824
Leg ulcer	2 (3.92%)	1 (2.50%)	1 (9.09%)	0.319
Transfusion reaction	2 (3.92%)	2 (5.0%)	0	0.449
RBC Alloimmunization	8 (15.69%)	6 (15%)	2 (18%)	0.797

ก่อนจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับการรักษากับแพทย์ทั่วไปที่หมุนเวียนกันในโรงพยาบาล 27 คน (52.9%) รับการรักษากับอายุรแพทย์ทั่วไป 11 คน (21.6%) ส่งต่อไปรักษากับอายุรแพทย์โรคเลือดในโรงพยาบาลชลบุรี 7 คน (13.7%) รับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น 3 คน (5.9%) และ เพิ่งได้รับการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย 3 คน (5.9%) โดยทั้งหมดนี้มีนัดมารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง 21 คน (41.2%) และอีก 30 คน (58.8%) มารับการรักษาเป็นครั้งคราวตามอาการ หลังจากที่มีการจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมียขึ้นซึ่งมีการประเมินอาการและติดตามการรักษาโดยอายุรแพทย์โรคเลือด โดยยึดการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และประเมินการให้เลือดตามอาการและความจำเป็นของผู้ป่วย พบว่า ผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลง โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในคลินิกอย่างสม่ำเสมอในช่วง 6 เดือนแรก ตามหัวข้อต่างๆในตารางที่ 3 ได้แก่ 1.ระดับความเข้มเลือด (Hb) โดยพบว่าค่า Hb

พื้นฐานเดิมก่อนเข้าคลินิก คือ 6.43 g/dL ±1.14 และ หลังจากเข้ารับการรักษาในคลินิกระดับ Hb เพิ่มขึ้นเป็น 7.13 g/dL ±1.03 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) 2.การติดตามค่า ferritin ซึ่งบอกถึงภาวะเหล็กเกิน โดยส่วนใหญ่คนไข้ก่อนเข้ารับการรักษาในคลินิกบางคนไม่ได้รับการตรวจค่า Ferritin หรือบางคนได้รับการตรวจเพียง 1-2 ครั้งตลอดหลายปีที่ได้รับการรักษา โดยพบว่าก่อนเข้าคลินิก มีเพียง 23 คน (45.1%) ที่ได้รับการตรวจ ferritin และหลังจากเข้าคลินิกแล้วทุกคนได้รับการตรวจติดตามระดับ ferritin ทุก 3-6 เดือน คิดเป็น 51 คน (100%) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนับสำคัญทางสถิติ (P<0.05) 3.ระดับ ferritin ของคนไข้ พบว่า ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) หลังจากเข้ารับการรักษาในคลินิก โดยระดับ ferritin ก่อนเข้าคลินิก คือ 2269.38 ng/mL ±2680.97 และ ค่า ferritin หลังติดตามการรักษาในคลินิกช่วง 6 เดือนแรก คือ 1881.16 ng/mL ±1599.15 ทั้งนี้มีคนไข้ 38 คนที่ติดตามการรักษาในคลินิกจนครบ 1 ปี พบว่า ระดับ ferritin เฉลี่ยที่ 1 ปี ของคนไข้ในคลินิกอยู่ที่ 1989.80 ng/mL ±1784.92 โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะเหล็กเกิน (Iron overload) หลังการรักษาในคลินิก โดยมีการให้ความรู้ในการดูแลปฏิบัติตัว การติดตามค่า ferritin และสั่งจ่ายหรือปรับยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้ พบว่าระดับ ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 2915.78 ng/mL ±2832.01 ก่อนเข้ารับการรักษาเป็น 2293.49 ng/mL ±1583.78 หลังเข้ารับการรักษาในคลินิก (P = 0.014) ซึ่งจะเห็นได้จาก 4.จำนวนคนไข้ที่ได้รับยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้เปรียบเทียบกับก่อนจัดตั้งคลินิก พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 12คน (31%) เพิ่มเป็น 38 คน (100%), (P <0.05) ซึ่งเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่า มี 4 รายที่ต้องหยุดยาขับเหล็กเนื่องจาก มีผลข้างเคียงจาก desferiprone และ ยังไม่ถึงเกณฑ์ในการได้รับยา deferasirox

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ก่อนและหลังจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมีย

	ก่อนเข้าคลินิก	หลังเข้าคลินิก 6 เดือน	P
Hb (g/dL)	6.43 ±1.14	7.13 ±1.03	0.000
-กลุ่ม NTDT (N=40)	6.72 ±1.10	7.24 ±1.10	0.000
-กลุ่ม TDT (N=11)	5.57 ±0.79	6.71 ±0.59	0.000
ได้รับการตรวจ ferritin	23 (45.1%)	51 (100%)	0.000
Ferritin (ng/dL)	2269.38 ±2680.97	1881.16 ±1599.15	0.000
-กลุ่มที่มีภาวะเหล็กเกิน (N=38)	2915.78 ±2832.01	2293.49 ±1583.78	0.014
-กลุ่มที่ไม่มีภาวะเหล็กเกิน (N=12)	379.90 ±168.46	401.27 ±176.28	0.53
ได้รับยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้ (N=38)	12 (31%)	38 (100%)	0.000

บทสรุปและอภิปราย

ในการศึกษานี้ได้รวบรวมคนไข้ธาลัสซีเมีย จำนวน 51 รายแรกของคลินิกธาลัสซีเมีย ที่มาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอไม่น้อยกว่า 6 เดือน ตั้งแต่เปิดให้บริการที่รพ.บางละมุง โดยอายุรแพทย์โรคเลือด เพื่อเก็บรวบรวมภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และประเมินผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยในธาลัสซีเมียคลินิก สำหรับจุดแข็งของงานวิจัยนี้ คือ เก็บรวมรวบข้อมูลจากผู้ป่วยเฉพาะที่มาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอในคลินิกธาลัสซีเมียจึงได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและชัดเจนในประเด็นที่ทำการศึกษา ส่วนจุดอ่อนของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลวิจัยค่อนข้างน้อย (มีเพียง 51 คน) เนื่องจากอยู่ในช่วงเริ่มเปิดดำเนินการคลินิกธาลัสซีเมีย และ ปัญหาโรคระบาดโควิด-19 ทำให้ผู้ป่วยน้อยและบางคนไม่สามารถมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอจึงถูกคัดออกจากการวิจัย และยังรวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพิเศษมีจำนวนไม่มากด้วย เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการทำอัลตราซาวด์ช่องท้องมีจำนวน 28 คน และผู้ป่วยที่ได้รับการทำอัลตราซาวด์หัวใจมีจำนวน 10 คน ซึ่งการที่จำนวนประชากรในการศึกษาน้อยอาจไม่สามารถสะท้อนถึงภาพที่แท้จริงของผู้ป่วยธาลัสซีเมียและอาจทำให้การแปลผลบางอย่างมีความคลาดเคลื่อนได้จึงอาจต้องมีการเก็บรวมรวบข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป และนอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจบางประการทำให้เป็นข้อจำกัดในการแปลผลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของโรคดังที่จะกล่าวต่อไป

สำหรับภาวะแทรกซ้อนของโรคธาลัสซีเมียที่น่าสนใจมีดังนี้ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดในการศึกษานี้ คือ ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (โรคเบาหวาน ไทรอยด์ต่ำ ภาวะบกพร่องของฮอร์โมนเพศ และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่าภาวะนิ่วในถุงน้ำดีเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด เช่นการศึกษา E-SAAN study Phase I[7] อาจเป็นเพราะว่าไม่ได้รวมภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตไว้ด้วย ส่วนการศึกษาของ Ekwattanakit และคณะ[6] ได้รวมภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตโดยนับเฉพาะผู้ที่ได้รับการตรวจยืนยันด้วย ACTH stimulation test พบความผิดปกติเท่านั้น สำหรับในการศึกษานี้ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต มีจำนวนมากเนื่องจากใช้ค่า morning cortisol ที่ต่ำกว่า 14.5 ug/dL เป็นเกณฑ์ โดยไม่สามารถทำตรวจยืนยันด้วย ACTH stimulation test ได้ ซึ่งถือข้อจำกัดในการแปลผลและเป็นโอกาสในการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับภาวะนี้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ส่วนเรื่องไทรอยด์ต่ำจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า subclinical hypothyroid (TSH ต่ำอย่างเดียว โดยยังไม่พบความผิดปกติของฮอร์โมน FT3, FT4) พบ 8 คน ในกลุ่มNTDT 6 ราย และ TDT 2 ราย ซึ่งอาจจะเป็นจุดเริ่มต้นของภาวะแทรกซ้อนได้ คงต้องติดตามค่าระดับฮอร์โมนและความผิดปกติต่างๆ ของผู้ป่วยต่อไปว่ากลายเป็นไทรอยด์ต่ำหรือไม่ สำหรับจำนวนผู้ป่วยเบาหวานที่เก็บรวบรวมในการศึกษานี้ อาจเกิดจากหลายสาเหตุทั้งที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับธาลัสซีเมียก็ได้ ซึ่งถือเป็นโอกาสที่จะทำการศึกษาต่อไป ถึงความชุกและชนิดของเบาหวานในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเปรียบเทียบกับคนปกติ นอกจากนี้จากการเก็บข้อมูลของสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศเกี่ยวกับการสูญเสียปีสุขภาวะของประชากรไทย พบว่า โรคธาลัสซีเมียอยู่ในกลุ่มโรคความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม มีปีที่สูญเสียจากความเจ็บป่วยหรือพิการ รวมชายและหญิงเท่ากับ 4833 ปี [11]

ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก ในการศึกษาของ Ekwattanakit และคณะ[6] เก็บรวบรวมผู้ที่มี

ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) จากการตรวจมวลกระดูก ซึ่งถือเป็นภาะแทรกซ้อนที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 คือ 26.3% ส่วนในการศึกษานี้นับเฉพาะรายที่เกิดกระดูกหักแล้วยังพบสูงถึง 17.6% ดังนั้นหากเราสามารถตรวจคัดกรองได้ด้วยการตรวจมวลกระดูกอาจจะทำให้เราสามารถพบภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกได้มากขึ้นและตรวจคัดกรองได้ไวขึ้นเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ดังนั้นการตรวจมวลกระดูกจึงอาจเป็นโอกาสในการพัฒนาต่อไปในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักของผู้ป่วย

ภาวะแทรกซ้อนที่น่าสนใจอีกอันหนึ่ง คือ การเกิดสารต้านเม็ดเลือดแดง (RBC alloimmunization) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ให้เลือดบ่อย และอุบัติการณ์อยู่ที่ 2.5% - 42%[12] สำหรับในการศึกษาของเราพบทั้งสิ้น 15.69% ในกลุ่ม NTDT 15% และ TDT 18% ซึ่งจะเห็นว่าพบได้บ่อยในธาลัสซีเมียชนิดไม่พึ่งเลือดด้วยเช่นเดียวกัน ซึ่งการเกิด RBC alloimmunization นั้น เป็นปัญหาสำคัญในการหาเลือดมาให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ส่วนโอกาสพัฒนาต่อไปคือการศึกษาเกี่ยวกับ ชนิดของสารต้าน (Alloantibody) ที่พบบ่อย และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด RBC alloimmunizaton เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียเกี่ยวกับการหาเลือดที่มีคุณภาพมาตรฐาน[13] และมีการตรวจแอนติเจนของเม็ดเลือดแดงผู้ป่วยที่มีโอกาสสร้างแอนติบอดี้ได้บ่อยในคนไทยก่อนการให้เลือดครั้งแรก[14] นอกจากนี้ยังสามารถต่อยอดพัฒนาธนาคารเลือดของโรงพยาบาลในการตรวจแอนติเจนในกลุ่มผู้บริจาคโลหิตเป็นประจำด้วย[15]

สำหรับประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียนั้นพบว่า การจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมีย ทำให้ผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยดีขึ้น ในด้านต่างๆ ได้แก่ ระดับความเข้มเลือดของผู้ป่วยดีขึ้นซึ่งส่งผลต่ออาการและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย มีการตรวจติดตามระดับ ferritin เพื่อประเมินภาวะเหล็กเกินที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรค อัตราการจ่ายยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้เพิ่มขึ้น และ ค่าระดับ ferritin ของผู้ป่วยที่ลดลง แสดงให้เห็นว่าผลลัพธ์การดูแลผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการจัดตั้งคลินิก ซึ่งจากการวิเคราะห์พบว่าสิ่งสำคัญ คือ การที่มีการนัดตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับก่อนจัดตั้งคลินิกจะมีการนัดผู้ป่วยมาติดตามการรักษาเพียง 41.2% และผู้ป่วยอีกบางส่วนแม้ได้ส่งตัวไปตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัดและมีการนัดติดตามก็จริง แต่ผู้ป่วยเดินทางไม่สะดวกทำให้ขาดการไปตรวจตามนัด ดังนั้น ปัจจัยด้านการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ และ ปัจจัยด้านการเดินทางจึงถือเป็นส่วนสำคัญในการดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียให้ได้ประสิทธิภาพดี ทั้งนี้การจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมียนอกจากจะทำให้ผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยดีขึ้นแล้วยังสามารถคัดกรองและการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยได้รวดเร็วเพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและอัตราการเสียชีวิตที่อาจเกิดขึ้นได้อีกด้วย[7]

ในส่วนของการนำผลการวิจัยไปใช้นั้น คิดว่างานวิจัยนี้มีประโยชน์ที่เห็นชัดเจนเกี่ยวกับการจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมีย (คลินิกเฉพาะโรค) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ธาลัสซีเมีย ดังนั้น หากแต่ละโรงพยาบาลมีการจัดตั้งคลินิกธาลัสซีเมียได้อย่างเหมาะสม โดยเน้นเกี่ยวกับการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วย น่าจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยธาลัสซีเมียดีขึ้น และในส่วนของการพัฒนางานภายในธาลัสซีเมียคลินิกของโรงพยาบาลบางละมุงเองนั้น เนื่องจากพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มี RBC Alloantibody สูงถึง 15.69% ซึ่งมีปัญหาในการหาเลือดให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากต้องได้รับเลือดบ่อยๆตลอดการรักษา จึงวางแผนในการพัฒนาเกี่ยวกับการตรวจหาแอนติเจน

ของเม็ดเลือดแดงและลงทะเบียนข้อมูลเกี่ยวกับแอนติเจนของเม็ดเลือดแดงในผู้ที่มาบริจาคโลหิตเป็นประจำของธนาคารเลือดโรงพยาบาลบางละมุงเพื่อให้สามารถหาเลือดจากกลุ่มผู้บริจาคโลหิตประจำของโรงพยาบาลเองมาให้ผู้ป่วยได้สะดวกรวดเร็วมากขึ้นแทนการรอเลือดเฉพาะรายจากกาชาด และมีการตรวจแอนติเจนที่พบบ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดเป็นครั้งแรกเพื่อป้องกันการเกิด RBC Alloantibody ซึ่งต้องเชื่อมโยงกับผู้ป่วยเด็กที่เป็นธาลัสซีเมียในคลินิกเด็กด้วย นอกจากนี้ยังวางแผนในการนำข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนเรื่องฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมาศึกษาเพิ่มเติมร่วมกับอายุรแพทย์ด้านต่อมไร้ท่อ ในประเด็นเรื่องภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต ภาวะ Subclinical hypothyroid และ ชนิดและการควบคุมน้ำตาลในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นเบาหวาน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทีมงานธาลัสซีเมียคลินิกโรงพยาบาลบางละมุง

เอกสารอ้างอิง

1. จิตสุดา บัวขาว, ศิวาพร สังรวม, สมิทธิกร เย็นวัฒนา. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเวชปฏิบัติทั่วไป. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2560
2. Fucharoen S, Weatherall DJ. Progress toward the control and management of the thalassemias. Hematol Oncol Clin North Am 2016;30(2):359-71.
3. กิตติ ต่อจรัส, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีมีย. กรุงเทพฯ: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2563.
4. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica 2013;98(6):833-44.
5. Vichinsky E. Advances in treatment of alpha-thalassemia. Blood Rev 2012;26 Suppl 1:S31-4
6. Ekwattanakit S, Siritanaratkul N, Viprakasit V. A Prospective analysis for prevalence of complications in Thai nontransfusion-dependenct Hb E/β-thalassemia and α–thalassemia (Hb H disease). Am J Hematol. 2018;1–7.
7. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, et al. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I.Hematology. 2018;23:1–6.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by Association for European Paediatric and congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplant (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46(4):903-975

9. Syed S. Mahmood, Thomas J. Wang. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. Glob Heart. 2013 March 1; 8(1):77-82
10. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(2):364-89
11. สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. การสูญเสียปีสุขภาวะ : รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย พ.ศ. 2557. นนทบุรี : มูลนิธิเพื่อการพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ. 2560
12. Adham Abu Taha, Ahmad yaseen, Sa'd Suleiman, et al. Study of Frequency and Characteristics of Red Blood cell Alloimmunozation in Thalassemic Patients: Multicenter Study from Palestine. Advances in Hematology. 2019:1-5
13. มาตรฐานธนาคารเลือดและงานบริการโลหิค ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4. ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย.2558
14. แนวทางการวินิจฉัยและการักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ฉบับพิมพ์ครั้งที่1. สถาบันสุขภาพแห่งชาติมหาราชินี. 2557
15. คู่มือคัดเลือกผู้บริจาคโลหิต ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 6 ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติสภากาชาดไทย. 2560