

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาระดับฮีโมโกลบิน A₂ ในผู้ป่วยพาหะธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่มีพาหะธาลัสซีเมียชนิดอัลฟ่าร่วม

The Level of Hemoglobin A₂ of Double Heterozygous α -Thalassemia / β -Thalassemia

กนกวรรณ เทียนมณี วท.ม. (เทคนิคการแพทย์),
ปานทิพย์ ศิริโชติ วท.ม. (จุลชีววิทยา)
ประภาพร แย้มโกสุมภ์ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)
ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม
จ.สมุทรสงคราม

Kanokwan Tianmanee M. Sc. (Medical Technology)
Pantip Sirichote M. Sc. (Microbiology)
Prapaporn Yamkosum B. Sc. (Medical Technology)
Regional Medical Science Center, Samutsongkhram
Samutsongkhram Province

บทคัดย่อ

ภาวะ Hydrops Fetalis เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่สุด ทำให้เกิดครรภ์เป็นพิษ มารดาเสียชีวิตถ้ารักษาไม่ทัน และเด็กมักเสียชีวิตในครรภ์หรือตายหลังคลอดไม่นาน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะนี้ นโยบายธาลัสซีเมียแห่งชาติจึงกำหนดให้ตรวจหาเอ็นของพาหะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ในคู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีบุตร Hydrop Fetalis ทุกคู่ ดังนั้นการคัดเลือกคู่เสี่ยงจึงมีความสำคัญ จำเป็นต้องคัดเลือกได้อย่างถูกต้อง ปัญหาการไม่ได้วินิจฉัยคู่เสี่ยงพาหะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ส่วนใหญ่เกิดกับคนไข้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิด β จึงทำการศึกษาในระดับฮีโมโกลบิน A₂ ของผู้ป่วยพาหะธาลัสซีเมียชนิด β ที่เป็นพาหะและไม่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียชนิด α^0 ทำการตรวจยืนยันด้วยวิธี PCR และนำค่า MCV MCH

Hemoglobin พิจารณา เพื่อสร้างเกณฑ์คัดเลือกคู่เสี่ยงต่อการมีบุตร Hydrops Fetalis

จากการศึกษาผู้ป่วยพาหะธาลัสซีเมียชนิด β จำนวน 50 ราย (ฮีโมโกลบิน A₂ = 4.1-6.6%) พบผู้ป่วย 2 ราย (ฮีโมโกลบิน A₂ = 5.6% และ 6.1%) ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิด α^0 คิดเป็น 4% โดยผล Hemoglobin MCV MCH RDW ของผู้ป่วยไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีพาหะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ดังนั้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเด็กภาวะ Hydrops Fetalis จึงควรตรวจ α thal1 PCR ให้กับคู่สมรสพาหะธาลัสซีเมียชนิด β ทุกราย

คำสำคัญ : พาหะธาลัสซีเมียชนิด β , เกณฑ์คัดเลือกพาหะธาลัสซีเมียชนิด α^0

ABSTRACT

Hydrops Fetalis Syndrome is a serious disorder, usually indicative of a poor prognosis of the affected fetus. In Southeast Asia, α -thalassemia is the most common cause of fetal hydrops. The fetus or the infant died

within an hour after birth. It was estimated that half of the mothers could die from complications resulting from these pregnancies in case of no medical care. For prevention of Hydrops Fetalis, The National Thalassemia Policy should provide with genetic diagnostic of α^0 thalassemia to identify couples at risk (Carrier Detection) and provide them with timely counseling and prenatal diagnosis during early pregnancy. The major problem of α^0 thalassemia carrier identification was its underdiagnosis among β thalassemia carrier with α^0 thalassemia carrier cases. The objective of this research was to study the level of Hemoglobin A₂ in double heterozygous α -thalassemia/ β -thalassemia (β -thalassemia trait with α^0 thalassemia trait) group compared with β -thalassemia trait group. α^0 thalassemia PCR, MCV, MCH and Hb value were used to create the criteria to identify α^0 thalassemia couple risk from β -thalassemia case.

In this study, 50 cases of β -thalassemia trait had the level of HbA₂ = 4.1%-6.6%. 2 of 50 cases (4%) were double heterozygous α -thalassemia/ β -thalassemia (β thalassemia trait with α^0 thalassemia trait) had the level of HbA₂ = 5.6% and 6.1%. The value of Hb, MCV, MCH, RDW were also not significantly different from the other β -thalassemia trait cases. Thus, for prevent Hydrops Fetalis, The National Thalassemia Policy should provided genetic diagnostic of α^0 thalassemia to β thalassemia carrier cases.

Keywords : β thalassemia carrier, α^0 thalassemia carrier identification

บทนำ

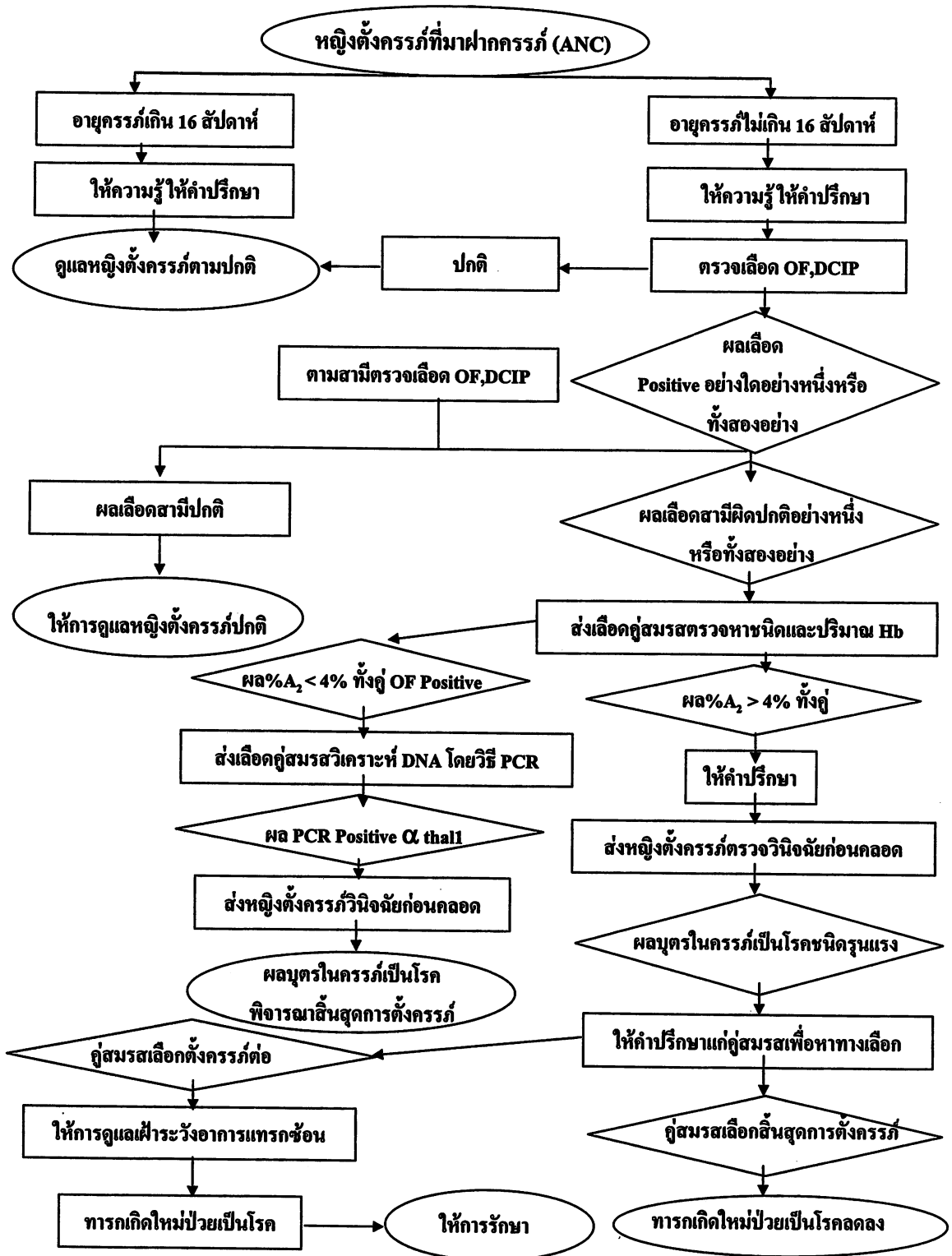
ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ความรุนแรงของโรคนี้มิได้ตั้งแต่ที่มีความรุนแรงมากจนอาจเสียชีวิตขณะอยู่ในครรภ์หรือเสียชีวิตภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังคลอดไปจนถึงที่มีความรุนแรงปานกลางและรุนแรงน้อยที่ไม่ถึงกับเสียชีวิตแต่ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง^{1,2} สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์สายโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง อาจแบ่งกว้าง ๆ ตามชนิดของสายโกลบินที่ผิดปกติได้เป็น อัลฟาธาลัสซีเมีย (alpha thalassemia) และ เบต้าธาลัสซีเมีย (beta thalassemia)

สำหรับ Hb Bart's hydrops fetalis ถึงแม้ว่าทารกจะตายทุกราย แต่ก็ยังเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ควรได้รับการป้องกัน เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนในมารดาขณะตั้งครรภ์สูง³ Hb Bart's hydrops fetalis พบ

ได้บ่อยที่สุดที่ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่ คือ 3.02 ต่อ 1,000 ของการคลอดทั้งหมด⁴ ส่วนที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบ 0.66 ต่อ 1,000 ของการคลอดทั้งหมด⁵

เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ที่ต้องการการควบคุมและป้องกันในหลายด้านทั้งด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีและการควบคุมป้องกันเพื่อลดจำนวนผู้ป่วยที่จะเป็นโรคชนิดรุนแรงลง ในประเทศไทยนั้น กระทรวงสาธารณสุขได้มีการจัดทำ "คำประกาศนโยบาย ส่งเสริม ป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประเทศไทย" ณ วันที่ 9 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 โดยให้ถือเป็นนโยบายแห่งชาติ⁶ ซึ่งเป็นนโยบายที่จะควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิดคือ

- Homozygous alpha thalassemia 1 (Hb Bart's Hydrops Fetalis)
- Homozygous beta thalassemia disease



รูปที่ 1 แนวทางป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติ

● Beta thalassemia/Hb E disease

แนวทางการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียที่กำลังดำเนินการอยู่ในปัจจุบันคือ การตรวจหาความเสี่ยงในคู่สามีภรรยาที่มาฝากครรภ์และตรวจทารกในครรภ์ที่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง กรมอนามัยได้กำหนดแนวปฏิบัติการส่งเสริมป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของประเทศไทย ตามรูปที่ 1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียและภาวะ⁷⁻¹⁰

1. การตรวจเบื้องต้นหรือตรวจกรอง (Screening test)

จะใช้ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง MCV และ/หรือ MCH เพื่อเป็น Screening test แทน OF ก็ได้ โดย MCV < 80 fl และ/หรือ MCH < 27 pg แสดงว่าผลการตรวจกรองเป็นบวก และในกรณีที่ผลการตรวจกรองด้วย OF หรือ MCV/MCH ให้ผลลบแล้ว ถือว่าคนไข้รายนี้ให้ผลลบ ไม่จำเป็นต้องทำ DCIP Precipitation test ต่อ แต่ถ้าทำ OF หรือ MCV/MCH แล้วให้ผลลบ ต้องตามด้วย DCIP โดยถือว่าถ้ามีผลบวก อย่างไรอย่างหนึ่ง แสดงว่าผลการตรวจกรองให้ผลบวก

2. การตรวจวินิจฉัย (Diagnosis) หรือการตรวจยืนยัน

การตรวจ hemoglobin typing และการหาปริมาณ Hb A₂, Hb F, Hb E, Hb H และ abnormal Hb อื่น ๆ โดยใช้วิธี Microcolumn, electrophoresis หรือวิธี liquid chromatography ได้แก่ HPLC (high performance liquid chromatography) หรือ LPLC (low pressure liquid chromatography) เป็นการตรวจยืนยัน

3. การตรวจดีเอ็นเอ โดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) และ oligonucleotide probe hybridization หรือวิธี DNA sequencing

เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมีย และเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย ที่บุคลากรสาธารณสุขนำมาใช้อ้างอิง ได้แก่ เกณฑ์วินิจฉัยจากมหาวิทยาลัยมหิดล เกณฑ์จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น และเกณฑ์จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่^{7,9-11} ซึ่งจะเป็นเกณฑ์วินิจฉัยภาวะและโรคธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยจะครอบคลุมเกณฑ์วินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ในผู้ป่วยที่มีจีโนทัยป์ β^E ได้แก่ β^E/β^E (homozygote of Hb E ; phenotype EE) และ β^A/β^E (heterozygote of Hb E ; phenotype EA) ที่ % E < 25% ส่วนเกณฑ์วินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ในผู้ป่วยที่มีจีโนทัยป์ β^A ได้แก่ β -thal trait ยังไม่ระบุในเกณฑ์การวินิจฉัย จะพบเพียงรายงานผู้ป่วยบ้าง เช่น สุทัศน์ พุเจริญ, ปราณีย์ พุเจริญ และ ประเวศ วะสี⁹ ได้มีการรายงานไว้ใน Thalassemia : Genotype-Phenotype Interaction โดยแสดงค่าทางโลหิตวิทยา (mean \pm SD) ของ Hb E และ β -thalassemia heterozygote ที่มีและไม่มี α -thalassemia ร่วมด้วย (ref 9 ; page 80) โดยยังไม่มีการนำมารายงานเป็นเกณฑ์ในการแปลผลหรือเกณฑ์ในการตรวจหาเอ็น alpha thal¹⁰

สำหรับวิธีการดำเนินงานตามโครงการธาลัสซีเมีย ซึ่งกำหนดให้คู่สามี-ภรรยาที่มีผลคัดกรองเป็นบวก และผลเป็น A₂A ที่ % Hb A₂ \leq 4%, EE, EA ที่ % E < 25% ให้ตรวจหาเอ็นของภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ด้วยวิธี PCR (alpha thal1 PCR) แต่จากการปฏิบัติพบว่าปัญหาการไม่ได้วินิจฉัยคู่เสี่ยงภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ส่วนใหญ่เกิดกับคู่สามี-ภรรยา ที่ฝ่ายหนึ่งเป็นภาวะธาลัสซีเมียชนิด A₂A (high A₂) ที่ % Hb A₂ > 4% และไม่เป็นคู่เสี่ยงต่อ homozygous β -thalassemia disease หรือ β thal/ Hb E disease ซึ่งกลุ่มบุคคลเหล่านี้เป็นกลุ่มบุคคลที่อาจมีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค Hb Bart's hydrops fetalis ได้เช่นกัน ดังนั้น เกณฑ์ในการคัดเลือกคู่เสี่ยงเพื่อตรวจหาเอ็นของภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 ด้วยวิธี PCR จึงมีความสำคัญในผู้ป่วย

β -thal trait เพราะสามารถพบผู้ป่วยที่มียีนทั้ง α และ β ร่วมกันได้เสมอ

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาความแตกต่างระหว่างระดับฮีโมโกลบิน A₂ และค่าทางโลหิตวิทยา (MCV, MCH, Hb) ของผู้ป่วยภาวะธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่มีและไม่มีภาวะธาลัสซีเมียชนิดอัลฟาพร้อม (β -thalassemia heterozygote ชนิด β^A ที่มีและไม่มี α -thalassemia1 ร่วม) เทียบกับค่าอ้างอิงของมหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อสร้างเกณฑ์คัดเลือกรูปร่างต่อการมีบุตร Hb Bart's hydrops fetalis ในการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียแก่ผู้วินิจฉัยและผู้ตรวจธาลัสซีเมียต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้ เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive analysis) โดยได้ทำการศึกษาความแตกต่างระหว่างระดับฮีโมโกลบิน A₂ และค่าทางโลหิตวิทยา (MCV, MCH) ของ

ผู้ป่วยภาวะธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่มี และไม่มีภาวะธาลัสซีเมียชนิดอัลฟาพร้อม โดยตัวอย่างมาจากจังหวัด เพชรบุรี สมุทรสาคร สมุทรสงคราม ราชบุรี สุพรรณบุรี กาญจนบุรี และนครปฐม รวม 7 จังหวัด ตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน (Hb typing) ด้วยหลักการ HPLC/LPLC และตรวจยีนของภาวะธาลัสซีเมียชนิด α^0 (ตรวจ alpha thal1 PCR) ด้วยเครื่อง Real-time PCR ที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 โดยหาค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ของระดับฮีโมโกลบิน A₂ (Hb A₂), MCV และ MCH ของตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม เทียบกับค่าอ้างอิงของมหาวิทยาลัยมหิดล นำมาวิเคราะห์ผลและสร้างเกณฑ์ในการแปลผลของคนไข้ 2 กลุ่มนี้

ผลการศึกษา

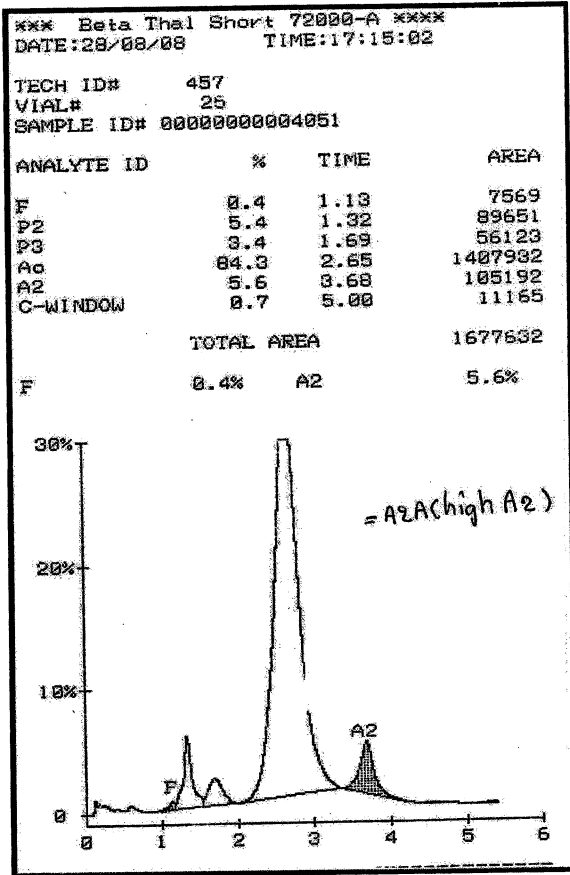
ในปี 2551 ได้ตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน

ตารางที่ 1 ระดับฮีโมโกลบิน A₂ และค่าทางโลหิตวิทยา (mean \pm SD) ของ β -thalassemia heterozygote ที่มี และไม่มี α -thalassemia1 ร่วมด้วย เทียบกับค่าจากมหาวิทยาลัยมหิดล

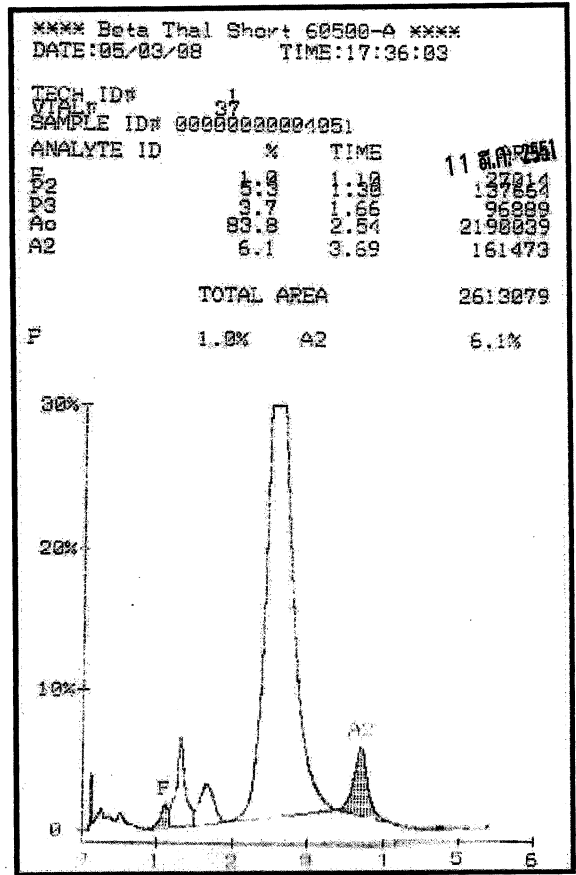
	Phenotype	No.	α -thal1 gene (α^0 -thal gene)	Hb A2 (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	Hb (g/dl)
มหาวิทยาลัยมหิดล	β -thal trait	M = 10 F = 22	Negative	5.4 \pm 0.8	68 \pm 7	22 \pm 3	12.4 \pm 1.5 11.5 \pm 1.1
	β -thal / α -thal-2	9	Negative	5.7 \pm 1.2	77 \pm 7	24 \pm 2	12.1 \pm 1.8
	β -thal / α -thal-1	5	Positive	5.6 \pm 0.9	76 \pm 5	22 \pm 3	12.8 \pm 2.3
ศก.สมุทรสงคราม	β -thal trait	48	Negative	5.5 \pm 0.5	64 \pm 5	21 \pm 2	11.0 \pm 2.0
	β -thal / α -thal-1 เฉลี่ย	2	Positive	5.9 \pm 0.4	66 \pm 1	22 \pm 0.1	13.7 \pm 0.3
	β -thal / α -thal-1 คนที่ 1	1	Positive	6.1	66.5	21.9	13.9
	β -thal / α -thal-1 คนที่ 2	1	Positive	5.6	65.5	22.1	13.5

กลุ่มที่ 1 : β -thal trait

กลุ่มที่ 2 : double heterozygous α -thalassemia / β -thalassemia



MCV = 65.5 fL, MCH = 22.1 pg, RDW = 19.6%
Hb = 13.5 g/dL, Hct = 40.1%



MCV = 66.5 fL, MCH = 21.9 pg, RDW = 19.3%
Hb = 13.9 g/dL, Hct = 42.4%

รูปที่ 2 ผลโครมาโตแกรมของคนไข้ double heterozygous α -thalassemia / β -thalassemia

(Hb typing) และ alpha thal1 PCR ของพาหะเบต้าธาลัสซีเมีย ที่ผล Hb typing เป็น A₂A (high A₂) จำนวน 50 ราย พบว่ามีระดับฮีโมโกลบิน A₂ อยู่ในช่วง 4.1-6.6% ในจำนวนนี้พบว่าเป็นพาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย ซึ่งให้ผล positive ต่อ alpha-thal1 ชนิด SEA จำนวน 2 ราย คิดเป็น 4% (Hb A₂ = 5.6%, 6.1%) ของพาหะเบต้าธาลัสซีเมียทั้งหมด และได้ทำการศึกษาหาค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับฮีโมโกลบินชนิด A₂ และค่าทางโลหิตวิทยา ของ 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มพาหะเบต้าธาลัสซีเมียที่ไม่

เป็นพาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย (β -thalassemia trait) และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มพาหะเบต้าธาลัสซีเมียที่มีพาหะอัลฟาธาลัสซีเมียร่วม (double heterozygous α -thalassemia/ β -thalassemia) เทียบกับค่าอ้างอิงจากมหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งแสดงตามตารางที่ 1

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของระดับฮีโมโกลบินชนิด A₂ ค่าทางโลหิตวิทยา

MCV, MCH และ Hb ของพาหะธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (β -thalassemia trait) ในกลุ่มที่ 1 ให้ผลใกล้เคียงกับค่าที่อ้างอิงจากมหาวิทยาลัยมหิดล

ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับฮีโมโกลบินชนิด A₂ ค่าทางโลหิตวิทยา MCH และค่า Hb ของพาหะธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ที่มีพาหะธาลัสซีเมียชนิดอัลฟาพร้อม (double heterozygous α -thalassemia/ β -thalassemia) ในกลุ่มที่ 2 ให้ผลใกล้เคียงกับค่าที่อ้างอิงจากมหาวิทยาลัยมหิดล ยกเว้นค่า MCV ที่มีค่าเฉลี่ยในระดับต่ำกว่า โดยให้ผลใกล้เคียงกับค่าในกลุ่ม β -thalassemia trait มากกว่า

จึงสรุปว่า ไม่พบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับฮีโมโกลบินชนิด A₂ ค่า MCV MCH และค่า Hb ของพาหะธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่มีและไม่มีพาหะธาลัสซีเมียชนิดอัลฟาพร้อม เช่นเดียวกับคนไข้ในกลุ่ม EE (Homozygous Hb E) และ EF (β -thal/HbE) ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการตรวจและแปลผลการตรวจธาลัสซีเมีย จะได้นำข้อมูลนี้ไปพิจารณาเกณฑ์แปลผลและค้นหาหีน α^0 -thalassemia จากพาหะเบต้าธาลัสซีเมีย เพื่อให้การประเมินความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค Hb Bart's hydrops fetalis ตามนโยบายควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ที่กรมอนามัยกำหนดมีประสิทธิภาพมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม ที่อนุญาตให้ทำงานวิจัยนี้และท่านได้กรุณาให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วง ตั้งแต่สนับสนุนให้งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งในโครงการวิทยาศาสตร์การแพทย์สู่ชุมชน ผลผลิตที่ 7 กิจกรรมหลักที่ 1 ให้คำแนะนำในการนำเสนอผลงานทางวิชาการ ในครั้งแรกที่นำเสนอผลงานทางวิชาการโดยโปสเตอร์ที่งานประชุมวิชา-

การกระทรวงสาธารณสุข ประจำปี 2551 และตีพิมพ์ลงวารสารในครั้งนี้

การศึกษาครั้งนี้ เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ : การศึกษาระดับฮีโมโกลบิน A₂ ในผู้ป่วย beta-thalassemia trait with alpha- thalassemia1 trait โดยวิธี HPLC and LPLC ซึ่งได้รับงบประมาณจากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์สมุทรสงคราม ผลผลิตที่ 7 กิจกรรมหลักที่ 1

เอกสารอ้างอิง

1. Weatherall DJ, Clegg IB, editors. The thalassemia syndromes. 4th ed. Oxford : Blackwell Science 2001 : 597-629.
2. วิจารณ์ พาณิช. แนวทางแก้ปัญหาโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย. แพทยสภาสาร 2532 ; 18 : 67-74.
3. วิจารณ์ พาณิช. คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมีย. สงขลานครินทร์เวชสาร 2534 ; 9 : 221-34.
4. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansemsri T, Steger HF, Sekararithi R, et al. Eradication of Hb Bart's hydrops fetalis by prenatal strategy. J Reprod Med 2001 ; 46 : 18-22.
5. Sittivech A, Komwilaisak R, Ratanasiri T, Kleebkeaw P, Seejorn K. Incidence and causes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital : a 10 year review. J Med Assoc Thai 2006 ; 89 (Suppl 4) : S200.
6. นิพรพนพร วรมงคล, จินตนา พัฒนพงศ์ธร, บรรณารักษ์. คู่มือการบริหารจัดการความรู้ "ธาลัสซีเมีย" ของประเทศไทย. กลุ่มอนามัยแม่และเด็ก สำนักส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์แห่งประเทศไทย 2548 : 3-4.

7. ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี, มาลิดา พรพัตมณกุล, ปรานี ฟูเจริญ, ทศนีย์ เล็บนาค. ธาลัสซีเมีย : คู่มือการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ เครือข่ายงานธาลัสซีเมีย และมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย แห่งประเทศไทย : พ.ศ. 2541.
8. บริษัท พีซีแอล โฮลดิ้ง จำกัด. HbGold Key Operator Training : Thalassemia & Abnormal Hemoglobin : 2549.
9. ทศนีย์ เล็บนาค, สุทัศน์ ฟูเจริญ, ปรานี ฟูเจริญ, นกมล ศิรินาวัดมณกุล, วรวรรณ ตันไพจิตร, บรรณาธิการ. THALASSEMIA : from Molecular Biology to clinical Medicine ประกอบการอบรมเพื่อจัดระบบป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติอย่างมีคุณภาพตามนโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า. สำนักส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์แห่งประเทศไทย : 2548.
10. สุพรรณ ฟูเจริญ, กุลนภา ฟูเจริญ. การตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียเพื่อการควบคุมและป้องกันโรค. สงขลา นครินทร์เวชสาร 2545 ; 1 : 43-55.
11. วิชัย เหล่าสมบัติ. ธาลัสซีเมีย. กรุงเทพมหานคร : โอ เอส พริ้นติ้ง เฮาส์ : 2541.