

# บทความพื้่นวิชา

## ยีนธาลัสซีเมียในประเทศไทย

### สุพรรณ พุเจอร์ญ

ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ที่มีอุบัติการณ์และความหลากหลายทางกรรมพันธุ์สูง เกิดจากความผิดปกติของยีนได้หลายแบบและก่อให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรงมากน้อยแตกต่างกัน ความผิดปกติของยีนที่ก่อให้เกิดโรคเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลถึงอาการของโรค การศึกษาพื้นฐานการเกิดโรคธาลัสซีเมียในระดับโมเลกุลจึงมีส่วนสำคัญต่อการให้การดูแลรักษา ให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ที่เป็นพาหะ ผู้ป่วย ครอบครัวญาติพี่น้องและผู้ที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนการพัฒนาเทคนิคการตรวจวินิจฉัยยีนทางห้องปฏิบัติการ จากการศึกษาในประเทศไทย พบความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดโรคได้หลายชนิดและพบได้ทั่วไปคล้ายๆ กัน แต่มีความถี่ของการตรวจพบแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่และแต่ละภูมิภาค ในที่นี้ขอแสดงข้อมูลของภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่ได้จากการเริ่มศึกษาในผู้ป่วยที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ก่อนทั้งในส่วนที่เป็นผู้ป่วยและผู้ที่เป็นพาหะและคู่สมรส ต่อมาเมื่อขยายการให้บริการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียออกไปยังจังหวัดอื่นๆ ด้วย จึงทำให้ได้ข้อมูลความหลากหลายเพิ่มมากขึ้น โดยแบ่งกลุ่มโรคได้ดังต่อไปนี้

#### 1. เบตาธาลัสซีเมีย ( $\beta$ -thalassemia)

การศึกษาเบตาธาลัสซีเมียนี้ ส่วนหนึ่งศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์โดยตรง อีกส่วนหนึ่งได้จากการตรวจยีน  $\beta$ -thalassemia ในคู่สมรสที่เข้ารับบริการการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยก่อนคลอดทั้งที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์และที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่โรงพยาบาลอื่นๆ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือส่งไปขอรับการตรวจ จากการรวบรวมผลจากการ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 7 ธันวาคม 2551 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 9 ธันวาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รองศาสตราจารย์ ดร.สุพรรณ พุเจอร์ญ ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น

ศึกษาและให้บริการตรวจมาแล้วมากกว่า 15 ปี พบว่ามีจำนวนยีนที่ได้รับการตรวจรวมทั้งสิ้น 668 อัลลีล ตรวจพบมิวเตชันจำนวน 18 ชนิด มีความถี่ของการตรวจพบแตกต่างกัน แยกเป็น mild  $\beta^+$ -thalassemia จำนวน 3 ชนิด คือ - 28 A-G, -87 C-A และ codon 19 (Hb Malay) และ severe  $\beta^+$ -thalassemia จำนวน 2 ชนิด คือ IVS2 # 654 C-T และ IVS1 # 5 G-C ที่เหลือเป็น  $\beta^0$ -thalassemia ทั้งหมด และมีที่ยังไม่เคยมีรายงานที่ใดมาก่อน 2 อัลลีล คือ ชนิด codons 33/34 (-G) ซึ่งทำให้เกิด  $\beta^0$ -thalassemia และชนิด IVS2 # 815 C-T ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นชนิด severe  $\beta^+$ -thalassemia เนื่องจากตรวจพบในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia/Hb E ที่มีอาการรุนแรง ข้อมูลทั้งหมดสรุปไว้ในตารางที่ 1 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของยีนเบตาธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมากกว่าที่เคยมีรายงานไว้และส่งผลกระทบต่อพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ<sup>16</sup> และแม้จะมีสัดส่วนของ  $\beta^0$ -thalassemia มากกว่า  $\beta^+$ -thalassemia ก็ตาม แต่ความชุกของการตรวจพบ  $\beta^+$ -thalassemia โดยเฉพาะชนิดที่มีอาการไม่รุนแรงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือก็มีสูงพอสมควร ซึ่งส่งผลกระทบต่อตรงต่อการดำเนินด้านการดูแลรักษาและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม

#### 2. แอลฟาธาลัสซีเมีย ( $\alpha$ -thalassemia)

ข้อมูลพื้นฐานการเกิดโรคแอลฟาธาลัสซีเมีย ส่วนหนึ่งได้จากการศึกษาผู้ป่วย Hb H และ A E Bart's disease ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์<sup>7,8</sup> อีกส่วนหนึ่งได้จากการศึกษา Hb E ร่วมกับแอลฟาธาลัสซีเมีย<sup>9,10</sup> ที่เหลือได้จากการตรวจในคู่สมรสตามโครงการควบคุมและป้องกันโรค<sup>11</sup> พบข้อมูลเช่นเดียวกับที่ตรวจพบในภูมิภาคอื่น คือ ตรวจพบทั้ง  $\alpha$ -thalassemia 1 และ  $\alpha$ -thalassemia 2 และส่วนใหญ่เป็นชนิด deletion โดยในส่วน ของ  $\alpha$ -thalassemia 1 ตรวจพบทั้งชนิด SEA และ THAI deletion แม้จะพบ THAI deletion ในสัดส่วนที่น้อยกว่า SEA มาก (ข้อมูลจากการศึกษาที่มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตรวจพบ

**ตารางที่ 1** ยีนเบตาทาลัสซีเมียที่ตรวจพบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เรียงตามความถี่ที่ตรวจพบ

No.	Mutations	type	No. of allele (%)
1	codons 41/42 (- TTCT)	0	278 (41.7)
2	codon 17 (A - T)	0	165 (24.8)
3	- 28 ATA (A - G)	+	106 (15.9)
4	codons 71/72 (+A)	0	44 (6.6)
5	IVS 2 # 654 (C - T)	Severe +	30 (4.5)
6	IVS 1 # 1 (G - T)	0	13 (2.0)
7	IVS 1 # 5 (G - C)	Severe +	10 (1.5)
8	codon 35 (C - A)	0	5 (0.7)
9	codon 26 (G - T)	0	4 (0.6)
10	3.4 kb deletion	0	3 (0.4)
11	- 87 (C - A)	+	2 (0.3)
12	codon 43 (C - T)	0	2 (0.3)
13	codon 41 (- C)	0	1 (0.2)
14	codons 123-125 (-8bp, Hb Khon Kaen)	0	1 (0.2)
15	codon 19 (Hb Malay)	+	1 (0.2)
16	codons 27/28 (+C)	0	1 (0.2)
17	codons 33/34 (-G)	0	1 (0.2)
18	IVS2 # 815 (C - T)	Severe +	1 (0.2)
Total			668 (100)

เพียง 1 ใน 397 ของพาหะ  $\alpha$ -thalassemia 1)<sup>11</sup> แต่เนื่องจากมีรายงานตรวจพบภาวะ Hb Bart's hydrops fetalis ที่เกิดจาก homozygous  $\alpha$ -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วมกับ THAI deletion ในคนไทย<sup>12</sup> การตรวจหาภาวะ  $\alpha$ -thalassemia 1 ในคู่สมรสในงานประจำวันจึงควรต้องตรวจหาความผิดปกติทั้งสองชนิดด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพาหะ Hb E และไฮโมซัยกัส Hb E ในกรณีของพาหะ Hb E อาจใช้ปริมาณ Hb E < 25% เป็นเกณฑ์ประกอบการพิจารณาได้ แต่สำหรับไฮโมซัยกัส Hb E ไม่มีพารามิเตอร์ใดช่วยวินิจฉัยการมี  $\alpha$ -thalassemia 1 ร่วมด้วยได้ จำเป็นต้องได้รับการตรวจยีน  $\alpha$ -thalassemia 1 หากมีคู่สมรสเป็นพาหะ  $\alpha$ -thalassemia 1 (ตารางที่ 2 และ 3)<sup>9,10</sup>

สำหรับ  $\alpha$ -thalassemia 2 นั้น ตรวจพบทั้งชนิด 3.7 kb deletion และ 4.2 kb deletion โดยชนิด 3.7 kb deletion พบ

ได้บ่อยกว่า ในส่วนของ  $\alpha$ -thalassemia 2 ชนิด non deletion นั้น ตรวจพบ 5 ชนิด คือ Hb Constant Spring ( $\alpha 2$ :Term-Gln) และ Hb Pakse' ( $\alpha 2$ :Term-Tyr) ซึ่งมีลักษณะผลการตรวจ Hb เหมือนกันและจำแนกไม่ออกต้องอาศัยการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอในการวินิจฉัยแยก 13 Hb Quang Sze ( $\alpha 125$  Leu - Pro), Hb Q-Thailand [ $\alpha 74$  Asp - His & (- $\alpha^{4,2}$ )]<sup>14</sup> และชนิด codon 30 (GAG deletion) ซึ่งพบในผู้ป่วย A E Bart's disease ที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง<sup>7</sup>  $\alpha$ -thalassemia 2 ชนิด non deletion เหล่านี้ มักพบร่วมกับ Hb E และ  $\alpha$ -thalassemia ชนิดอื่นๆ ทำให้มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนและอาจวินิจฉัยผิดพลาดได้หากไม่ได้รับการตรวจดีเอ็นเอเพิ่มเติม ตัวอย่างผลการตรวจทางโลหิตวิทยาที่พบในผู้ป่วย Hb H และ A E Bart's disease ชนิดต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 4<sup>7</sup>

**ตารางที่ 2** ข้อมูลทางโลหิตวิทยาของพาหะ Hb E ที่มีและไม่มี  $\alpha$ -thalassemia ร่วม ในคนไทย 202 ราย ข้อมูลแสดงเป็นค่าข้อมูลดิบหรือ Median (95 % confidence interval) [ข้อมูลจาก 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: 612-616.]

	1 (No $\alpha$ -thal)	2 ( $\alpha$ -thal 2 trait)	3 (Hb CS trait)	4 (Hb Pakse trait)	5 ( $\alpha$ -thal 1 trait)	6 ( $\alpha$ -thal 2/ $\alpha$ -thal 2)	7 ( $\alpha$ -thal 2/Hb CS)	8 ( $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 2)	P value *
Number	80	51	17	2	21	9	4	18	-
Rbc ( $\times 10^{12}/L$ )	5.0 (4.9-5.2)	4.8 (4.6-4.9)	4.8 (4.6-4.9)	6.0, 5.4	5.4 (5.3-6.0)	5.5 (4.0-6.2)	5.5 (4.3-6.7)	5.8 (5.2-6.05)	-
Hb (g/dL)	12.6 (12.3-13.0)	12.3 (11.9-13.1)	12.3 (11.7-13.0)	16.8, 14.6	12.4 (11.6-12.8)	11.7 (8.0-14.6)	11.7 (8.5-15.8)	9.3 (8.6-9.9)	-
Hct (%)	38.4 (37.8-39.8)	37.6 (36.4-40.7)	39.0 (38.2-40.2)	48.4, 43.4	37.5 (35.7-41.5)	39.9 (30.2-44.8)	37.6 (27.3-48.4)	29.4 (28.2-32.7)	-
MCV (fL)	78.2 (77.5-80.0)	81.2 (79.8-82.7)	81.6 (80.5-83.0)	80.3, 80.7	69.5 (68.4-70.8)	73.9 (55.6-81.6)	68.2 (63.9-72.8)	54.0 (51.4-55.2)	< 0.001
MCH (pg)	25.5 (25.2-25.8)	26.1 (25.6-27.0)	26.6 (25.6-27.0)	27.9, 27.1	22.4 (21.6-22.9)	23.3 (14.5-24.1)	21.2 (19.9-23.7)	16.5 (15.7-16.9)	< 0.001
MCHC (g/dL)	32.6 (32.1-32.9)	32.5 (32.2-32.8)	31.9 (30.0-33.3)	34.7, 33.5	32.6 (32.0-33.1)	31.2 (27.4-32.7)	31.5 (30.4-32.6)	31.1 (29.5-32.0)	-
RDW-CV(%)	14.5 (14.4-14.8)	14.0 (13.5-14.6)	13.1 (12.3-13.8)	14.6, 13.4	14.3 (14.1-14.6)	18.7 (12.3-31.7)	15.2 (13.6-19.7)	20.6 (19.8-22.3)	< 0.001
Hb E (%)	29.2 (28.6-29.4)	27.5 (26.8-28.0)	28.0 (26.5-28.3)	27.7, 28.3	21.4 (20.2-22.3)	20.1 (17.0-23.9)	21.2 (18.8-21.7)	14.2 (13.1-16.7)	< 0.001
$\alpha$ -genotype	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ $\alpha\alpha/\alpha^{4.2}/\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha^{PS}\alpha$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$	$\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha$	$\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$ $\alpha^{4.2}/\alpha^{3.7}$	-

\* Based on the Kruskal - Wallis non-parametric test

**ตารางที่ 3** ข้อมูลทางสถิติวิทยาของฮีโมซัยกัส Hb E ที่มีและไม่มี  $\alpha$ -thalassemia ร่วม ในคนไทย 202 ราย ข้อมูลแสดงเป็นค่าข้อมูลตีพิมพ์หรือ Median (95 % confidence interval) [ข้อมูลจาก Fuchatoen G, Trithipsombat J, Sirithawe S, Yamsri S, Changtrakul Y, Sanchaisuriya K, Fuchatoen S. Molecular and hematological profiles of hemoglobin E $\alpha$ E disease with different forms of  $\alpha$ -thalassemia. Ann Hematol 2006; 85: 450 - 454.]

	1*	2*	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	$(\alpha\alpha/\alpha\alpha)$	$(\alpha\alpha/\alpha^{3.7})$	$(\alpha\alpha/\alpha^{4.2})$	$(\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha)$	$(\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7})$	$(\alpha^{4.2}/\alpha^{4.2})$	$(\alpha^{3.7}/\alpha^{CS}\alpha)$	$(\alpha^{3.7}/\alpha^{PS}\alpha)$	$(\alpha\alpha)_T^{SEA}$	$(\alpha^{3.7})_T^{SEA}$	$(\alpha^{4.2})_T^{SEA}$
Number	89	21	1	6	4	1	2	1	4	1	1
Rbc ( $\times 10^{12}/L$ )	5.2 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.9	6.2	4.8 $\pm$ 0.4	5.4 $\pm$ 1.0	5.5	6.1, 4.9	5.3	6.0 $\pm$ 1.2	7.5	5.0
Hb (g/dL)	10.6 $\pm$ 1.2	11.0 $\pm$ 1.6	12.3	9.7 $\pm$ 0.9	11.2 $\pm$ 2.5	12.8	12.1, 10.6	10.9	12.3 $\pm$ 2.2	12.2	7.9
Hct (%)	34.2 $\pm$ 4.1	35.8 $\pm$ 5.4	42.6	32.0 $\pm$ 3.3	37.2 $\pm$ 7.6	40.0	39.6, 33.9	35.9	40.6 $\pm$ 2.8	40.6	25.1
MCV (fL)	64.8 $\pm$ 3.2	64.9 $\pm$ 4.2	68.1	66.4 $\pm$ 3.4	68.0 $\pm$ 2.5	72.2	65.1, 68.3	67.7	64.0 $\pm$ 5.0	54.2	50.1
MCH (pg)	20.3 $\pm$ 1.2	20.0 $\pm$ 1.3	19.7	20.2 $\pm$ 1.7	20.5 $\pm$ 1.3	23.1	20.0, 21.6	20.6	20.8 $\pm$ 0.4	16.3	15.7
MCHC(g/dL)	31.3 $\pm$ 1.9	30.8 $\pm$ 1.0	29.0	30.4 $\pm$ 1.4	30.1 $\pm$ 1.9	32.0	30.6, 31.6	30.4	30.3 $\pm$ 3.2	30.0	31.3
RDW (%)	17.3 $\pm$ 1.3	17.3 $\pm$ 1.4	16.1	16.9 $\pm$ 2.4	16.8 $\pm$ 2.7	16.4	15.2, 16.6	16.1	16.1 $\pm$ 0.4	17.0	36.3
Hb E (%)	88.3 $\pm$ 2.6	87.5 $\pm$ 3.3	89.2	90.5 $\pm$ 1.6	89.9 $\pm$ 1.6	80.0	87.1, 90.1	90.3	86.6 $\pm$ 0.5	87.2	89.4
Hb F (%)	3.6 $\pm$ 1.6	4.8 $\pm$ 3.7	3.8	3.4 $\pm$ 1.8	2.0 $\pm$ 0.3	3.3	2.0, 4.1	3.3	2.5 $\pm$ 0.8	3.1	3.3

\* indicates non-significant differences in all parameters based on the Mann-Whitney U test.

**ตารางที่ 4** ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วย Hb H และ A E Bart's disease ชนิดต่างๆ ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ข้อมูลแสดงเป็นค่า median (95 % confidence interval)

M: male F: female [ข้อมูลจาก Boonsa S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. The diverse molecular basis and hematologic features of Hb H and A E Bart's diseases in northeast Thailand. Acta Haematol 2004; 111: 149-154.]

	Hb H disease ( n = 52 )			A E Bart's disease ( n = 29 )			
	Hb H	Hb H-CS	Hb H-PS	A E Bart's	A E Bart's-CS	A E Bart's-PS	A E Bart's-cd30
n (%)	14 (26.5)	35 (67.3)	3 (5.8)	7 (24.1)	18 (62.1)	3 (10.4)	1 (3.4)
Sex (M / F)	7 / 7	14 / 21	2 / 1	5 / 2	5 / 13	1 / 2	0 / 1
Age (yr.)	5 -60	14 - 21	7 - 11	6 - 50	4 - 20	4 - 15	9
Genotypes	$(\text{SEA}/\alpha)\beta^A/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha)\beta^A/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha^{\text{PS}}\alpha)\beta^A/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha)\beta^E/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha^{\text{CS}}\alpha)\beta^A/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha^{\text{PS}}\alpha)\beta^E/\beta^A$	$(\text{SEA}/\alpha^{\text{CD30}}\alpha)\beta^E/\beta^A$
Rbc (x 10 <sup>9</sup> /l)	5.1 (4.7 - 5.4) <sup>a</sup>	4.1 (3.8 - 4.4) <sup>a</sup>	3.6 (3.4 - 4.3)	5.7 (4.8 - 5.8)	4.4 (4.1 - 4.9)	4.8 (4.3 - 5.3)	4.9
Hb (g/dL)	8.9 (8.1 - 9.7)	8.4 (7.7 - 8.7)	7.9 (6.1 - 9.3)	8.9 (8.1 - 11.5)	7.6 (6.9 - 7.9)	8.2 (6.8 - 8.7)	7.3
Hct (%)	30 (27 - 32)	31 (30 - 32)	27 (25 - 28)	28 (26 - 33)	27 (24 - 29)	27 (24 - 29)	23.0
MCV (fL)	59.6 (55.0 - 63.1) <sup>b</sup>	72.9 (70.0 - 75.8) <sup>b</sup>	71.9 (62.2 - 76.2)	52.6 (48.6 - 64.7)	58.4 (56.2 - 63.2)	56.2 (55.5 - 60.1)	55.6
MCH (pg)	17.8 (16.7 - 18.2) <sup>c</sup>	20.0 (19.4 - 20.3) <sup>c</sup>	18.3 (17.5 - 25.3)	16.8 (14.4 - 21.6)	16.4 (16.0 - 17.1)	15.5 (15.2 - 18.0)	15.2
MCHC (g/dL)	28.9 (28.4 - 29.7) <sup>d</sup>	27.0 (26.3 - 27.9) <sup>d</sup>	29.4 (24.3 - 33.2)	32.1 (29.3 - 35.0)	27.9 (27.1 - 28.8)	27.6 (27.5 - 29.9)	27.3
RDW (%)	24.5 (21.9 - 27.2)	23.3 (21.7 - 25.1)	26.0 (17.8 - 26.9)	20.9 (17.2 - 26.7)	24.9 (22.2 - 27.4)	27.6 (24.2 - 33.5)	32.8
HbA <sub>2</sub> /E (%)	1.1 (0.7 - 1.3) <sup>e</sup>	2.8 (1.3 - 4.4) <sup>e</sup>	1.3 (0 - 2.6)	14.9 (13.2 - 16.4)	13.6 (9.9 - 15.5)	10.4 (8.2 - 12.1)	5.0
Hb F (%)	1.3 (0.8 - 2.5)	1.5 (1.1 - 2.8)	2.6 (1.2 - 3.1)	6.2 (3.1 - 7.5)	4.7 (3.1 - 10.0)	6.2 (3.7 - 12.9)	2.7

a, b, c, d: p < 0.001, e: p < 0.05 based on the Mann - Whitney non-parametric test.

**ตารางที่ 5** ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาของผู้ที่เป็นพาหะ  $\alpha^0\gamma\gamma(\delta\beta)^0$ -thalassemia, deletional HPFH-6 และ deletion-inversion  $\alpha^0\gamma(\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia ข้อมูลแสดงเป็นค่า Mean  $\pm$  SD และเปรียบเทียบด้วยสถิติ Kruskal-Wallis non-parametric test (ข้อมูลจาก Panyasai S, Fucharoen S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular basis and hematologic characterization of db-thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in Thailand. Haematologica 2004;89:777-781.)

Parameters	$(\delta\beta)^0$ -thalassemia	HPFH-6	Deletion-Inversion $\alpha^0\gamma(\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia	Difference	Normal
No (%)	148 (58.6)	83 (32.8)	22 (8.6)	-	58
Sex (M/F)	34 / 114	16 / 67	2 / 20	-	21 / 37
Age (year)	3 - 68	1.3 - 61	4 - 61	-	20 - 33
Rbc (x 10 <sup>9</sup> /L)	4.8 $\pm$ 0.8	4.7 $\pm$ 0.6	4.9 $\pm$ 0.6	-	4.5 $\pm$ 0.4
Hb (g/dL)	11.5 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.4	12.1 $\pm$ 1.3	-	13.3 $\pm$ 1.4
Hct (%)	35.7 $\pm$ 4.5	37.5 $\pm$ 4.4	37.3 $\pm$ 3.6	-	39.8 $\pm$ 4.0
MCV (fL)	75.4 $\pm$ 7.0	79.9 $\pm$ 6.8	76.4 $\pm$ 5.6	p < 0.001	87.9 $\pm$ 3.6
MCH (pg)	24.4 $\pm$ 2.0	25.7 $\pm$ 2.2	24.3 $\pm$ 1.9	p < 0.001	29.5 $\pm$ 1.6
MCHC (g/dL)	32.3 $\pm$ 1.0	32.8 $\pm$ 1.1	32.4 $\pm$ 1.1	-	33.5 $\pm$ 0.9
RDW-CV (%)	20.5 $\pm$ 2.4	16.6 $\pm$ 2.7	16.8 $\pm$ 2.4	p < 0.001	13.3 $\pm$ 0.8
Hb-type	A <sub>2</sub> FA	A <sub>2</sub> FA	A <sub>2</sub> FA	-	A <sub>2</sub> A
Hb A <sub>2</sub> (%)	2.2 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.3	-	2.5 $\pm$ 0.4
Hb F (%)	20.6 $\pm$ 5.6	24.6 $\pm$ 4.4	19.6 $\pm$ 3.0	p < 0.001	< 1.0
Hb F- subunit	$\alpha^0\gamma$ & $\alpha^0\gamma$	$\alpha^0\gamma$	$\alpha^0\gamma$	-	-

### 3. เติลตาเบตาราลัสซีเมียและเฮอซีพีเอฟเอช ( $\delta\beta$ -thalassemia and HPFH)

ภาวะ  $\delta\beta$ -thalassemia และ hereditary persistence of fetal haemoglobin (HPFH) เป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์ Hb F สูงคล้ายกับที่พบในผู้ป่วย  $\beta$ -thalassemia แต่ส่วนใหญ่มีอัตราการรุนแรงน้อยกว่า เมื่อพบร่วมกับ  $\beta$ -thalassemia หรือ Hb E ทำให้เกิดเป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอัตราการรุนแรงปานกลาง (thalassemia intermedia)<sup>15-18</sup> การตรวจวินิจฉัยแยกภาวะ  $\delta\beta$ -thalassemia และ HPFH ออกจาก  $\beta$ -thalassemia ในงานประจำวันจึงมีความสำคัญต่อการดูแลรักษาและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและผู้ที่เกี่ยวข้อง จากการศึกษาพื้นฐานการเกิดภาวะ  $\delta\beta$ -thalassemia และ HPFH ในระดับโมเลกุลในคนไทยรวม 273 โครโมโซม

พบว่าส่วนใหญ่ (ร้อยละ 92.7) เกิดจาก DNA deletion ขนาดใหญ่แตกต่างกัน สามารถจำแนกออกเป็นชนิด  $\alpha^0\gamma\gamma(\delta\beta)^0$ -thalassemia 148 โครโมโซม (ร้อยละ 54.2) ชนิด deletional HPFH-6 จำนวน 83 โครโมโซม (ร้อยละ 30.4) และชนิด deletion-inversion  $\alpha^0\gamma(\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia จำนวน 22 โครโมโซม (ร้อยละ 8.1)<sup>19</sup> ที่เหลืออีก 20 โครโมโซม (ร้อยละ 7.3) บางส่วนตรวจพบว่าเกิดจากภาวะ high Hb F determinant อื่นๆ เช่น Chinese  $\alpha^0\gamma\gamma(\delta\beta)^0$ -thalassemia, SEA-HPFH และ  $\delta\beta$ -hybrid Hb (Hb Lepore type) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในส่วนของผู้ป่วยจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ตรวจพบเป็นชนิด  $\alpha^0\gamma\gamma(\delta\beta)^0$ -thalassemia และ deletional HPFH-6 เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากความผิดปกติเหล่านี้มีผลการตรวจเลือดแยกออกจากกันได้ยาก (ตารางที่ 5) จึงจำเป็นต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอในการวินิจฉัย

#### 4. ความผิดปกติอื่นๆ

ความผิดปกติอย่างอื่นที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยธาลัสซีเมียทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ ซึ่งสามารถบวกรวมการแปลผลและให้การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการได้ ปัจจุบันเนื่องจากการส่งตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบินมากขึ้น จึงมีโอกาสตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติมากขึ้น หลายชนิดทำให้การวินิจฉัยธาลัสซีเมียผิดพลาดได้ ซึ่งผู้ปฏิบัติงานต้องให้ความสำคัญและอาจจำเป็นต้องใช้การตรวจหลายๆ อย่างร่วมกัน ตลอดจนการศึกษาในครอบครัวร่วมด้วยในการวินิจฉัย

โดยสรุป ลักษณะพื้นฐานการเกิดโรคธาลัสซีเมียในระดับโมเลกุลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือส่วนใหญ่ไม่แตกต่างจากภูมิภาคอื่นของไทยมากนัก แม้จะมีความถี่ยีนที่ตรวจพบแตกต่างกันและในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีโอกาสพบความผิดปกติ หลายอย่างร่วมกันสูง ข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ต่อการวางแผนงานการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ตลอดจนการให้บริการการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

#### เอกสารอ้างอิง

- Fucharoen S, Fucharoen G, Sriroongrueng W, et al. Molecular basis of  $\beta$ -thalassemia in Thailand: analysis of  $\beta$ -thalassemia mutations using the polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1989;84:41-6.
- Fucharoen G, Fucharoen S, Jetsrisuparb A, Fukumaki Y. Molecular basis of Hb E- $\beta$ -thalassemia and the origin of Hb E in northeast Thailand: identification of one novel mutation using amplified DNA from buffy coat specimen. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:698-704.
- Fucharoen G, Fucharoen S, Jetsrisuparb A, Fukumaki Y. Eight bases deletion in exon 3 of the  $\beta$ -globin gene produced a novel variant ( $\beta$  Khon Kaen) with an inclusion body  $\beta$ -thalassemia trait. *Blood* 1991;78:537-9.
- Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Jetsrisuparb A, Fukumaki Y. A simple non radioactive method for detecting  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease: Application to prenatal diagnosis. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlt* 1995;26:278-81.
- Siriratmanawong N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Rapid and simultaneous detection of  $\beta$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia 1 (SEA type) in prenatal diagnosis of complex thalassaemia syndrome. *Clin Biochem* 2001;34:377-80.
- Nuntakarn L, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Jetsrisuparb A, Wiangnon S. Molecular, hematological and clinical aspects of thalassaemia major and thalassaemia intermedia associated with Hb E- $\beta$ -thalassaemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2008, doi:10.1016/j.bcmd.2008.09.002 (in press).
- Boonsa S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. The diverse molecular basis and hematologic features of Hb H and AEBart's diseases in northeast Thailand. *Acta Haematol* 2004;111:149-54.
- Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Hb Pakse' [( $\alpha$ 2) codon 142 (TAA-TAT or Tem-Tyr)] in Thai patients with E A Bart's disease and Hb H disease. *Hemoglobin* 2002;26:227-35.
- Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of  $\alpha$ -thalassaemia in Thailand. *Ann Hematol* 2003;82:612-6.
- 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  $\alpha$ -thalassaemia. *Ann Hematol* 2006;85:450-4.
- Sae-ung N, Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S.  $\alpha^0$ -thalassaemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. *Acta Haematol* 2007;117:78-82.
- 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  $\alpha^2$ -thalassaemia determinant. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:264-8.
- Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Panyasai S, Devenish R, Luy L. Interaction of hemoglobin E and several forms of  $\alpha$ -thalassaemia in Cambodian families. *Haematologica* 2003;88:1092-8.
- Sanchaisuriya K, Chunpanich S, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y. Association of Hb Q-Thailand with homozygous Hb E and heterozygous Hb Constant Spring in pregnancy. *Eur J Haematol* 2005;74:221-7.
- Fucharoen S, Pengjam Y, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular characterization of ( $\delta\beta$ ) $^{\epsilon}$ / $\beta$ -thalassaemia and ( $\delta\beta$ ) $^{\rho}$ -thalassaemia/Hb E in Thai patients. *Eur J Haematol* 2001;67:258-62.
- Fucharoen S, Pengjam Y, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular and hematological characterization of HbPFH-6/Indian deletion-inversion  $\alpha\gamma$ ( $\alpha\gamma\delta\beta$ ) $^{\rho}$ -thalassaemia and  $\alpha\gamma$ ( $\alpha\gamma\delta\beta$ ) $^{\rho}$ -thalassaemia/Hb E in Thai patients. *Am J Hematol* 2002;68:109-13.

17. Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Surapot S. Molecular characterization of thalassemia intermedia associated with HPFH-6/ $\beta$ -thalassemia and HPFH-6/Hb E in Thai patients. *Acta Haematol* 2002;108:157-61.
18. Fucharoen S, Panyasai S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Compound heterozygote state for  $\alpha^0\gamma\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Am J Hematol* 2005;80:119-23.
19. Panyasai S, Fucharoen S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular basis and hematologic characterization of  $\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in Thailand. *Haematologica* 2004;89:777-81.