บทความฟื้นวิชา

Molecular Basis of Thalassemia and Hemoglobin Disorder

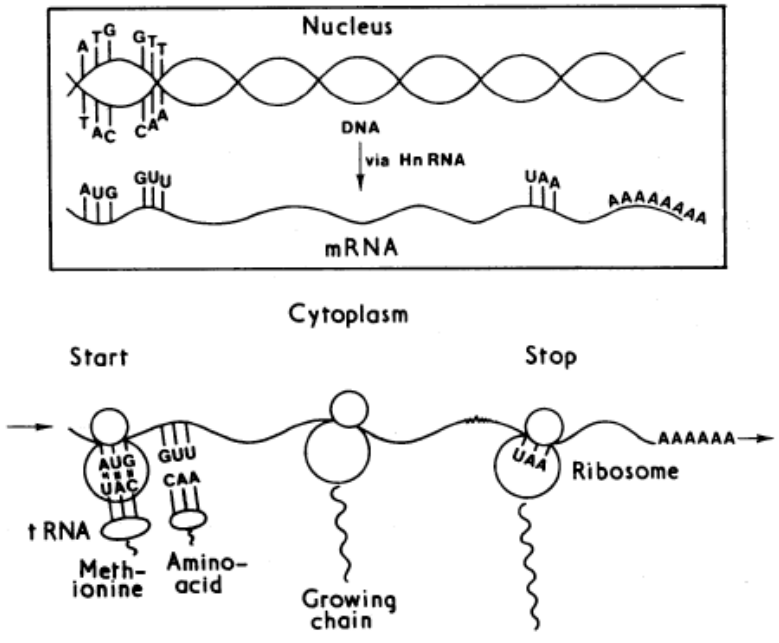
กิตติ ต่อจรัส

กองพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบอุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติสูงโดยเฉพาะในประเทศไทยพบผู้ที่เป็นพาหะและเป็นโรคร้อยละ 30-40 และ 1 ตามลำดับ[1] เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม การทราบพยาธิสภาพระดับโมเลกุลสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ทางคลินิกและการป้องกันโรคที่จะเกิดขึ้นใหม่

ยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน

เซลล์ของสิ่งมีชีวิตประกอบด้วย cytoplasm และ nucleus ใน nucleus จะมี deoxynucleic acid (DNA) 2 สายพันธ์เป็นเกลียว ใน DNA จะมี base 4 ชนิด ประกอบด้วย adenine (A), thymine (T), guanine (G), และ cytosine (C) ในการกำหนดให้มีการสร้างโปรตีนโดยจะมีรหัส (genetic code) ประกอบด้วย base 3 ตัว กำหนดให้สร้าง กรดอะมิโน (amino acid) ซึ่งจะประกอบเป็นโปรตีนต่อไป กระบวนการสร้างโปรตีนดังกล่าวจึงประกอบด้วย 1) มีการคลายเกลียวของคู่ DNA 2) มีการ copy รหัสของ DNA เป็น messenger ribonucleic acid (mRNA) โดย thymine (T) จะเปลี่ยนเป็น utidine (U) 3) หลังจากนั้น mRNA จะออกจาก nucleus มาสู่ cytoplasm 4) โดยอาศัย ribosome และ transfer RNA จะมีรหัส AUG ทำให้มีการเริ่มสร้าง amino acid ตัวแรกซึ่งคือ methionine กระบวนการสร้างจะดำเนินต่อไปจนได้โปรตีนที่ต้องการ 5) การสร้างโปรตีนจะสิ้นสุดโดยมีรหัส UAA ให้หยุดการสร้าง[2] ขั้นตอนการสร้างโปรตีนสามารถสรุปได้ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงความกระบวนการสร้างโปรตีน

วิวัฒนาการของการสร้าง Hb

ใน hemoglobin ซึ่งมีโปรตีนหรือโกลิบิน (globin) ที่สำคัญอยู่ 3 ชนิด คือ alpha (α), beta (β) และ gramma (γ) globin จะมีกระบวนการสร้างโปรตีนขึ้นตามที่กล่าวข้างต้น ทารกในครรภ์จะมี Hb F ซึ่งประกอบด้วย α และ γ globin อย่างละ 2 เส้น เมื่อทารกใกล้คลอดจะมีการสร้าง Hb A ซึ่งประกอบด้วย α และ β globin อย่างละ 2 เส้น หลังคลอดการสร้าง Hb F ลดลงและจะหมดไปในอายุมากกว่า 1 ปี ส่วน delta (δ) globin จะสร้างหลังคลอดเช่นกันรวมกับ β globin เป็น Hb A_2 โดยในผู้ใหญ่จะมี Hb A และ Hb A_2 ร้อยละ 97 และ 3 ตามลำดับ

ยีนที่ควบคุมการสร้างฮีโมโกลบิน

ในคนปกติโครโมโซมคู่ที่ 11 จะมี β globin gene cluster ประกอบด้วย β-gene, δ-gene, $^{G}\gamma$, $^{A}\gamma$-gene และ ε-geneและบนโครโมโซมคู่ที่ 16 จะมี α globin gene cluster ประกอบด้วย α 1, α 2 gene และ zeta (ζ) geneการสร้าง α และ β globin ถูกกำหนดโดย α-gene กับ β-gene เกิดเป็น Hb A (a2b2) ส่วน α-gene

กับ δ-gene คุมการสร้าง alpha และ delta globin เกิดเป็น Hb A_2 (a2d2) และ α-gene กับ γ-gene คุมการสร้าง alpha และ grammar globin เกิดเป็น Hb F (a2g2)

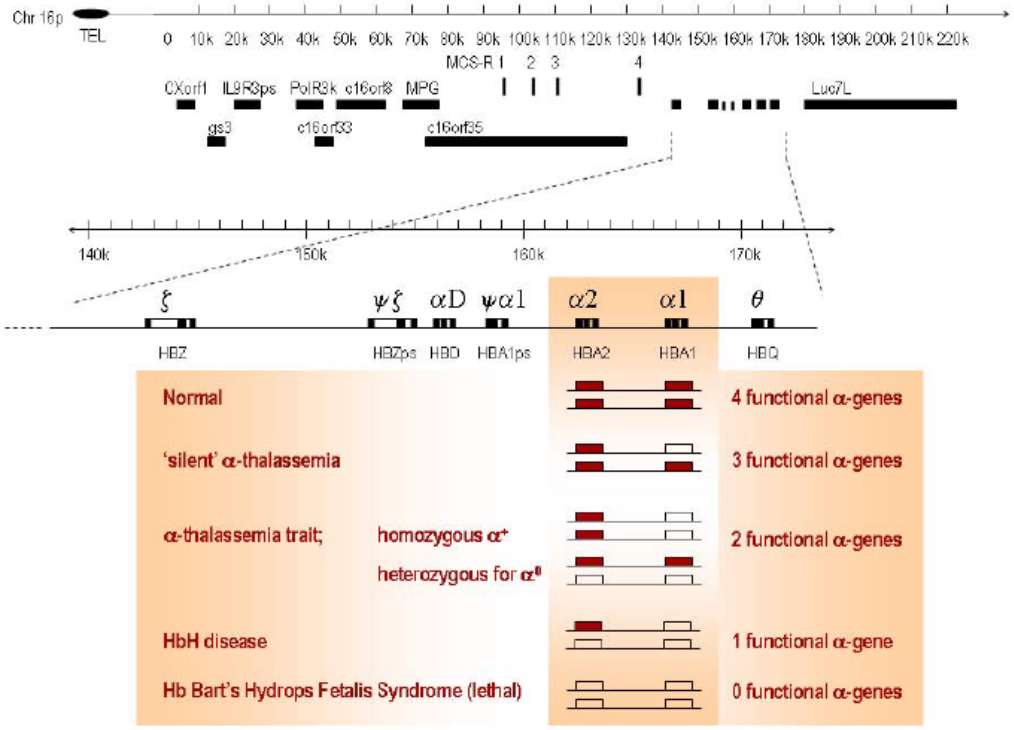
ธาลัสซีเมียเป็นโรคชีดทางพันธุกรมที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive แบ่งธาลัสซีเมียเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือมี α และ β-thalassemia จะมี α และ β-thalassemia gene กำหนดให้การสร้าง α หรือ β globin ในปริมาณที่ลดลงหรือสร้างไม่ได้ตัวอย่าง เช่น a^0-thalassemia และ α^+-thalassemia จะไม่มีการสร้าง alpha globin และสร้างได้ในปริมาณที่ลดลงตามลำดับ นอกจากนั้นผู้ที่มีเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติ เช่น Hb E จะมี Hb E gene ซึ่งอยู่บน beta globin gene cluster ควบคุมให้มีการสร้าง Hb E ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติทำหน้าที่เหมือน β-thalassemia trait เป็นต้น

α– thalassemia and abnormal Hb

ในคนปกติ α - thalassemia gene จะมียีนที่ทำหน้าที่ (functional gene) 4 gene[3] หรือเขียนเป็น αα/αα ผู้ที่เป็นพาหะ α - thalassemia 1 (- -/αα) ส่วนใหญ่เป็นชนิดเกิดจากการขาดหายของยีนไป (deletion)[3] จากการศึกษาตรวจพบเป็นชนิด SEA (southeast Asian) หรือ - -^{SEA}/αα และ THAI deletion หรือ - -^{THAI}/αα ร้อยละ 99 และ 1 ตามลำดับ[4] แต่สำหรับพาหะ α - thalassemia 2 (- α/αα) นั้น ตรวจพบทั้งชนิด 3.7 kb deletion และ 4.2 kb deletion โดยชนิด 3.7 kb deletion พบได้มากกว่า[5] (ตารางที่ 1) functional gene ในพาหะและโรคของกลุ่มแอลฟ่าธาลัสซีเมียดังแสดงในรูปที่ 2 ในส่วนของ α - thalassemia 2 ชนิด non deletion นั้น ตรวจพบ hemoglobin ผิดปกติ 5 ชนิด คือ Hb Constant Spring (a2:Term-Gln) และ Hb Pakse'(a2:Term-Tyr)[5], Hb Quang Sze (a125 Leu - Pro)[5, 6], Hb Q-Thailand [α74 Asp - His & (- $\alpha^{4.2}$)][7] และ codon 30 (GAG deletion)[8] นอกจากนั้นยังพบ Hb Pak Num Po[9] ที่เกิดจาก insertion ของ nucleotide T ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 1 แสดง α -thalassemia ชนิด deletion ที่พบบ่อย

α-thalassemia mutation	Phenotype
Southeast Asian deletion (--SEA)	a^0
Thai deletion (--Thai)	a^0
3.7 kb deletion (-$\alpha^{-3.7}$)	α^+
4.2 kb deletion (-$\alpha^{-4.2}$)	α^+



รูปที่ 2 แสดง functional gene ใน α-thalassemia

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ประกอบด้วย Hb H, Hb Bart's hydrops fetalis และ Hb AEBart's disease ตัวอย่างของ Hb H มีลักษณะของยีน (genotype) ได้หลากหลายโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ชนิดที่มีการขาดหายของยีน (deletional Hb H disease) และไม่มีการขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease)[5] ดังตารางที่ 2 ส่วนอาการแสดงของ Hb H, Hb H-CS และ Hb PS ดังตารางที่ 3 แม้ว่า α-thalassemia 1 ที่พบบ่อยจะเป็นชนิด SEA deletion แต่อย่างไรก็ตามยังพบ Hb Bart's hydrops fetalis ที่เกิดจาก homozygous α - thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วมกับ THAI deletion (- -^{SEA}/- -^{THAI})ในคนไทยได้[10] ดังนั้นการตรวจกรองพาหะของ α-thalassemia 1 จึงจะตรวจชนิด THAI deletion ร่วมด้วยเสมอ

ตารางที่ 2 แสดง Genotype ของ Hb H disease

Genotype	Number	%
Deletional Hb H disease		
--^{SEA}/-$\alpha^{3.7}$	135	43.66
--^{SEA}/-$\alpha^{4.2}$	5	1.42
--^{THAI}/-$\alpha^{3.7}$	1	0.28
--^{SEA}/-$\alpha^{4.2\ (Q\text{-}Thailand)}$	1	0.28
Total	**142**	**40.0**
Non-deletional Hb H disease		
--^{SEA}/$\alpha^{CS}\alpha$	185	51.0
--^{SEA}/$\alpha^{PS}\alpha$	23	6.48
--^{SEA}/$\alpha\alpha^{PNP}$	3	0.84
--^{SEA}/$\alpha^{QS}\alpha$	2	0.56
--^{THAI}/$\alpha^{CS}\alpha$	1	0.28
--^{SEA}/$\alpha^{Anti\ G\text{-}T}\alpha$	1	0.28
--^{SEA}/$\alpha^{AATA\text{-}\ -}\alpha$	1	0.28
--^{SEA}/$(\alpha\alpha)^{unknown}$	1	0.28
Total	**213**	**60.0**

SEA = Southeast Asian; CS=Constant Spring; PS = Pakse'; PNP = Pak Nam Po

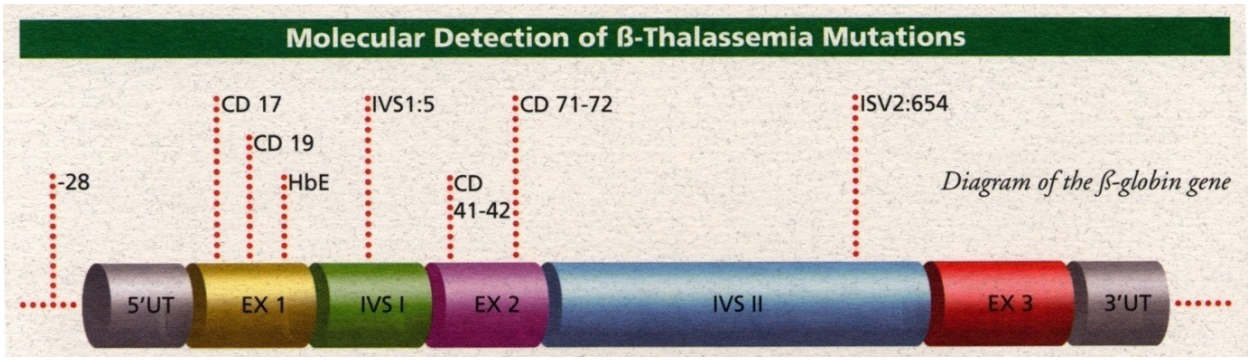
ตารางที่ 3 แสดงอาการแสดงของ Hb H, Hb H-CS และ Hb PS

Symptoms	Hb H	Hb H-CS and Hb PS
N	125	145
Age at first transfusion	11 ± 5.5	1.5 ± 2.1
History of blood transfusion	29%	50%
Growth retardation	rare	15%
Anemia	58%	65%
Jaundice	24%	27%
Hepatomegaly	6%	11%
Splenomegaly	15%	24%
Gall stones	10%	28%

β- thalassemia and abnormal Hb

การสร้าง β-globin ได้น้อยหรือไม่มีการสร้างเลยทำให้เกิด β^+หรือ β^0- thalassemia ตามลำดับพยาธิสภาพส่วนน้อยเกิดจาก deletion ส่วนใหญ่เกิดจากใน DNA มีการแทนที่ของเบส (single base substitution) ดังรูปที่ 3 ในกระบวนการของกระบวนการสร้างสายโกลบินคือ transcription, mRNA processing และ translation[11, 12] จากการศึกษา β- thalassemia gene พบว่าเป็นกลุ่มที่มีอาการน้อย (mild β^+ - thalassemia) พบ 3 ชนิด คือ – 28 (A–G), -87 (C-A)และ codon 19 (Hb Malay) ส่วน severe β^+ - thalassemia พบ 2 ชนิด คือ IVS2#654 (C-T) และ IVS1#5 (G-C) ที่เหลือเป็นกลุ่มที่มีอาการมาก (β^0 -thalassemia) ทั้งหมด สำหรับ Hemoglobin ผิดปกติในกลุ่ม β-thalassemia ดังแสดงในตารางที่ 4

ประโยชน์ของการตรวจความผิดปกติระดับโมเลกุลของ β-thalassemia คือใช้ในการวางแผนควบคุมและป้องกันการ



รูปที่ 3 แสดงความผิดปกติระดับโมเลกุลของ β- thalassemia

ตารางที่ 4 แสดงฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย

Hemoglobin	Mutation	Base change
α-thalassemia		
Hb Q Thailand	α 34 Asp > His	GAC >CAC
Hb Saun Dok	α 109 Leu > Arg	CTG > CGG
Hb Quong Sze	α 125 Leu > Pro	CTG > CCG
Hb Pak Num Po	α 131/132 insertion	+T
Hb Constant Spring	α C terminal elongation	TAA>CAA
Hb Pakse	α C terminal elongation	TAA> TAT
β-thalassemia		
Hb C	β 6 Glu > Lys	GAG >AAG
Hb S	β 6 Glu > Val	GAG > GTG
Hb Siriraj	β 7 Glu > Lys	GAG >AAG
Hb Malay	β 19 Asn > Ser	AAC > AGC
Hb E	β 26 Glu > Lys	GAG>AAG
Hb Pygos	β 83 Gly > ASp	GGC > GAC
Hb D Punjab	β 121 Glu > Gln	GAA >CAA
Hb Khon Kaen	β 123-125 (-8bp)	-ACCCCACC
Hb Dhonburi	β 126 Var > Gly	GTG > GGG
Hb Hope	β 136 Gly > Asp	GGT > GAT
Hb Tak	βC terminal elongation	+AC
δβ-thalassemia		
Hb Leporee Washington-Boston	δ 87-β 116 fusion	deletion
Hb Leporee-Hollandia	δ 22-β 50 fusion	deletion

เกิดผู้ป่วยธาลัสซีเมียรายใหม่โดยการวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด (prenatal diagnosis, PND) และบอกความรุนแรงของโรค ความผิดปกติของ β- thalassemia gene ที่พบบ่อย ในแต่ละภูมิภาคในประเทศไทยมีความผิดปกติของ β- thalassemia gene แตกต่างกันดังตารางที่ 5

Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH)

เป็นภาวะที่ไม่มีการสร้าง β globin เป็นผลให้มีการสร้าง γ globin มากขึ้นทำให้มีปริมาณ Hb F หรือ fetal Hb สูงตลอด (persistence of fetal hemoglobin) และเกิดจากถ่ายทอดของยีนหรือเรียกว่าเป็นพันธุกรรม (hereditary) จึงเรียกภาวะนี้ว่าเป็น hereditary persistence of fetal hemoglobin หรือเขียนย่อเป็น HPFH ภาวะนี้ทำให้มีการสร้าง Hb F สูงอาการไม่รุนแรง ซีดไม่มาก สาเหตุหรือพยาธิสภาพมีได้หลายอย่างเช่น จากการผ่าเหล่าของ γ gene (single point mutation of γ-globin gene promotor) หรือจากการขาดหายไปส่วน β-globin gene cluster ทำให้มีการขาดหายไปของ δβและ γ-gene เช่น $^{G}\gamma$ ($^{A}\gamma\delta\beta$)^{0} และ HPFP-6 จะพบปริมาณ Hb F ปริมาณ 9.9% และ17.2-20.0% ตามลำดับ ผู้ที่เป็นพาหะของ HPFP จะมีอาการรุนแรงน้อยอาจซีดเล็กน้อย MCV ต่ำเล็กน้อย ระดับ Hb F อยู่ระหว่าง 10-20%[13]

Delta-Beta thalassemia [(δβ)^{0}-thalassemia]

เดลต้าเบต้าธาลัสซีเมีย (δβ-thalassaemia) เป็นภาวะที่มีการแสดงออกของ γ-globin gene และไม่มีการแสดงออกของ δβ-globin gene ผลจะมีการสร้าง Hb F สูง เม็ดเลือดแดงจะติดสีจางมีขนาดเล็ก (hypochromic microcytic red cell) ผู้ที่เป็นพาหะจะมี Hb F ระหว่าง 4-18%[14]

HPFH-6/β-thalassemia และ HPFH-6 /Hb E

เป็น thalasemia intermedia ที่เกิดจากยีน HPFH-6 ร่วมกับ β- thalassemia gene และ HPFH-6ร่วมกับ Hb E gene ตามลำดับอาการทางคลินิกจะไม่รุนแรงตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ซีด

ตารางที่ 5 แสดงความผิดปกติของ β- thalassemia gene ในประเทศไทยแบ่งตามภูมิภาค

No.	ความผิดปกติ (mutation)	ชนิด	กรุงเทพ[17] จำนวน (%)	ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ[18] จำนวน (%)	ภาคใต้[19] จำนวน (%)	ภาคเหนือ[20] จำนวน (%)
1.	Codon 41/42 (-CTTT)	β^0	50 (36.3)	307 (36.1)	33 (32.0)	108 (49.5)
2.	Codon 17 (A-T)	β^0	24 (17.4)	215 (25.3)	11 (10.7)	75 (34.4)
3.	-28 (A-G)	β^+	20 (14.5)	191 (22.5)	8 (7.8)	3 (1.4)
4.	IVS II-654 (C-T)	β^0	8 (5.8)	19 (2.2)	1 (0.9)	1 (0.4)
5.	IVS I-5 (G-C)	β^+	7 (5.1)	14 (1.6)	23 (12.3)	-
6.	Codon 71/71 (+A)	β^0	6 (4.3)	36 (4.2)	1 (0.9)	13 (6)
7.	-31 (A-G)	β^+	4 (3.0)	1 (0.1)	-	1 (0.4)
8.	Codon 19 (A-G)	β^+	3 (2.2)	1 (0.1)	8 (7.8)	-
9.	IVS I-1 (G-T)	β^0	3 (2.2)	26 (3.1)	8 (7.8)	15 (6.9)
10.	Codon 35 (C-A)	β^0	2 (1.4)	4 (0.4)	-	-
11.	-87 (C-A)	β^+	1 (0.7)	2 (0.2)	-	2 (1.0)
12.	Del 3.4 kb	β^+	1 (0.7)	19 (2.2)	-	-
13.	Codon 126 (T-G)	β+	3 (2.2)	-	-	-
14.	Int (T-G)	β0	2 (1.4)	-	-	-
15.	-30 (T-C)	β+	2 (1.4)	-	-	-
16.	Codon 16/17(+G)	β0	1 (0.7)	-	-	-
17.	Codon 123/125(-8bp)	β0	1 (0.7)	-	-	-
18.	Codon 43 (G-T)	β0	-	6 (0.7)	-	-
19.	Codon 26 (G-T)	β+	-	4 (0.5)	-	-
20.	Codon 95 (+A)	β+	-	1 (0.1)	8 (7.8)	-
21.	Codon 41 (-C)	β+	-	-	1 (0.9)	-
22.	Uncharacterized		-	-	5 (4.8)	-
	รวม		**138 (100)**	**849 (100)**	**103 (100)**	**218 (100)**

เล็กน้อย MCV ต่ำเล็กน้อย ตรวจเสมียร์เลือดพบเม็ดเลือดแดงติดสีจาง (hypochromic) มีขนาดเล็ก (microcytosis) ตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน (Hb type) จะพบ Hb A A_2F และ Hb E F ตามลำดับ ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับเลือด (non-transfusion dependent) การดำเนินชีวิตใกล้เคียงปกติ[15]

Hemoglobin Lepore

เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติเกิดจากการรวมกัน (hybrid) ของ δ และ β globin เกิดจาก unequal crossover ของ δ และ β globin gene ชนิดที่พบได้แก่ Hb Lepore-Washington-Boston, Hb Lepore-Baltimore และ Hb Lepore-Hollandia ผู้ที่เป็นพาหะจะมีลักษณะทางคลินิกเป็น β-thalassemia trait การสังเคราะห์ Hb F สูงหากมีปฏิสัมพันธ์กับ β - thalassemia หรือ Hb E จะมีลักษณะเป็นแบบ thalassemia intermedia[16]

การศึกษา δβ - thalassemia และ HPFH ในระดับโมเลกุล[14] พบร้อยละ 92.7 เกิดจาก DNA deletion ขนาดใหญ่แตกต่างกัน สามารถจำแนกออกเป็นชนิด $^{G}\gamma^{A}\gamma(\delta\beta)^0$- thalassemia พบร้อยละ 54.2, deletional HPFH-6 พบร้อยละ 30.4 และชนิด deletion-inversion $^{G}\gamma(^{A}\gamma\delta\beta)^0$- thalassemia พบร้อยละ 8.1 ที่เหลืออีก ร้อยละ 7.3 บางส่วนตรวจพบว่าเกิดจากภาวะ high Hb F determinant อื่นๆ เช่น Chinese $^{G}\gamma(^{A}\gamma\delta\beta)^0$- thalassemia, SEA -HPFH และ δβ-hybrid Hb (Hb Lepore type) เป็นต้น ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยแยกภาวะ δβ - thalassemia และ HPFH ออกจาก β - thalassemia ในงานประจำวันจึงมีความสำคัญต่อการดูแลรักษาและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและผู้ที่เกี่ยวข้อง

โดยสรุป ปัจจุบันเนื่องจากมีการส่งตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบินมากขึ้น จึงมีโอกาสตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติมากขึ้น อาจจำเป็นต้องตรวจ Hb type ของบุคคลในครอบครัวร่วมด้วย และการวินิจฉัยข้อมูลเหล่านี้อาจจำเป็นต้องใช้การตรวจหลายๆ อย่างร่วมกัน ตลอดจนลักษณะพื้นฐานการเกิดฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ และโรคธาลัสซีเมียในระดับโมเลกุล เพื่อให้การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการถูกต้องนำมาซึ่งการให้บริการการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ เพื่อการวางแผนงานการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียให้ลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. *Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. Indian J Med Res 2011;134:498-506.*
2. *Weatherall DJ. Molecular basis for some disorders of haemoglobin synthesis I. Br Med J 1974;4(5942):451-4.*
3. *Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis 2010;5:13.*
4. *Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Alpha(0)-thalassemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. Acta Haematol 2007;117:78-82.*
5. *Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:26-34.*
6. *Laosombat V, Wiryyasateinkul A, Chrangtrakul Y, Fucharoen S. Rapid detection of an a thalassemia variant (Hb Quong Sze). Haematologica 2003;88:ELT27.*
7. *Singsanan S, Karnpean R, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-Ung N, Fucharoen S. Hemoglobin Q-Thailand related disorders: origin, molecular, hematological and diagnostic aspects. Blood Cells Mol Dis 2010;45:210-4.*
8. *Boonsa S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. The diverse molecular basis and hematological features of Hb H and AEBart's diseases in Northeast Thailand. Acta Haematol 2004;111:149-54.*
9. *Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Veerakul G, Chinchang W, Petrarat S, Pung-Amritt P, et al. Co-inheritance of Hb Pak Num Po, a novel alpha1 gene mutation, and alpha0 thalassemia associated with transfusion-dependent Hb H disease. Am J Hematol 2004;75:157-63.*
10. *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-thalassemia determinants. Fetal Diagn Ther 2007;22:264-8.*
11. *Kazazian HH, Jr., Boehm CD. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia. Blood 1988;72:1107-16.*
12. *Thein SL, Winichagoon P, Hesketh C, Best S, Fucharoen S, Wasi P, et al. The molecular basis of beta-thalassemia in Thailand: application to prenatal diagnosis. Am J Hum Genet 1990;47:369-75.*
13. *Carrocini GC, Zamaro PJ, Bonini-Domingos CR. What influences Hb fetal production in adulthood? Rev Bras Hematol Hemoter 2011;33:231-6.*
14. *Panyasai S, Fucharoen S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular basis and hematologic characterization of deltabeta-thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in Thailand. Haematologica 2004;89:777-81.*
15. *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.*
16. *Viprakasit V, Pung-Amritt P, Suwanthon L, Clark K, Tanphaichtr VS. Complex interactions of deltabeta hybrid haemoglobin (Hb Lepore-Hollandia) Hb E (beta(26G-->A)) and alpha+ thalassaemia in a Thai family. Eur J Haematol 2002;68:107-11.*
17. *Viprakasit V, Limwongse C, Sukpanichnant S, Ruangvutilert P, Kanjanakorn C, Glomglao W, et al. Problems in determining thalassemia carrier status in a program for prevention and control of severe thalassemia syndromes: a lesson frome Thailand. Clin Chem Lab Med 2013:Inpress.*
18. *Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-Ung N, Fucharoen S. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of beta-thalassemia heterozygote with different forms of alpha-thalassemia in northeast Thailand. Blood Cells Mol Dis 2011;47:120-4.*
19. *Laosombat V, Fucharoen SP, Panich V, Fucharoen G, Wongchanchailert M, Sriroongrueng W, et al. Molecular basis of beta thalassemia in the south of Thailand. Am J Hematol 1992;41:194-8.*
20. *Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermsri T. Analysis of beta-thalassemia mutations in northern Thailand using an automated fluorescence DNA sequencing technique. Hemoglobin 2003;27:89-95.*