

นิพนธ์ต้นฉบับ

การเจริญเติบโต ขนาดตับและม้ามในผู้ป่วยฮีโมโกลบิน อี/เบต้าธาลัสซีเมีย ชนิดพึ่งพาเลือด

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์¹ นงนุช สิริชัยนันท์¹ พิมพ์พรณ กิจพ่อคำ² ประกายวรรณ เกษเกษม¹

เดือนธิดา ทรงเดช¹ วีระศักดิ์ ศาสตนกุล¹ และ ผกาพรรณ วงศ์วิระวัฒนกุล³

¹ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ²ภาควิชาพยาธิวิทยา ³ภาควิชาพยาบาลศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย hemoglobin E/ β thalassemia (HbE/ β thal) ชนิดพึ่งพาเลือดจำนวน 113 ราย (ชาย 66, หญิง 47) ผู้ป่วยทุกรายได้รับเลือดชนิด leucocyte poor red blood cells 10-15 มล./กก. ทุก 4 สัปดาห์ ให้มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับ 7-8 กรัม/ดล. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n = 25) และเท่ากับหรือมากกว่า 9 กรัม/ดล. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (n = 88) แนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามสุขบัญญัติเกี่ยวกับอาหาร สารน้ำ การนอน การออกกำลังกายรวมทั้งกิจวัตรประจำวัน และเริ่มยาขับเหล็กเมื่อระดับ serum ferritin สูงกว่า 1,000 นาโนกรัม/มล. ผลการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงใบหน้าแบบ thalassemia facies ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เท่านั้น ค่า Z-scores ของน้ำหนัก ความสูง และความสูงครั้งสุดท้ายในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาดตับและม้ามที่เท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ต่ำจากชายโครงในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น การให้เลือดอย่างสม่ำเสมอโดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9.0 กรัม/ดล. ร่วมกับการให้ยาขับเหล็กในเวลาต่อมาอย่างเพียงพอสำหรับผู้ป่วย Hb E/ β thal ชนิดพึ่งพาเลือด จะช่วยผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตสมวัย และตับม้ามไม่โตเกิน 5 ซม. ต่ำจากชายโครง

คำสำคัญ : ● ฮีโมโกลบิน อี/เบต้าธาลัสซีเมีย ● การเจริญเติบโต ● ตับ ● ม้าม ● ความสูงสุดท้าย

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2562;29:215-22.

ได้รับต้นฉบับ 20 มีนาคม 2562 แก้ไขบทความ 26 พฤษภาคม 2562 รับลงตีพิมพ์ 15 กรกฎาคม 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.เกียรติคุณ พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 Email: ampaiwan.jua@mahidol.ac.th

Original Article

Growth and size of liver and spleen among patients with transfusion-dependent hemoglobin E/beta-thalassemia

Ampaiwan Chuansumrit¹, Nongnuch Sirachainan¹, Pimpun Kitpoka², Praguwan Kadegasem¹, Duantida Songdej¹, Werasak Sasanakul¹ and Pakawan Wongwerawattanakoon³

Department of ¹Pediatrics, ²Pathology, ³Nursing, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract:

A retrospective evaluation of the growth of the liver and spleen among 113 patients (66 males, 47 females) with transfusion dependent hemoglobin E/beta-thalassemia (Hb E/ β thal) was reported. They received regular transfusions of leucocyte poor red blood cells 10-15 mL/kg every 4 weeks to maintain their pretransfusion Hb at 7-8 g/dL in group 1 (n = 25) and at least 9 g/dL in group 2 (n = 88). A healthy lifestyle involving diet, water intake, sleep, exercise and personal hygiene was advised. Iron chelation was provided when the serum ferritin level approached > 1,000 ng/mL. The results revealed that thalassemia facies were found in group 1 only. The Z-scores of weight and height and the final height of patients in group 1 did not significantly differ from those of group 2. However, the percentage of liver and spleen growth $\geq$ 5 cm below the costal margin in group 1 was significantly higher than those observed in group 2. Therefore, regular transfusion with pretransfusion Hb at least 9.0 g/dL and subsequent iron chelation should be adequately provided to transfusion dependent Hb E/ β thal to achieve the optimal growth and the size of the liver and spleen, less than 5 cm below the costal margin.

Keywords : ● Hemoglobin E/beta-thalassemia ● Growth ● Liver ● Spleen ● Final height

J Hematol Transfus Med. 2019;29:215-22.

บทนำ

อุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทยสูงถึงร้อยละ 1 ของประชากร และพบพาหะโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินที่ผิดปกติร้อยละ 40 ของประชากร¹ พบทั้งแอลฟาและเบต้าธาลัสซีเมีย แอลฟาธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เสียชีวิตเกือบทุกราย ได้แก่ hemoglobin (Hb) Bart's hydrops fetalis และชนิดรุนแรงน้อย ได้แก่ Hb H แต่ผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียส่วนใหญ่ต้องได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ ชนิดที่พบบ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย ได้แก่ β thalassemia major และ Hb E/ β thalassemia (Hb E/ β thal)² ผู้ป่วย Hb E/ β thal แสดงอาการแตกต่างกัน ตั้งแต่มีอาการแสดงน้อยมากจนถึงขั้นต้องพึ่งพาการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอ^{3,4}

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดยังเสี่ยงต่อภาวะซีดเรื้อรังและธาตุเหล็กเกิน มีผลต่อการเจริญเติบโต มีรายงานภาวะตัวเตี้ยถึงร้อยละ 25-55⁵⁻¹⁰ การศึกษาของคณะผู้วิจัยได้รายงานการเพิ่มขึ้นของ serum IGF-1 ถึงร้อยละ 67 ภายในหนึ่งสัปดาห์หลังได้รับเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด⁵ บ่งบอกถึงความสำคัญของ IGF-1 ต่อการเจริญเติบโต ดังนั้น การรับเลือดอย่างเหมาะสมจึงมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด

การศึกษานี้รายงานการเจริญเติบโต ขนาดตับและม้ามในผู้ป่วย Hb E/ β thal ชนิดพึ่งพาเลือด รวมทั้งความสูงสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดแตกต่างกัน

ผู้ป่วยและวิธีการ

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรค Hb E/ β thal ชนิดพึ่งพาเลือดจำนวน 113 ราย (ชาย 66 หญิง 47) ที่มาติดตามการรักษาต่อเนื่อง ทุก 3 เดือนเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2539 ถึง 2559 ที่หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยการเก็บข้อมูลระหว่าง เดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2560 และการศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม เลขที่ 12-60-29 ผู้ป่วยทุกรายเกิดใน พ.ศ. 2538 หรือหลังจากนั้น ยืนยันการวินิจฉัยโรค HbE/ β thal จากการตรวจ hemoglobin typing และวิเคราะห์สารพันธุกรรม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรับเลือดต่อการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงของไขกระดูก และขนาดของตับและม้ามของผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดที่แตกต่างกัน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือด ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับ 7 กรัม/ดล. (n = 25 ชาย 11 หญิง 14) และกลุ่มที่ 2 ระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 กรัม/ดล. (n = 88 ชาย 55 หญิง 33)

หลังการพบแพทย์ครั้งแรก ผู้ป่วยและครอบครัวจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการถ่ายทอดโรคธาลัสซีเมียทางพันธุกรรม อาการแสดงของโรคธาลัสซีเมีย การรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว การปฏิบัติตนของผู้ป่วยในเรื่องอาหาร น้ำและยาตามสุขบัญญัติ 10 ประการสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียดังนี้ 1) กินอาหารวันละ 3 มื้อ ให้ได้รับสารอาหารครบทั้งข้าว เนื้อสัตว์ ไข่ นม ไขมัน คาร์โบไฮเดรต อาหารรสหวานจัด เค็มจัด และอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง ได้แก่ ตับ เลือด 2) กินผักทุกมื้อ ให้ได้ปริมาณประมาณมือละ 1 กำมือ 3) กินผลไม้ทุกวัน 4) ดื่มน้ำวันละอย่างน้อย 6-8 แก้ว 5) ดื่มนมวันละ 2-3 ถ้วย และควรเป็นนมจืด 6) นอนอย่างน้อยวันละ 6-8 ชั่วโมง 7) อาบน้ำอย่างน้อยวันละครั้ง 8) แปรงฟันวันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน ควรได้รับการตรวจจากทันตแพทย์ ปีละ 2 ครั้ง 9) ออกกำลังกายทุกวัน วันละ 15-30 นาที เท่าที่ผู้ป่วยจะทำได้โดยไม่เหนื่อยมากเกินไป ควรหลีกเลี่ยงกีฬาที่มีโอกาสกระทบกระเทือนรุนแรง 10) กินยาโพลีและวิตามินรวมทุกวันเพื่อช่วยเสริมสร้างเม็ดเลือดแดง และวิตามินอีเพื่อลดการแตกของเม็ดเลือดแดง

ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการแสดงทางคลินิก ขนาดตับและม้าม ระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดในการพบแพทย์ทุกครั้ง รวมทั้งน้ำหนักและความสูงซึ่งจะคำนวณเป็นค่า Z-scores ของน้ำหนักและความสูงตาม National Standard Growth curves ของกองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ความสูงสุดท้ายเป็นความสูงที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งปีหลังการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วของวัยหนุ่มสาว

ข้อมูลสารพันธุกรรมได้จากเวกซ์เบียร์และบันทึกของหน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ตรวจพบสารพันธุกรรมยีนฮีโมโกลบิน อี (Hb E) และความผิดปกติของยีนเบต้าธาลัสซีเมียในผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ 1 และผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มที่ 2 ที่พบแต่ยีน Hb E เท่านั้น กล่าวคือผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 พบยีน β^0 thal ชนิด $\beta^{\text{codon } 41/42} (-TTC'T)$ (n = 11), $\beta^{\text{codon } 17} (A \rightarrow T)$ (n = 5), $\beta^{\text{codon } 71/72} (+A)$ (n = 2) และยีน severe β^+ thal ชนิด $\beta^{\text{IVSII nt } 654} (C \rightarrow T)$ (n = 4) และ $\beta^{\text{IVS I nt } 5} (G \rightarrow C)$ (n = 2) และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 พบยีน β^0 thal ชนิด $\beta^{\text{codon } 41/42} (-TTC'T)$ (n = 39), $\beta^{\text{codon } 17} (A \rightarrow T)$ (n = 23), $\beta^{\text{IVS I nt } 1} (G \rightarrow T)$ (n = 5), $\beta^{\text{codon } 71/72} (+A)$ (n = 2), 619 bp deletion (n = 1), 3.4 kb deletion (n = 1) และยีน severe β^+ thal ชนิด $\beta^{\text{IVSII nt } 654} (C \rightarrow T)$ (n = 9) และ $\beta^{\text{IVS I nt } 5} (G \rightarrow C)$ (n = 5) นอกจากนี้ ยังได้ตรวจยีนแอลฟาธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อย ได้แก่ α^0 thalassemia (-SEA, -THAI, -FIL, -MED, - α 20.5); α^+ thalassemia (- α 3.7 and - α 4.2) และ hemoglobin Constant Spring (Hb CS)

and hemoglobin Pakse (Hb PS) ผลการตรวจพบ $-\alpha$ 3.7 ในผู้ป่วย 3 จาก 77 รายของกลุ่มที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 3.9 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มียีนเบต้าทาลัสซีเมียชนิด β^0 และ severe β^+ แต่ไม่พบยีนแอลฟาทาลัสซีเมียในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงต่อไปนี้จะได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular red blood cell transfusions) ได้แก่ เริ่มมีอาการซีดเมื่ออายุน้อยกว่า 2 ปี การเจริญเติบโตช้า ($\leq 25^{\text{th}}$ percentile หรือ Z-score ≤ -0.6745) ตับหรือม้ามโต ≥ 5 ซม. ระดับฮีโมโกลบิน ≤ 8 กรัม/ดล. หรือมีภาวะซีดจากโรคติดเชื้อมากกว่า 3 ครั้งต่อปี⁶ โดยรับเลือดชนิด leucocyte poor packed red blood cells อย่างสม่ำเสมอ 10-15 มล./กก. ทุก 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายจะมาติดตามที่คลินิกโรคเลือดทุก 3 เดือนและนัดมารับเลือดในวันเสาร์หรือวันอาทิตย์อีกสองครั้ง ดังนั้น ผู้ป่วยจะขาดเรียนเนื่องจากการรับเลือดไม่เกินปีละ 4 วัน

ความรุนแรงของโรค Hb E/ β thal กำหนดด้วย scoring system⁷ ขึ้นกับข้อบ่งชี้ 6 ข้อ ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินในภาวะปกติ อายุที่รับเลือดครั้งแรก ความถี่ของการรับเลือด ขนาดม้ามหรือการตัดม้าม อายุที่เริ่มแสดงอาการของโรคธาลัสซีเมีย และการเจริญเติบโตโดยใช้ National Growth Reference สำหรับเด็กต่ำกว่า 20 ปีของกระทรวงสาธารณสุข คะแนนรวมเท่ากับ 0-3.5, 4-7 และ 7.5-10 จัดเป็นชนิดรุนแรงน้อย รุนแรงปานกลางและรุนแรงมากตามลำดับ

ผู้ป่วยทุกรายเริ่มรับยาขับเหล็กเมื่อระดับ serum ferritin เท่ากับ $\geq 1,000$ นาโนกรัม/ มล.⁸ โดยให้ยา deferoxamine, deferiprone และ deferasirox ชนิดเดียวหรือสองชนิดร่วมกัน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), ferritin และตรวจปัสสาวะทุก 3 เดือน ร่วมกับการตรวจ magnetic resonance imaging T2* (MRI T2*) ของหัวใจและตับในผู้ป่วยบางรายด้วยเครื่อง 1.5-tesla MRI Signa HDxt scanner (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ปีละครั้งหรือทุก 2 ปี และมีการตรวจหูและตาปีละครั้ง

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี และซี เมื่อแรกรับ หากยังไม่มียีนคุ้มกันโรคตับอักเสบบี จะฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี หนึ่งเข็ม แล้วตรวจภูมิคุ้มกันโรคตับอักเสบบี ในเวลาหนึ่งเดือนต่อมา หากยังไม่มียีนคุ้มกันโรคตับอักเสบบี ให้เพียงพอต่อการป้องกันโรค จะฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ให้ผู้ป่วยอีกสองเข็ม หลังจากนั้นจะตรวจภูมิคุ้มกันโรคเอดส์และโรคตับอักเสบบี ปีละสองครั้ง

สถิติ

ใช้ SPSS version 11.5 และเปรียบเทียบความแตกต่างของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ด้วย Student's paired t-test, χ^2 or Fisher's Exact test และ Mann-Whitney U / Wilcoxon signed-rank test ค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังที่มีการติดตามผู้ป่วยโรค Hb E/ β thal เป็นระยะยาวต่อเนื่อง มีผู้ป่วย 4 และ 42 รายในกลุ่มที่ 1 และ 2 เคยได้รับเลือดเป็นครั้งแรกมาก่อนการได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอในการศึกษารั้งนี้ คิดเป็น ร้อยละ 16.0 และ 47.7 ตามลำดับ บ่งบอกถึงความรุนแรงมากของโรค Hb E/ β thal ในผู้ป่วยที่ศึกษาและยืนยันด้วยคะแนนเฉลี่ยของ severity scores เท่ากับ 8.6 ในกลุ่มที่ 1 และ 7.6 ในกลุ่มที่ 2 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

การเปลี่ยนแปลงของใบหน้าซึ่งเรียกว่า thalassemia facies นั้นพบเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 เท่านั้นซึ่งมีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับ 7 กรัม/ดล. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีระดับฮีโมโกลบินเมื่อแรกรับที่โรงพยาบาล และระดับฮีโมโกลบินเมื่อเริ่มการรับเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่า Z-score ของน้ำหนักและความสูงใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาขับเหล็กเมื่อค่าเฉลี่ยของ serum ferritin เท่ากับ 1,810 และ 1,630 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ และในการติดตามครั้งสุดท้ายพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีอายุเฉลี่ยและระยะเวลาการติดตามมากกว่ากลุ่มที่ 2 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะต่ำกว่ากลุ่มที่ 1 เล็กน้อย แต่ค่า Z-score ของน้ำหนักและความสูงใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความสูงสุดท้ายใกล้เคียงกันทั้งผู้ป่วยชายและหญิง ซึ่งใกล้เคียงกับคนไทยปกติ (Table 1)

การติดตามค่าเฉลี่ยของขนาดตับม้ามทุก 2 ปี เป็นเวลานานถึง 18 ปีในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มปรากฏว่าค่าเฉลี่ยของขนาดตับม้ามในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น แม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 แต่จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่มีขนาดตับเท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปีที่ 4: 28.0% versus (vs) 7.0%, $p = 0.009$ และปีที่ 6: 36.0% vs 10.0%, $p = 0.003$) ดังแสดงใน Figure 1 เช่นเดียวกับขนาดม้ามเท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปีที่ 4: 76.0 % vs 33.7%, $p = 0.0001$ และ

Table 1 Demographic data of studied patients expressed as mean (SD)

	Group 1 (n = 25)	Group 2 (n = 88)	p-value
Age of thalassemia presentation (year)	1.5 (1.3)	1.9 (1.4)	0.652
Age of first transfusion (year)	1.6 (0.7)	2.2 (1.8)	0.505
Enrollment			
• age (year)	2.4 (1.8)	4.9 (3.5)	0.453
• severity score	8.6 (1.1)	7.6 (1.3)	0.064
• hemoglobin (g/dL)	6.5 (1.2)	7.2 (1.3)	0.398
• Z-score of body weight	-0.75 (0.82)	-0.62 (1.00)	0.586
• Z-score of height	-0.68 (1.12)	-0.72 (1.25)	0.466
Initiating regular transfusion			
• age (year)	3.6 (2.7)	5.4 (3.7)	0.403
• hemoglobin (g/dL)	6.1 (0.93)	7.5 (1.1)	0.302
• Z-score of body weight	-0.90 (0.74)	-0.62 (0.95)	0.542
• Z-score of height	-0.71 (1.13)	-0.82 (1.20)	0.548
Beginning iron chelation			
• age (year)	8.1 (3.0)	7.0 (3.9)	0.400
• ferritin (ng/mL)	1,630 (465)	1,810 (879)	0.421
Last follow-up			
• age (year)	17.4 (3.2)	12.4 (5.0)	0.352
• duration of follow-up (year)	15.0 (3.4)	7.5 (4.2)	0.279
• hemoglobin (g/dL)	8.7 (0.7)	9.0 (0.9)	0.405
• Z-score of body weight	-0.43 (1.12)	-0.36 (1.16)	0.467
• Z-score of height	-0.47 (1.07)	-0.66 (1.13)	0.462
• ferritin (ng/mL)	2,325 (1,853)	1,873 (1,207)	0.456
Final height			
• age (male/female) (year)	17.6 ¹ (1.5) / 17.7 ¹ (1.6)	18.6 ² (1.5) / 18.5 ² (1.2)	0.415 / 0.402
• final height (male / female) (cm)	168.3 (5.2) / 155.5 (4.9)	168.3 (6.1) / 158.3 (5.0)	0.271 / 0.373

1: Group 1, 10 males and 10 females; 2: Group 2, 21 males and 13 females

ปีที่ 6: 80.0% vs 36.3%, $p = 0.0001$) ดังแสดงใน Figure 2 ดังนั้น หลังจากปีที่ 6 ได้เพิ่มระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเป็น 8 กรัม/ดล. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 แต่ขนาดตัวเท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ยังมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปีที่ 8: 37.5% vs 15.7%, $p = 0.044$ และปีที่ 10: 47.8% vs 10.8%, $p = 0.002$) ส่วนขนาดตัวเท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ยังคงสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเวลา 12 ปีต่อมา (p -values เท่ากับ 0.01-0.0001) ดังแสดงใน Figure 1 และ 2

สำหรับภาวะธาตุเหล็กเกิน อายุที่เริ่มรับยาขับเหล็กในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทุก

รายได้รับยา deferoxamine ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 5 วันและเปลี่ยนเป็นยากินชนิด deferiprone ร่วมกับยาฉีด deferoxamine สัปดาห์ละ 2 วัน นอกจากนี้ ระดับ serum ferritin ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เนื่องจากความจำกัดของงบประมาณ ได้ตรวจ MRI T2* ของหัวใจและตับในผู้ป่วย 17 รายที่อายุเฉลี่ย 15.8 (1.9) ปีและ 34 รายที่อายุเฉลี่ย 13.7 (2.8) ปีในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 คิดเป็นร้อยละ 68.0 และ 38.6 ตามลำดับ ปรากฏว่า ผู้ป่วยทุกรายไม่มีธาตุเหล็กเกินที่หัวใจ โดยมีค่าเฉลี่ย MRI T2* ของหัวใจเท่ากับ 39.3 (5.9) และ 39.2 (9.4) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ แต่มีธาตุเหล็กสะสมชนิดรุนแรงน้อยที่ตับกลีบขวาและซ้ายใกล้เคียง

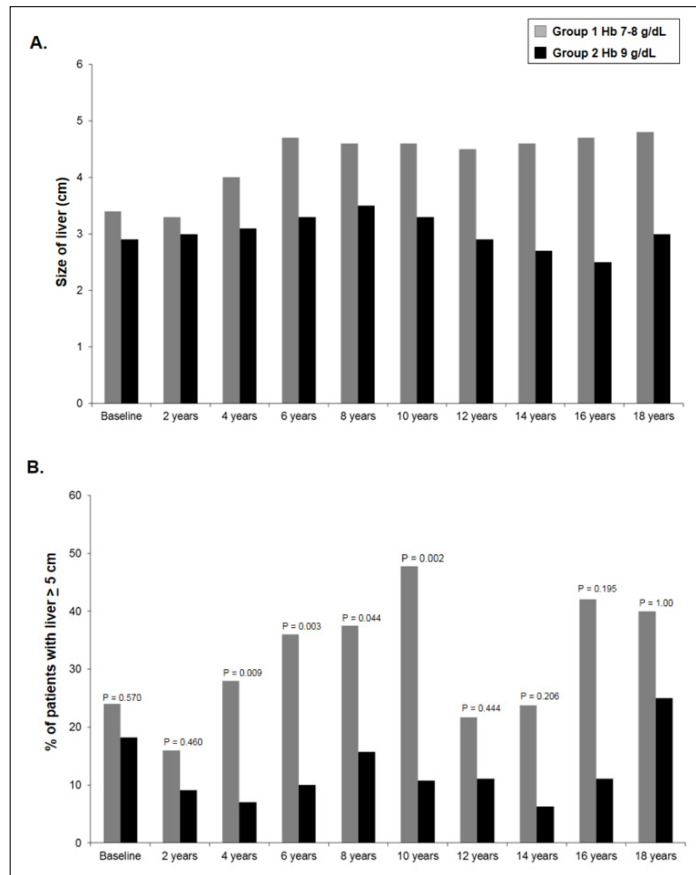


Figure 1 The mean size of liver (A) and the percentage of studied patients with liver ≥ 5 cm below costal margin (B)

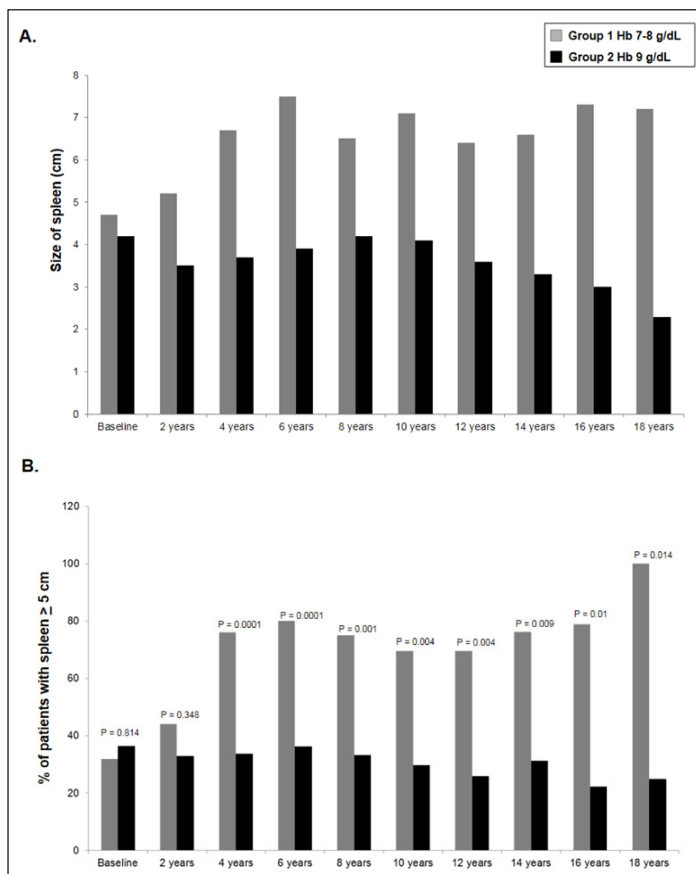


Figure 2 The mean size of spleen (A) and percentage of studied patient with their spleen ≥ 5 cm below costal margin (B)

กันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม [กลุ่มที่ 1: 3.9 (3.0) และ 3.7 (2.9); กลุ่มที่ 2: 3.8 (2.7) และ 3.6 (2.4)] ซึ่งเท่ากับธาตุเหล็ก 2-5 มก.ต่อน้ำหนักแห้งเป็นกรัม แต่ผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของตับปกติ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อตับอักเสบ เอ บี ซี และโรคเอดส์

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดซึ่งมียีนเบต้าธาลัสซีเมียชนิด β^0 thal และยีน severe β^+ thal ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แม้ไม่ได้มีการศึกษา genetic modifier อื่นที่อาจมีผลต่อความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมียนอกจากยีนแอลฟาธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อย และพบยีนแอลฟาธาลัสซีเมียในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เพียง 3 รายเท่านั้น จึงพอจะประมาณการว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมียีนเบต้าธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงไม่แตกต่างกัน ซึ่งยืนยันได้จาก severity score ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ชนิดรุนแรงมากคือสูงกว่า 7.5

ผู้ป่วยและผู้ปกครองจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตนตามสุขลักษณะทั้ง 10 ประการของโรคธาลัสซีเมียตั้งแต่มาพบการตรวจครั้งแรกและเน้นย้ำเมื่อมาพบแพทย์ทุกครั้ง การรู้จักประพฤติดังปฏิบัติตนที่ถูกต้อง สามารถลดข้อแทรกซ้อนจากโรครวมทั้งยาที่จำเป็นต้องได้รับ ส่วนการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอมีความจำกัดเกี่ยวกับการเตรียมเลือด การบริหารจัดการของโรงพยาบาล ในปีแรก ๆ ของการศึกษานี้จึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับเลือดเมื่อมีอาการซีดและเหนื่อย โดยระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับ 7 กรัม/ดล. ซึ่งเป็นเวชปฏิบัติที่พึงลึกในกลุ่มแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จำนวนมากในกรุงเทพฯ และต่างจังหวัด เป็นการดูแลผู้ป่วยที่ไม่เพียงพอและไม่เหมาะสม ซึ่งการศึกษานี้ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอเหล่านี้มาวิเคราะห์เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้าเนื่องจากไขกระดูกบริเวณหน้าและกะโหลกศีรษะที่เป็นกระดูกแบนจะสร้างเม็ดเลือดมากขึ้นรวมทั้งตับและม้ามจะมีขนาดใหญ่ขึ้น แม้ว่าการศึกษานี้จะเพิ่มระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเป็น 8 กรัม/ดล. หลังจากปีที่ 6 ของการให้เลือด ขนาดตับและม้ามยังคงโต จำนวนผู้ป่วยที่มีขนาดตับและม้ามที่เท่ากับหรือมากกว่า 5 ซม. ในกลุ่มที่ 1 มีมากกว่ากลุ่มที่ 2 ที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 กรัม/ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใน พ.ศ. 2557 Thalassaemia International Federation (TIF) แนะนำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดอย่างน้อยเท่ากับ 9.0-10.5 กรัม/ดล.⁹ ดังนั้นควรแยกแยะผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดจากชนิดไม่พึ่งพาเลือดให้ถูกต้อง และควรริเริ่มการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอเมื่อมีข้อบ่งชี้ชัดเจน นอกจากนี้

เริ่มยาขับเหล็กที่เพียงพอและมีประสิทธิภาพเมื่อรับเลือดประมาณ 10-15 ครั้งหรือหนึ่งปี การให้เลือดอย่างเพียงพอให้มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดอย่างน้อยเท่ากับ 9 กรัม/ดล. และการขับเหล็กอย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดมีการเจริญเติบโตสมอายุ ตับม้ามไม่โตเกิน 5 ซม. และมีความสูงสุดท้ายเท่าเทียมคนปกติ รวมทั้งลดข้อแทรกซ้อนของโรคธาลัสซีเมีย เช่น ภาวะลิ้นเลือดอุดตัน

การศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาขับเหล็กหลังได้รับเลือด 1-3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาสองชนิดคือยาเกินชนิด deferiprone ร่วมกับยาชนิด deferoxamine สัปดาห์ละ 2 ครั้งซึ่งมีรายงานประสิทธิผลในการลดระดับ serum ferritin ถึงร้อยละ 76.2 (32/42) หลังการรักษาเป็นเวลา 3 ปี¹⁰ ผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เท่ากับ 2,500-4,000 นาโนกรัม/ดล. เป็นผู้ป่วยที่ต้องสนองต่อการรักษาดีที่สุด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีเท่ากับ 1,000-2,500 นาโนกรัม/ดล. ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วยในการศึกษานี้ที่มีระดับ serum ferritin ก่อนรับยาขับเหล็กเท่ากับ 1,630-1,810 นาโนกรัม/ดล. หลังได้รับยาขับเหล็กเป็นเวลาหลายปี ระดับ serum ferritin ไม่แตกต่างจากระดับก่อนรับยาขับเหล็กเท่าไรนัก แม้ว่าระดับ serum ferritin จะไม่ใช่ตัวชี้บ่งภาวะธาตุเหล็กในร่างกายที่ดี แต่การติดตามระดับ serum ferritin อย่างต่อเนื่อง สามารถบ่งบอกภาวะธาตุเหล็กในร่างกายอย่างคร่าว ๆ ผู้ป่วยที่รายงานเหล่านี้ มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่า 2,500 นาโนกรัม/ดล. และยืนยันจากการตรวจ MRI T2* มีภาวะธาตุเหล็กเกินชนิดรุนแรงน้อย ซึ่งมีผลกระทบต่อผลการเจริญเติบโตของผู้ป่วยไม่มากเท่ากับผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินชนิดรุนแรงมาก¹¹

การปฏิบัติตามสุขบัญญัติเกี่ยวกับอาหาร สารน้ำ การนอน การออกกำลังกาย รวมทั้งกิจวัตรประจำวันมีความสำคัญและจำเป็นต้องเน้นกับผู้ป่วยและผู้ปกครองอย่างสม่ำเสมอ จะช่วยเพิ่มความแข็งแรงให้แก่ผู้ป่วย ลดข้อแทรกซ้อนจากยาต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับ เช่น ยาขับเหล็กชนิดต่าง ๆ ผู้ป่วยที่รายงานเหล่านี้ มีข้อแทรกซ้อนจากการใช้ยาเหล่านี้้อย่างมาก ได้แก่ ปวดข้อ ข้ออักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน การทำงานของตับผิดปกติ รวมถึงจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ^{10,12}

การบริหารจัดการของโรงพยาบาลมีความสำคัญอย่างมากในการเตรียมเม็ดเลือดแดงที่ปลอดภัยและเพียงพอสำหรับการให้เลือดแก่ผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ มีการตรวจโรคติดเชื้อจากการรับเลือดจากผู้บริจาคทั้งการตรวจภูมิคุ้มกันและสารพันธุกรรมอย่างครบครัน รวมทั้งการบริการให้เลือดแก่ผู้ป่วยเด็กนักเรียนวัยเรียนในเวลานอกราชการ วันเสาร์และวันอาทิตย์ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับเลือดอย่างเพียงพอโดยขาดเรียนน้อยที่สุด ไม่เกิน 4 วันต่อปี และ

ขอเน้นในเรื่องการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี เอ และบี มีการตรวจเช็คระดับภูมิคุ้มกันของโรคตับอักเสบบี ว่า anti-HBs อยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้ เท่ากับหรือมากกว่า 10 ล้านยูนิต/มล.¹³ หากมีระดับต่ำกว่า ให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีซ้ำอีกหนึ่งเข็ม แล้วตรวจ anti-HBs อีกหนึ่งเดือนต่อมา หากไม่ถึงระดับป้องกันโรค ต้องฉีดวัคซีนอีกสองเข็มในเวลา 2 และ 6 เดือนต่อมา

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ คัดเลือกผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอและมีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดคงที่ 7 และ 8-9 กรัม/ดล. ตามเกณฑ์คัดเข้าของโครงการวิจัยเท่านั้น และไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการทำงานของต่อมไร้ท่อที่มีผลต่อการเจริญเติบโต เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนการเจริญเติบโต (growth hormone) ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) และภาวะพร่องวิตามินดี รวมทั้งการศึกษา MRI T2* ของหัวใจและตับในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น

กล่าวโดยสรุป การให้เลือดอย่างสม่ำเสมอแก่ผู้ป่วย HbE/βthal ชนิดพึ่งพาเลือดอย่างเพียงพอโดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 กรัม/ดล. และให้ยาขับเหล็กตามข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม ช่วยให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตสมวัย มีความสูงสุดท้ายเท่ากับคนไทยปกติ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้าและขนาดตับและม้ามไม่โตเกิน 5 ซม. จากชายโครง ดังนั้น กุมารแพทย์และแพทย์ทั่วไปที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลทุกระดับในประเทศไทยควรให้การวินิจฉัยผู้ป่วยชนิดพึ่งพาเลือดให้ถูกต้องและให้เลือดอย่างสม่ำเสมอให้มีระดับฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 9 กรัม/ดล. และให้ยาขับเหล็กที่มีประสิทธิภาพตามข้อบ่งชี้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยและผู้ปกครองทุกคนที่เข้าร่วมในการศึกษา และขอขอบคุณแพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้ร่วมดูแลผู้ป่วย

References

1. Tienthavorn V, Pattanapongsthor J, Charoensak S, Sae-Tung R, Charoenkwan P, Sanguansermsri T. Prevalence of thalassemia carriers in Thailand. *J Hematol Transf Med.* 2006;16:307-12.
2. Premawardhana A, De Silver S, Arambepola M, Olivier NF, Vichinsky EP, Merson L, et al. Hemoglobin E-beta-thalassemia: Progress report from the International Study Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:33-9.
3. Fucharoen S, Winichagoon P, Pootrakul P, Piankijagum A, Wasi P. Variable severity of Southeast Asian beta 0-thalassemia/HbE disease. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1988;23:241-8.
4. Winichagoon P, Thonglairoam V, Fucharoen S, Wilairat P, Fukumaki Y, Wasi P. Severity differences in beta-thalassemia/haemoglobin E syndromes: implication of genetic factors. *Br J Haematol.* 1993;83:633-9.
5. Mahachoklertwattana P, Yimsumruay T, Poomthavorn P, Chuansumrit A, Khlairet P. Acute effects of blood transfusion on growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels in children with thalassemia. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:240-5.
6. Viprakasit V. Comprehensive management for thalassemia. *J Hematol Transf Med.* 2013;23:303-20.
7. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. A scoring system for the classification of β-thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol.* 2008;83:482-4.
8. Chapter 5: Iron Overload. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, editors. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia: Thalassemia International Federation. Nicosia, Cyprus (CY): Thalassaemia International Federation; 2000.* p. 21-35.
9. Trompeter S, Cohen A. Blood transfusion. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, eds. *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT).* 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassemia International Federation; 2014. p. 28-41.
10. Songdej D, Sirachainan N, Wongwerawattanakoon P, Sasanakul W, Kadegasem P, Sungkarat W, et al. Combined chelation therapy with daily oral deferiprone and twice-weekly subcutaneous infusion of desferrioxamine in children with β-thalassemia: 3-year experience. *Acta Haematol.* 2015;133:226-36.
11. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol.* 2005;74:93-100.
12. Chuansumrit A, Songdej D, Sirachainan N, Wongwerawattanakoon P, Kadegasem P, Sasanakul W. Safety profile of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusion-induced iron overload: a 1-year experience. *Paediatr Int Child Health* 2016;36:209-13.
13. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-10):1-19.