วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

บทความปริทัศน์
REVIEW ARTICLE

ฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในคนไทยและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ **

สุพรรณ ฟู่เจริญ*, กุลนภา ฟู่เจริญ

บทคัดย่อ

นับจากที่มีการดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียอย่างกว้างขวางในประเทศไทย จำนวนการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในงานประจำวันเพิ่มขึ้นอย่างมาก มีการนำเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูงมาใช้ในการตรวจให้บริการอย่างแพร่หลายทั้งเครื่อง Low pressure liquid chromatography (LPLC), High pressure liquid chromatography (HPLC) และ Capillary electrophoresis เป็นผลให้มีการตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ เพิ่มมากขึ้นในคนไทย ซึ่งส่วนใหญ่มักไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ในงานประจำวัน ทำให้มีการศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ในระดับโมเลกุลอย่างเป็นระบบจนทราบถึงองค์ความรู้พื้นฐานการเกิดโรคและแนวปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ บทความนี้ได้รวบรวมฮีโมโกลบินผิดปกติเฉพาะที่ตรวจพบได้บ่อยที่ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งเป็นศูนย์รับการส่งต่อแห่งหนึ่ง ตัวอย่างจึงถูกส่งมาจากทั่วประเทศ โดยได้จำแนกฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ออกเป็นกลุ่มๆ ตามความถี่ ชนิดของสายโกลบินที่ผิดปกติ และคุณสมบัติของการแยกฮีโมโกลบินในงานประจำวัน เพื่อให้ง่ายต่อการตั้งข้อสังเกตในการทำนายชนิดของฮีโมโกลบินผิดปกติเบื้องต้นและเลือกใช้วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลที่เหมาะสมเพื่อให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายได้ต่อไป

คำสำคัญ: ฮีโมโกลบินผิดปกติ, การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ, การตรวจวินิจฉัยระดับโมเลกุล

ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** ปรับปรุงจากคำบรรยายในการประชุมวิชาการเครือข่ายพยาธิวิทยา ครั้งที่ 6 ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กทม. วันที่ 16 พฤศจิกายน 2552

* ผู้รับผิดชอบบทความ

วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

บทความปริทัศน์
REVIEW ARTICLE

Common abnormal hemoglobins found in Thailand and laboratory diagnostics

Supan Fucharoen*, Goonnapa Fucharoen

Abstract

Since the introduction of the national prevention and control program of thalassemia and hemoglobinopathies throughout Thailand, number of request for hemoglobin analysis have been dramatically increased. Numbers of dedicated hemoglobin analyzers including low pressure liquid chromatography (LPLC), high pressure liquid chromatography (HPLC) and capillary electrophoresis (CE) have been used by many diagnostic laboratories. This has led to the observations of many abnormal hemoglobins in Thailand, most of them could not be accurately diagnosed at routine setting. Further study at the molecular level has provided useful information related to the molecular basis and the development of molecular diagnostics for many of these hemoglobin variants. In this article, common hemoglobin variants encountered at the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Khon Kaen University, one of the referral centers for thalassemia and hemoglobinopathies, were summarized. They were grouped according to the frequencies observed, types of globin gene defects and analytical characteristics observed at routine which are useful for the initial prediction of abnormal hemoglobins and selection of appropriate molecular diagnostics for final diagnosis.

Keywords: Abnormal hemoglobins, Laboratory diagnosis, Molecular diagnostics

Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laborarories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand
* Corresponding author: (e-mail: supan@kku.ac.th)

ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ที่เป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญในลำดับต้นๆของประเทศไทย ร้อยละ 1 ของคนไทยเป็นโรคนี้ และมีอีกประมาณร้อยละ 30-40 มีความผิดปกตินี้แฝงอยู่โดยไม่รู้ตัว ความผิดปกตินี้มีหลายชนิด การศึกษาถึงความผิดปกติ ในระดับโมเลกุลและวินิจฉัยแยกชนิดของโรคเป็นหัวใจสำคัญที่จะนำไปสู่การให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุกรรม การพยากรณ์โรค การดูแลรักษาผู้ป่วย และการควบคุมและป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพ ประเทศไทยได้ดำเนินการควบคุมและป้องกันโรคมาอย่างต่อเนื่อง โดยมีแนวทางการดำเนินงานสำคัญ 2 แนวทาง คือ การรักษาผู้ป่วยที่เป็นอยู่แล้วให้ดีที่สุด กับ การป้องกันการเกิดผู้ป่วยรายใหม่[1] การดำเนินงานในด้านนี้อาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสามระดับ คือ การตรวจคัดกรอง การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน และการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ มีการดำเนินงานอย่างกว้างขวางทั่วประเทศ เป็นผลให้ห้องปฏิบัติการหลายแห่งสามารถพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ การควบคุมคุณภาพผลการตรวจและการพัฒนาระบบส่งต่อเพื่อขอรับบริการการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติได้อย่างเป็นระบบ โดยมีเป้าหมายสำคัญในการดำเนินงาน คือ การตรวจวินิจฉัย α - thalassemia 1, β - thalassemia และ Hb E [2-6] อย่างไรก็ตามการดำเนินการดังกล่าวในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ทั่วประเทศ ประกอบกับมีการนำเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูงมาใช้ในการตรวจให้บริการในงานประจำวันมากขึ้น ได้แก่ เครื่อง Low pressure liquid chromatography (LPLC), High pressure liquid chromatography (HPLC) และ Capillary electrophoresis ซึ่งล้วนเป็นเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติที่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย เป็นผลให้มีการตรวจพบธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่มีความหลากหลายมากขึ้นในคนไทย หลายชนิดไม่เคยมีรายงานมาก่อนในคนไทย จึงไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ การศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ในระดับโมเลกุลให้ทราบถึงองค์ความรู้พื้นฐานการเกิดโรคและพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ง่ายต่อการปฏิบัติและสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดได้ จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อการดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

นับจากการค้นพบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดแรก คือ Hb S ที่ทำให้เกิดโรค sickle cell anemia ในปี ค.ศ. 1949 มีการค้นพบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ เพิ่มขึ้นอีกมากมาย มีการตั้งชื่อฮีโมโกลบินผิดปกติเรียงตามลำดับตัวอักษร เช่น Hb C, Hb D, Hb E, Hb G และ Hb J หรือตั้งตามชื่อของเมืองที่พบผู้ป่วยครั้งแรก เช่น Hb Constant Spring (เมือง Constant Spring ในประเทศจาไมก้า), Hb Pakse′ (ประเทศลาว), Hb Beijing (ประเทศจีน), Hb Tak (ประเทศไทย) หรือ Hb Khon Kaen (ประเทศไทย) เป็นต้น ปัจจุบันมีรายงานการตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติมากกว่า 850 ชนิด [7, 8] แยกเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติของสายโกลบินชนิดต่างๆทั้งชนิด γ-globin, δ-globin, β-globin และ α-globin แต่ที่พบได้บ่อย คือ ชนิดที่เกิดจากความผิดปกติของสาย β-globin และ α-globin เนื่องจากมีปริมาณการตรวจพบในเลือดมากกว่า ส่วนชนิดที่เกิดจากสาย γ-globin จะตรวจพบได้เฉพาะในระยะทารกในครรภ์หรือแรกคลอดเท่านั้น เนื่องจากเป็นระยะที่ยังมีการแสดงออกของ γ-globin gene และทำให้เกิดความผิดปกติต่อ Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) เมื่อเติบโตขึ้นมีการแสดงออกของยีนน้อยลง ฮีโมโกลบินผิดปกตินี้จะหายไป เนื่องจากสาย γ-globin ถูกทดแทนด้วยสาย β-globin ปกติ และ Hb F ถูกแทนที่ด้วย Hb A ($\alpha_2\beta_2$) ทำให้ตรวจไม่พบฮีโมโกลบินผิดปกติอีกต่อไป ส่วนความผิดปกติบนสาย δ-globin นั้น ทำให้เกิดความผิดปกติต่อ Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$) ซึ่งมีปริมาณน้อยในเลือดอยู่แล้ว (2-3 %) จึงมักถูกมองข้ามและไม่ให้ความสำคัญ จึงมีรายงานการตรวจพบน้อยกว่า α และ β-globin variants[9] ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการสังเคราะห์ฮีโมโกลบินในแต่ละระยะของการเจริญเติบโต มีความสำคัญต่อการให้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าฮีโมโกลบินผิดปกติที่ตรวจพบในผู้ป่วย จะเกิดจากความผิดปกติของ globin gene ใด เช่น หากพบฮีโมโกลบินผิดปกติเพียงชนิดเดียวในผู้ใหญ่และมีปริมาณค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 50 ของฮีโมโกลบินทั้งหมดในเลือด มักหมายถึงความผิดปกติที่เกิดจากสาย β-globin และอาจส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ทั้งนี้เนื่องจากคนปกติมี β-globin gene เพียง 2 ยีน ส่วนความผิดปกติของสาย α-globin นั้น มักพบได้เพียงประมาณร้อยละ 25 ของฮีโมโกลบินทั้งหมดในเลือด และส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่น้อยกว่าความผิดปกติของสาย β-globin เนื่องจากในคนปกติ จะมียีน α-globin

รวมทั้งสิ้น 4 ยีน คือ α2 และ α1 globin gene อย่างละ 2 ชุด และเนื่องจากยีน α2 globin แสดงออกได้มากกว่ายีน α1 globin ปริมาณฮีโมโกลบินผิดปกติที่เกิดจากความผิดปกติของยีน α2 globin จึงพบได้มากกว่าความผิดปกติที่เกิดจากยีน α1 globin ความรู้พื้นฐานเหล่านี้จะช่วยให้การศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติในระดับโมเลกุลต่อไปทำได้ง่ายและตรงเป้ามากขึ้น

นอกจากจะจำแนกฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ตามชนิดของสายโกลบินที่ผิดปกติเป็น α-, β-, γ- หรือ δ-globin chain variant แล้ว อาจจำแนกชนิดตามลักษณะการก่อให้เกิดโรคได้เป็นกลุ่มๆ ดังนี้ [10]

1. กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติที่ก่อปัญหาสุขภาพที่สำคัญ เช่น Hb S ในกลุ่มประชากรแอฟริกา และ Hb E ในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
2. กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบได้น้อยกว่ากลุ่มแรกและไม่ก่อให้เกิดโรคโดยตัวเอง แต่เมื่อพบร่วมกับธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื่น อาจก่อให้เกิดโรคได้ เช่น Hb C, Hb O-Arab, Hb D-Punjab เป็นต้น
3. กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติที่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางโลหิตวิทยาต่างๆ เช่น chronic hemolytic anemia, high oxygen affinity ที่นำไปสู่ภาวะ polycytemia เช่น Hb Tak หรือ low oxygen affinity ที่นำไปสู่ภาวะ cyanosis เช่น Hb M
4. กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติที่ไม่แสดงอาการและเป็น polymorphism ที่ตรวจพบได้ในประชากร ทั่วไป เช่น Hb Pyrgos, Hb Hope, Hb Hekinan เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีการจำแนกฮีโมโกลบินผิดปกติออกเป็นกลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติที่เป็นธาลัสซีเมีย (thalassemic hemoglobinopathy) [11] กล่าวคือ นอกจากสังเคราะห์เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติออกมาแล้ว ปริมาณที่สังเคราะห์ยังน้อยกว่าปกติเหมือนกับที่พบในธาลัสซีเมีย ในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยในคนไทย ได้แก่ Hb E, Hb Malay, Hb Constant Spring, Hb Pakse', Hb Q-Thailand และ Hb Quang Sze เป็นต้น อีกกลุ่มหนึ่งเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่ไม่ได้เป็นธาลัสซีเมีย กลุ่มนี้มีหลายชนิดที่พบในคนไทย เช่น Hb Hope, Hb Korle-Bu, Hb Pyrgos และ Hb Hekinan เป็นต้น การที่มีฮีโมโกลบินผิดปกติหลายชนิด และมีทั้งที่ก่อให้เกิดและไม่ก่อให้เกิดอาการทางคลินิก การวินิจฉัยแยกชนิดของฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ จึงมีความสำคัญต่อการให้ การดูแลรักษาและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วย

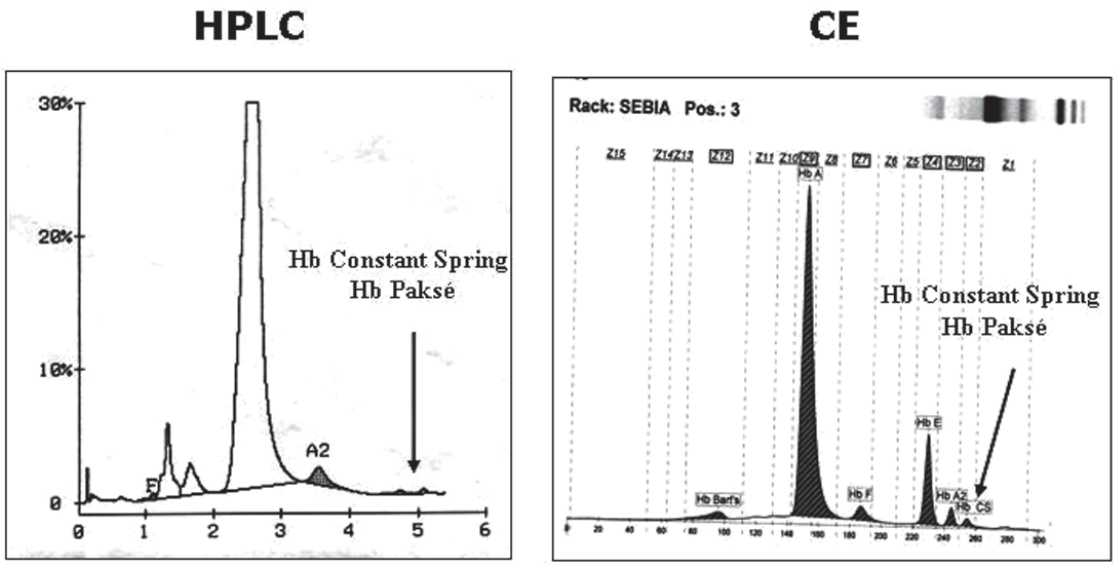
สำหรับประเทศไทยมีรายงานการตรวจฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆรวมมากกว่า 30 ชนิด ดังแสดงใน **ตารางที่ 1** [12] การวินิจฉัยฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้อาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายอย่างร่วมกัน ตลอดจนผลการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เพื่อให้เห็นภาพแนวทางการดำเนินงานเกี่ยวกับฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ และอธิบายผลการตรวจพบความผิดปกติทางโลหิตวิทยา ตลอดจนแนวทางการพัฒนาเทคนิคการตรวจวินิจฉัยที่แน่นอนที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ จะขอเลือกยกตัวอย่างฮีโมโกลบินผิดปกติบางชนิดเฉพาะที่ตรวจพบได้บ่อยในห้องปฏิบัติการของผู้เขียนและแยกอธิบายเป็นกลุ่มๆ พอสังเขป ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 ฮีโมโกลบินผิดปกติบางชนิดที่มีรายงานตรวจพบในคนไทย (ดัดแปลงและเพิ่มเติมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12)

Hemoglobnin	Mutation	Base Change	Phenotype
Hb Anantharaj (Hb J Wuming)	α1 l Lys - Gln	AAG - CAG	Normal
Hb Siam (Hb Ottawa)	α15 Gly - Arg	GGT - CGT	Normal
Hb Hekinan	α27 Glu - Asp	GAG - GAT	Normal
Hb Queens (Hb Ogi)	α34 Leu - Arg	CTG - CGG	Normal
Hb Thailand	α56 Lys - Thr	AAG - ACG	Normal
Hb J Buda	α61 Lys - Asn	AAG - AAC	Normal
Hb Q Thailand	α74 Asp - His	GAC - CAC	α-thalassemia
Hb Suan Dok	α109 Leu - Arg	CTG - CGG	α-thalassemia
Hb Quong Sze	α125 Leu - Pro	CTG - CCG	α-thalassemia
Hb Pak Num Po	α131/132 insertion	+ T	α-thalassemia
Hb Constant Spring	αC.t. elongation	TAA - CAA	α-thalassemia
Hb Pakse'	αC.t. elongation	TAA - TAT	α-thalassemia
Hb C	β6 Glu - Lys	GAG - AAG	Target cells
Hb S	β6 Glu - Val	GAG - GTG	Sickle cell anemia
Hb G-Makassar	β6 Glu - Ala	GAG - GCG	Normal
Hb Siriraj	β7 Glu - Lys	GAG - AAG	Normal
Hb Malay	β19 Asn - Ser	AAC - AGC	β-thalassemia
Hb G Coushatta	β22 Glu - Ala	GAA - GCA	Normal
Hb E	β26 Glu - Lys	GAG - AAG	β-thalassemia
Hb J Bangkok	β56 Gly - Asp	GGC - GAC	Normal
Hb Korle-Bu	β73 Asp - Asn	GAT - AAT	Normal
Hb Pyrgos	β83 Gly - Asp	GGC - GAC	Normal
Hb New York	β113 Val - Glu	GTG - GAG	Normal
Hb D Punjab	β121 Glu - Gln	GAA - CAA	Normal
Hb Khon Kaen	β123-125 (-8 bp)	- ACCCCACC	β-thalassemia
Hb Dhonburi	β126 Val - Gly	GTG - GGG	β-thalassemia
Hb Cook	β132 Lys - Thr	AAA - ACA	Unstable
Hb Hope	β136 Gly - Asp	GGT - GAT	Normal
Hb Kodaira II	β146 His - Gln	CAC - CAG	Inc. O_2 affinity / polycytemia
Hb Tak	βC.t. elongation	+ AC	Inc. O_2 affinity / polycytemia
Hb Lepore Washington - Boston	δ87-β116 fusion	Deletion	δβ-thalassemia
Hb Lepore-Hollandia	δ22-β50 fusion	Deletion	δβ-thalassemia

1. Hb Constant Spring และ Hb Pakse'

แต่เดิม Hb Constannt Spring เป็นที่รู้จักกันดีในคนไทย เนื่องจากเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของ α-thalassemia เกิดจากความผิดปกติที่ตำแหน่ง termination codon ของยีน α2 - globin (TAA - CAA) เป็นผลให้มีการสังเคราะห์สาย α - globin ที่ยาวผิดปกติและประกอบด้วยกรดอะมิโนถึง 172 ตัว จึงไม่เสถียรและพบได้น้อยในเลือดต่อมามีการค้นพบมิวเตชั่น ณ ตำแหน่งเดียวกันอีกชนิดหนึ่ง คือ α2 - globin (TAA - TAT) แล้วทำให้เกิดการสังเคราะห์สายโกลบินที่ยาวผิดปกติเช่นเดียวกันแต่เรียกชื่อว่า Hb Pakse' เนื่องจากค้นพบครั้งแรกในคนลาว แต่ต่อมาพบว่าพบได้บ่อยทั้งในคนไทยและกัมพูชาด้วย และไม่สามารถแยกออกจาก Hb Constant Spring ได้โดยการตรวจเลือด ดังแสดงใน**รูปที่ 1** ต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอเท่านั้น [13, 14] จากการศึกษาลักษณะดีเอ็นเอโพลีมอร์ฟิสมที่สัมพันธ์กับยีนฮีโมโกลบินผิดปกติทั้งสองชนิดนี้ในคนไทย ลาว และกัมพูชา ทำให้พบว่า Hb Constant Spring มีหลายแหล่งกำเนิดในประชากรกลุ่มนี้ ส่วน Hb Paks' พบเป็นแหล่งกำเนิดเดียวกันทั้งหมด จึงมีความซุกน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ Hb Constant Spring [15] พาหะฮีโมโกลบินผิดปกติทั้งสองชนิดนี้ไม่แสดงอาการใดๆ แต่หากพบร่วมกับ α - thalassemia 1 จะทำให้เกิดโรค Hb H, EABart' s และ EFBart' s ที่มีอาการรุนแรงและมีค่าทางโลหิตวิทยาได้คล้ายคลึงกัน [16] จึงจัดเป็น non deletional α - thalassemia 2 ชนิดหนึ่งและมีความสำคัญการตรวจพบแถบของฮีโมโกลบินผิดปกติทั้งสองชนิดนี้เมื่อทำ Hb typing จึงจำเป็นต้องรายงานทุกครั้ง แต่เนื่องจากการตรวจ Hb typing ในงานประจำวันโดยวิธี HPLC, LPLC หรือ Capillary eletrophoresis ไม่สามารถแยก Hb Constant Spring และ Hb Pakse' ออกจากกันได้ เมื่อตรวจพบจึงแนะนำให้รายงานเป็น Hb Constant Spring ไปก่อน เนื่องจากพบได้บ่อยกว่า Hb Pakse' อย่างไรก็ตามทั้งสองชนิดอาจตรวจไม่พบในเลือดก็ได้เนื่องจากมีปริมาณน้อย โดยเฉพาะถ้าเป็นเลือดเก่า

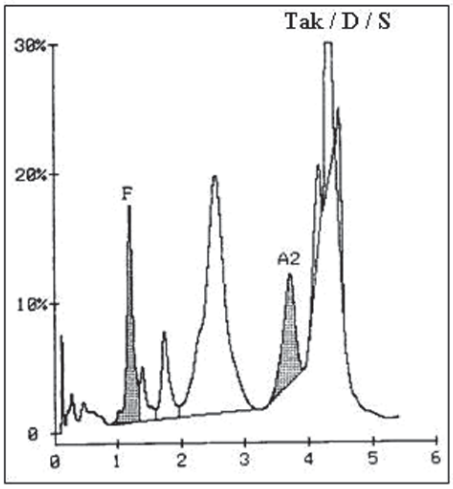


รูปที่ 1 ลักษณะของ Hb Constant Spring และ Hb Paksé เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC และ Capillary electrophoresis (CE)

2. กลุ่ม β - chain variant ที่คล้าย Hb S (Hb D-Punjab, Hb Tak & Hb Korle-Bu)

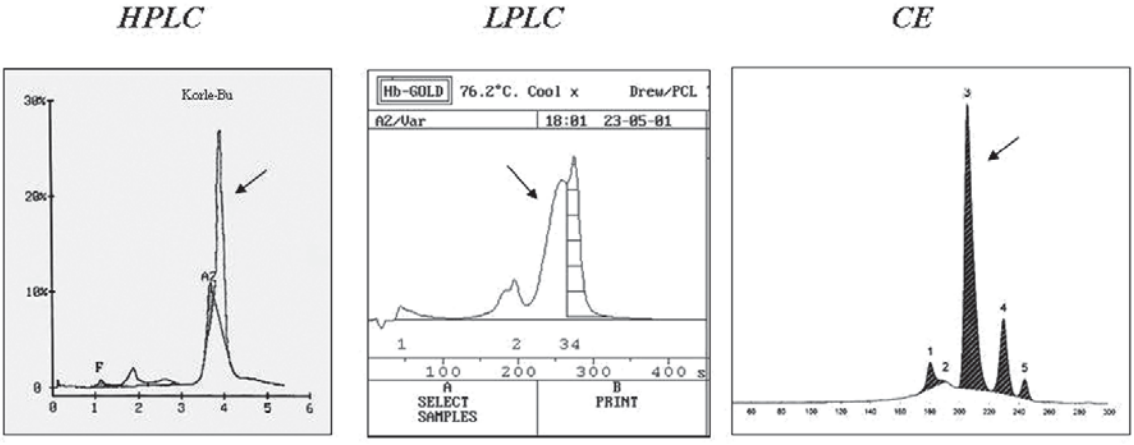
ฮีโมโกลบินผิดปกติในกลุ่มนี้ได้แก่ Hb S, Hb Tak และ Hb D-Punjab ซึ่งเป็น β-chain variant ทั้งหมด เกิดจากความผิดปกติที่แตกต่างกัน คือ Hb S [β6Glu-Val], Hb D-Punjab [β121Glu-Gln], Hb Tak [β147Term-thr] แต่ที่นำมารวมไว้ในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากมีลักษณะผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการคล้ายกันมาก ทั้งสามชนิดหากตรวจด้วยเครื่อง LPLC อาจถูกแยกออกมาที่ตำแหน่ง S-window หรือ A2 window ก็ได้ ส่วนใน HPLC ก็มี retention time ใกล้กันมาก (ประมาณ 4.16-4.18 นาที) จึงแยกไม่ออก **(รูปที่ 2)** โดยมี abnormal peak เพียง

1 peak เนื่องจากเป็น β-chain variant ทั้งสามชนิด พบปริมาณฮีโมโกลบินผิดปกติอยู่ระหว่างร้อยละ 35 - 45 และมีผลการตรวจทางโลหิตวิทยาอื่นๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ หากต้องการวินิจฉัยแยกชนิด อาจทำการตรวจเบื้องต้นด้วยวิธี sickling test ถ้ามี fresh specimen ซึ่งใช้ตรวจหา Hb S หากได้ผลลบจึงตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอต่อไป อาจตรวจหา Hb S และ Hb D-Punjab mutations ด้วยเทคนิค PCR-RFLP โดยใช้เอนไซม์ Mst II [17] และ EcoR I [18] ตามลำดับ แต่ในห้องปฏิบัติการของผู้เขียนใช้เทคนิค multiplex allele specific PCR ในการตรวจจำแนกฮีโมโกลบินผิดปกติทั้งสามชนิดนี้ออกจากกันในงานประจำวัน [19] ซึ่งทำได้ง่ายกว่า จากการศึกษาพบว่าในคนไทยทั่วไปพบเป็น Hb Tak และ Hb D-Punjab ได้บ่อยกว่า Hb S ซึ่งมักตรวจพบในผู้ป่วยชาวต่างประเทศที่มารับการตรวจรักษาในประเทศไทย



รูปที่ 2 ลักษณะของ Hb S, Hb D-Punjab และ Hb Tak เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC [19]

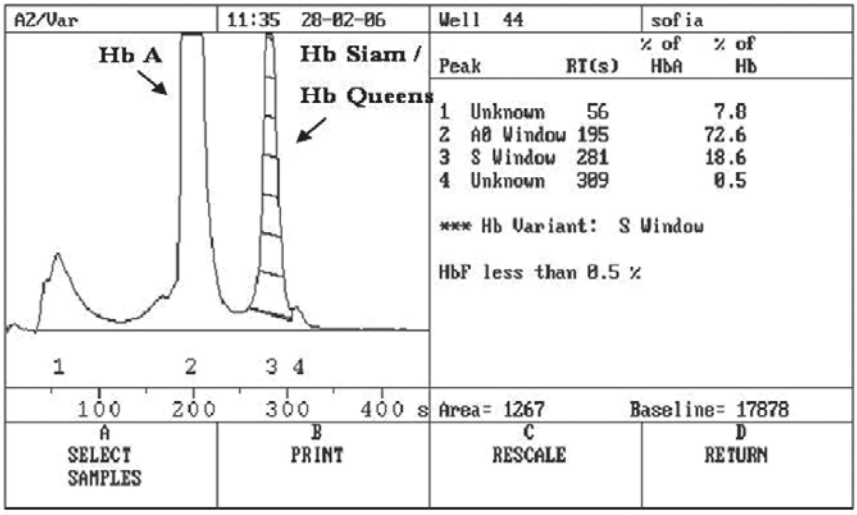
ส่วน Hb Korle-Bu [β73Asp-Asn] เป็น β-chain variant อีกชนิดหนึ่งที่พบได้ไม่บ่อยเท่ากลุ่มแรก มีรายงานพบครั้งแรกในแถบแอฟริกา แต่มีรายงานตรวจพบในคนไทยจากจังหวัดนครสวรรค์และสุพรรณบุรี โดยพบร่วมกับพาหะ Hb E, α-thalassemia 2 และ α-thalassemia 1 ฮีโมโกลบินชนิดนี้แยกได้ไม่ชัดเจนจาก Hb A_2 และ Hb E เมื่อใช้เทคนิค LPLC หรือ HPLC คล้ายกับกลุ่ม Hb S, Hb D-Punjab และ Hb Tak แต่พบว่าเมื่อใช้เทคนิค Capillary electrophoresis สามารถแยก Hb Korle-Bu, Hb E และ Hb A_2 ออกจากกันได้อย่างชัดเจน **(รูปที่ 3)** อย่างไรก็ตามยังต้องการการตรวจยืนยันด้วยวิธี allele specific PCR เช่นกัน[20,21] ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดนี้ในระยะหลังเริ่มตรวจพบ ได้บ่อยขึ้น



รูปที่ 3 ลักษณะของ Hb Korle-Bu ในผู้ที่เป็นพาหะ Hb E ร่วมกับ Hb Korle-Bu เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC, LPLC และ Capillary electrophoresis (CE) ลูกศรชี้แสดงตำแหน่งของ Hb Korle-Bu [20,21]

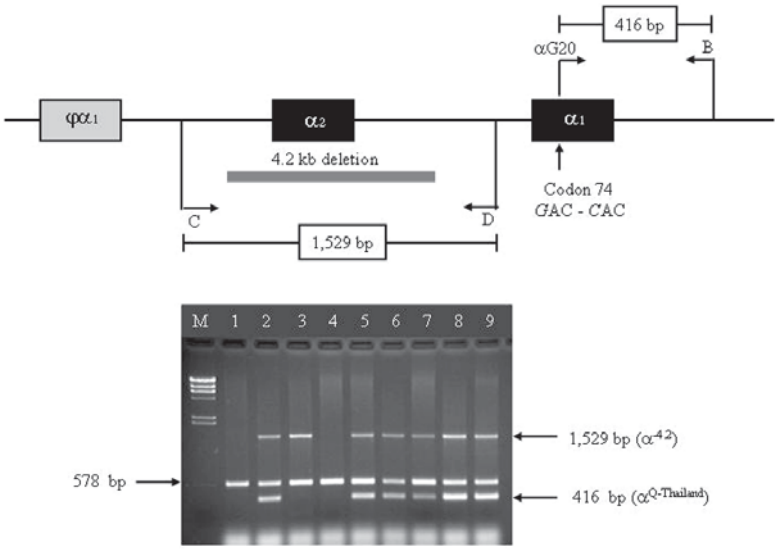
3. กลุ่ม α - chain variant ที่คล้าย Hb S (Hb Siam, Hb Queens & Hb Q-Thailand)

ตัวอย่างของฮีโมโกลบินผิดปกติในกลุ่มนี้ที่เป็น α-chain variant ประกอบด้วย Hb Siam [α15(A13) Gly-Arg] และ Hb Queens [α34(B15)Leu-Arg] ซึ่งมีมิวเตชั่นอยู่บน α1-globin gene ทั้งคู่ จึงพบปริมาณ Hb variant ได้ในช่วงประมาณร้อยละ 15 - 20 เท่านั้น มีลักษณะของ peak ถูกแยกออกมาในตำแหน่งเดียวกันกับ Hb S, Hb D-Punjab, Hb Tak และ Hb Korle-Bu แต่มีปริมาณน้อยกว่า **(รูปที่ 4)** ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น α-chain variant ฮีโมโกลบินผิดปกติทั้งสองชนิดนี้ตรวจพบได้ไม่บ่อยเหมือนกลุ่มที่ 2 แต่เมื่อตรวจพบแล้วจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกออกจากกลุ่มที่ 2 ซึ่งต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยวิธี multiplex allele specific PCR เช่นกัน [22]

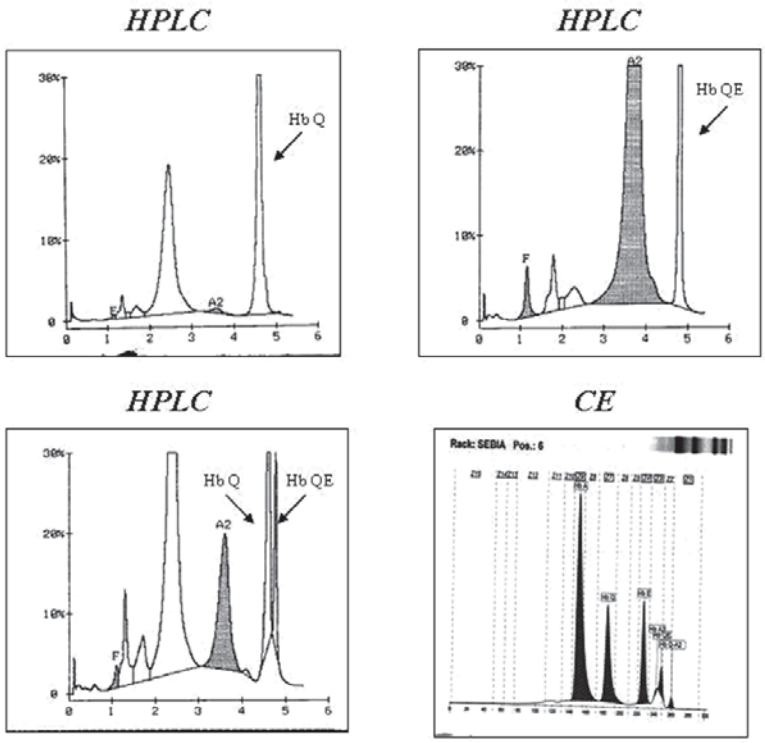


รูปที่ 4 ตำแหน่งของ Hb Siam และ Hb Queens ในผู้ที่เป็นพาหะเมื่อแยกด้วยวิธี LPLC ซึ่งถูกแยกออกมาที่ตำแหน่งของ Hb S (S window) และซ้อนทับกัน Hb A_2 ทำให้วัดปริมาณ Hb A_2 ที่ถูกต้องไม่ได้ [22]

สำหรับ Hb Q-Thailand [α74(EF3)Asp-His] จัดเป็น α – thalassemia ชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยในคนไทย เกิดจากความผิดปกติของยีน α1-globin ที่ตำแหน่ง codon 74 Asp-His ซึ่งความผิดปกตินี้จะเชื่อมต่อกับ α - thalassemia 2 ชนิด 4.2 kb deletion บนโครโมโซมข้างเดียวกันเสมอ ผู้ที่เป็นพาหะ Hb Q-Thailand ทุกคนจึงเป็นพาหะ α-thalassemia 2 ชนิด 4.2 kb deletion ด้วย เมื่อพบร่วมกับ α-thalassemia 1 จึงทำให้เกิดโรค Hb H ได้ แต่เรียกชื่อว่า Hb QH-disease สำหรับโฮโมไซโกทของ Hb Q-Thailand พบไม่บ่อยและไม่ทำให้เกิด Hb H diseaese ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดนี้ถูกแยกออกมาที่ตำแหน่งเดียวกับ Hb Siam และ Hb Queens ที่กล่าวถึงข้างต้น ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยแยกได้โดยง่าย เว้นแต่จะใช้วิธีตรวจดีเอ็นเอด้วยเท่านั้น ซึ่งนอกจากจะต้องตรวจพบมิวเตชั่นที่ codon 74 แล้ว ยังต้องตรวจพบ α-thalassemia 2 ชนิด 4.2 kb deletion ด้วย จึงจะถือว่าตรวจได้ถูกต้อง ในห้องปฏิบัติการของผู้เขียนใช้วิธี multiplex allele specific PCR ตรวจหาความผิดปกติทั้งสองอย่างนี้พร้อมกัน **(รูปที่ 5)** เนื่องจาก Hb Q-Thailand เป็นความผิดปกติของสาย α-globin ที่พบได้บ่อยในคนไทยซึ่งมีความชุกของ Hb E สูงด้วย จึงมักพบผู้ที่เป็นพาหะของ Hb Q-Thailand ร่วมกับ Hb E ได้ ทำให้ตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติได้หลายชนิด ประกอบด้วย Hb A ($\alpha^A_2\beta^A_2$), Hb E ($\alpha^A_2\beta^E_2$), Hb Q-Thailand ($\alpha^{QT}_2\beta^A_2$) และ Hb QE ($\alpha^{QT}_2\beta^E_2$) เมื่อตรวจด้วยวิธี HPLC หรือ LPLC และมักพบ Hb A_2 ($\alpha^A_2\delta_2$) และ Hb QA_2 ($\alpha^{QT}_2\delta_2$) เพิ่มเติมเมื่อตรวจด้วยวิธี Capillary electrophoresis จึงสร้างความสับสนในการวินิจฉัยได้ง่าย ดังแสดงใน **รูปที่ 6** นอกจากจะตรวจพบในคนไทยแล้ว ยังมีรายงานตรวจพบ Hb Q-Thailand ในชาวจีนและชาวสิงคโปร์เชื้อสายจีนด้วย แต่ไม่พบในประชากรกลุ่มอื่น จึงเชื่อว่าน่าจะมีต้นกำเนิดจากคนเอเชีย จากการศึกษา α-globin gene haplotype ของยีน Hb Q-Thailand ในคนไทย พบว่ามีแหล่งกำเนิดเดียวกันทั้งสิ้น [23, 24]



รูปที่ 5 การตรวจหา Hb Q-Thailand mutation และ α - thalassemia 2 (4.2 kb deletion) โดยวิธี multiplex allele specific PCR ตัวอย่างรายที่ 2 และ 5-9 เป็นตัวอย่างที่ให้ผลบวกต่อการตรวจ ส่วนรายที่ 3 เป็นพาหะของ α-thalassemia 2 (4.2 kb) เพียงอย่างเดียว ไม่ได้เป็นหาหะของ Hb Q - Thailand รายที่ 1 และ 4 เป็นคนปกติ[23]



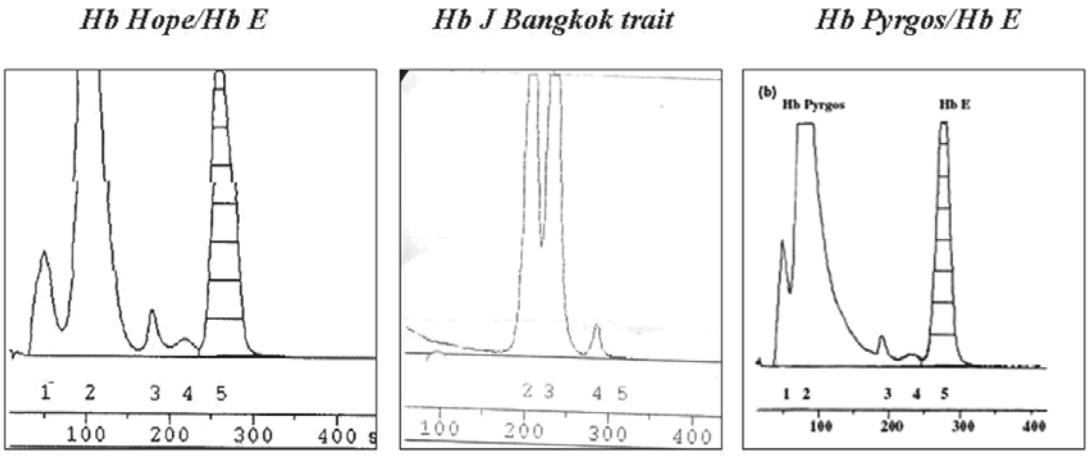
รูปที่ 6 ตำแหน่งของ Hb Q-Thailand และ Hb QE ในผู้ที่เป็นพาหะของ Hb Q-Thailand ร่วมกับ Hb E เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC และ Capillary electrophoresis (CE)[23.24]

4. กลุ่ม β-chain variant อื่นๆ (Hb C, Hb Pyrgos, Hb Hope และ Hb J Bangkok)

ฮีโมโกลบินผิดปกติในกลุ่มนี้ ที่พบได้บ่อยในคนไทย กลุ่มนี้ไม่ก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่รุนแรงแต่อย่างใดและมีปริมาณฮีโมโกลบินผิดปกติที่สังเคราะห์สูงในระดับเทียบเท่า Hb A แต่อาจทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการได้ ประกอบด้วย Hb C [β6 Glu-Lys], Hb Pyrgos [β83(EF7) Gly-Asp], Hb J Bangkok [β56 (D7)

Gly-Asp] และ Hb Hope [β136 (H14) Gly-Asp] สำหรับ Hb C นั้น แต่เดิมเชื่อว่าตรวจพบเฉพาะในกลุ่มคนเชื้อสายแอฟริกัน ไม่มีรายงานการตรวจพบในคนไทย เนื่องจากการตรวจ Hb typing ขณะนั้นส่วนใหญ่ใช้วิธี alkaline electrophoresis ซึ่งไม่สามารถแยก Hb C ออกจาก Hb E ได้ จึงถูกรายงานเป็น Hb E ทั้งหมดแต่มีปริมาณสูงกว่าผู้ที่เป็นพาหะ Hb E ทั่วไปอย่างชัดเจนและให้ผลลบต่อการตรวจกรองด้วย DCIP และต้องใช้เทคนิคการตรวจดีเอ็นเอช่วยวินิจฉัยแยก [25] ต่อมามีการใช้เทคนิค HPLC, LPLC หรือ Capillary electrophoresis ในการทำ Hb typing ซึ่งสามารถแยก Hb C ออกจาก Hb E ได้อย่างชัดเจน จึงมีการตรวจพบ Hb C มากขึ้นและพบว่ามีความชุกสูงพอสมควรในคนไทย โดยเฉพาะในภาคใต้ ในทางปฏิบัติไม่จำเป็นต้องตรวจดีเอ็นเอเพื่อยืนยันซ้ำ เว้นแต่ในรายที่มีความผิดปกติอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ในรายที่เป็นโฮโมไซโกท หรือ พบร่วมกับ Hb S หรือ Hb Korle-Bu เป็นต้น เพราะทำให้เกิด microcytic anemia และเกิด Hb crystal formation ของ Hb C ในเม็ดเลือดแดงมากขึ้นและก่อปัญหาทางคลินิกได้ [26]

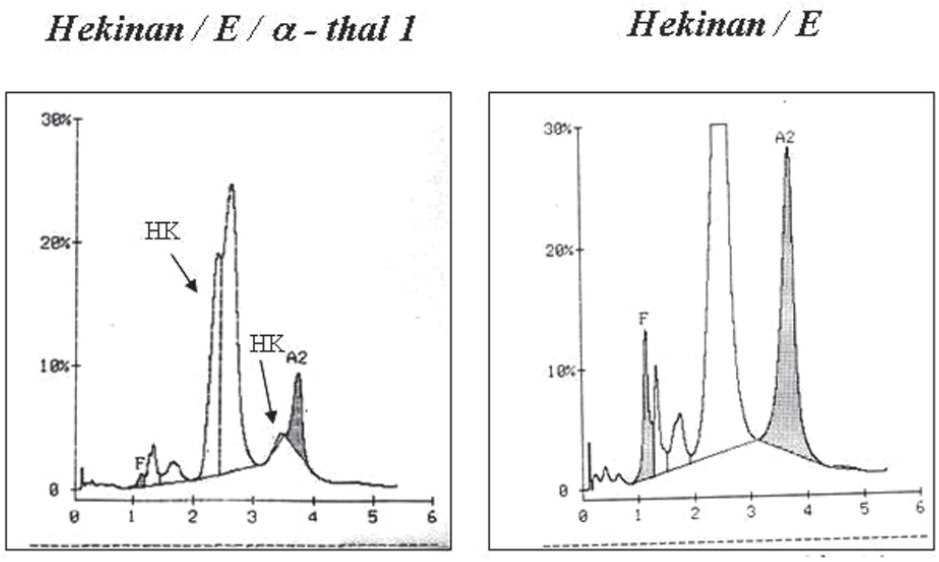
สำหรับ Hb Pyrgos, Hb Hope และ Hb J Bangkok **(รูปที่ 7)** เป็น nonpathological β-chain variant ทั้งหมด มีลักษณะการแยกด้วย HPLC และ LPLC คล้ายกัน และแยกออกจาก Hb A และ Hb E ชัดเจน จึงถูกตรวจพบได้ง่าย ในส่วนของ Hb J Bangkok มีลักษณะ peak ที่ต่างจากฮีโมโกลบินผิดปกติอีกสองชนิดชัดเจน เนื่องจากจะปรากฏเป็นลักษณะ 2 peak ซ้อนกันกับ Hb A และใช้เป็นข้อมูลสำหรับการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยที่แน่นอนต้องการการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยเทคนิค allele specific PCR [27-29]



รูปที่ 7 ตำแหน่งของ Hb Hope, Hb J Bangkok และ Hb Pyrgos เมื่อแยกด้วยวิธี LPLC [29]

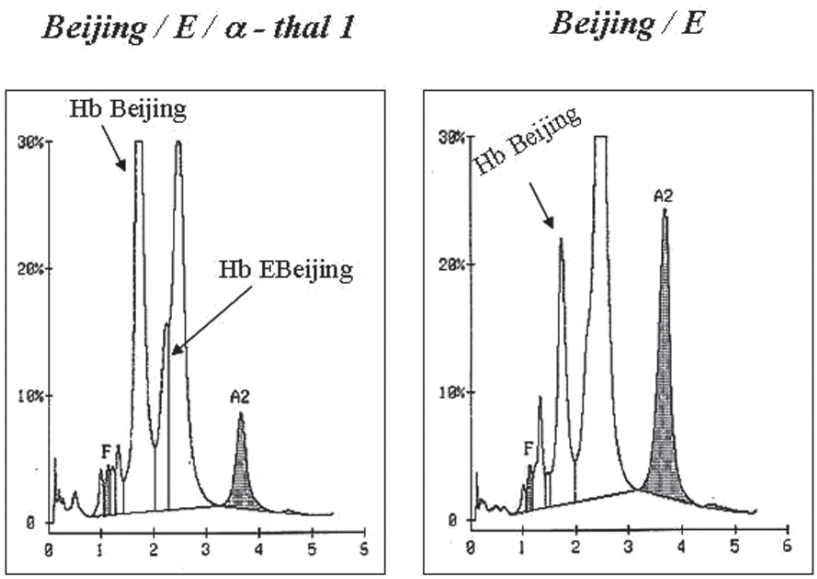
5. กลุ่ม α-chain variant อื่นๆ (Hb Hekinan & Hb Beijing)

ในกลุ่มนี้ที่นำมายกตัวอย่าง 2 ชนิด คือ Hb Hekinan [α27(B8) Glu-Asp] และ Hb Beijing [α16(A14) Lys-Asn] เนื่องจากเป็นสองชนิดที่ตรวจพบร่วมกับฮีโมโกลบินผิดปกติหรือธาลัสซีเมียชนิดอื่นในคนไทย Hb Hekinan เป็น nonpathological α-variant ที่พบบ่อยในกลุ่มคนญี่ปุ่นและจีน การพบร่วมกับ Hb E และ α - thalassemia 1 หรือ α-thalassemia 2 ในคนไทยจึงน่าสนใจ [30, 31] เนื่องจากเป็น α-globin chain variant เมื่อพบร่วมกับผู้ที่เป็นพาหะ Hb E จึงพบ abnormal peak 2 ตำแหน่งได้ คือ abnormal Hb A ($\alpha^{HK}_2\beta^A_2$) และ abnormal Hb E ($\alpha^{HK}_2\beta^E_2$) ซึ่งแยกออกจาก Hb A และ Hb E ได้ชัดเจนเมื่อมีปริมาณมากพอ แต่เนื่องจาก Hb Hekinan เกิดจากมิวเตชั่นบนยีน α1-globin ปริมาณที่สังเคราะห์ได้จึงน้อยกว่าฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื่นที่เกิดจากมิวเตชั่นบนยีน α2-globin จึงอาจถูกวินิจฉัยพลาดได้ซึ่งพบได้บ่อยในงานประจำวัน แต่หากพบร่วมกับภาวะ α-thalassemia อย่างอื่นด้วยและมี α-globin chain ปกติน้อยลง จะช่วยให้แยกออกจากกันได้ง่ายขึ้น **(รูปที่ 8)** การตรวจวินิจฉัยที่แน่นอนต้องการการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยเทคนิค PCR-RFLP ของยีน α1-globin [30]



รูปที่ 8 ตำแหน่งของ Hb Hekinan (HK) ที่พบร่วมกับ Hb E และ α - thalassemia 1 เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC การมี α - thalassemia 1 ร่วมด้วยทำให้ Hb Hekinan ถูกแยกจาก Hb A และ Hb A_2 ได้ชัดเจนขึ้น[30]

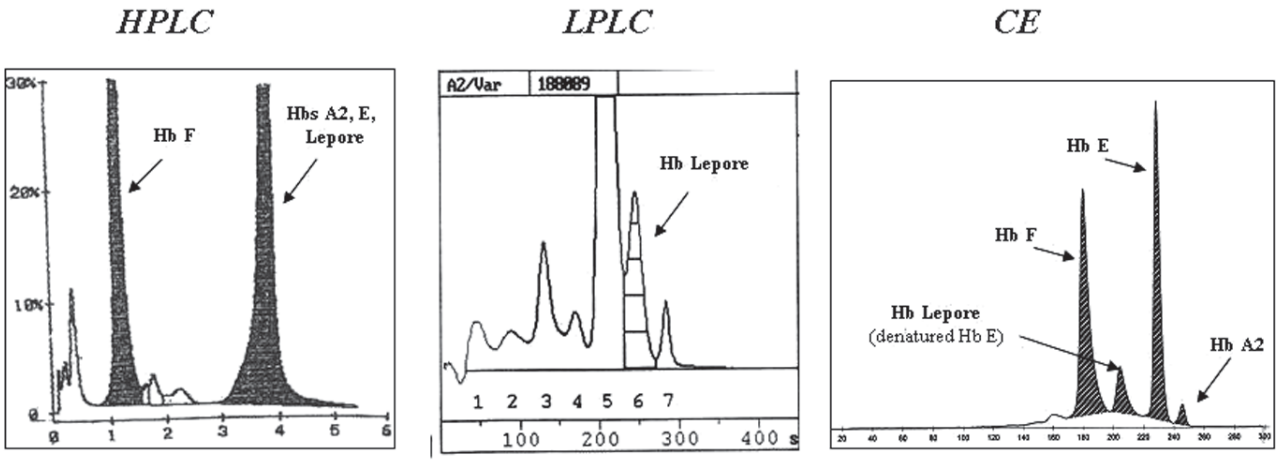
สำหรับ Hb Beijing พบครั้งแรกในประเทศจีน และพบได้ไม่บ่อยนัก ที่มีรายงานตรวจพบในประเทศไทย เป็นการตรวจพบในคนไทยจากภาคเหนือ โดยพบร่วมกับ Hb E และ α-thalassemia 1 ผู้ป่วยมีภาวะซีดและมีลักษณะของ thalassemia intermedia ที่ต้องรับการรักษา [32] ดังนั้นแม้จะพบได้ไม่บ่อย แต่มีความสำคัญ และเนื่องจากเป็น α-chain variant เช่นเดียวกับ Hb Hekinan ที่พบร่วมกับ Hb E จึงพบ abnormal peak 2 ชนิด คือ Hb Beijing ($\alpha^{BJ}_2\beta^{A}_2$) และ Hb E-Beijing ($\alpha^{BJ}_2\beta^{E}_2$) **(รูปที่ 9)**



รูปที่ 9 ตำแหน่งของ Hb Beijing และ Hb EBeijing เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC การมี α - thalassemia 1 ร่วมด้วยทำให้ Hb EBeijing ถูกแยกจาก Hb A ได้ชัดเจนขึ้น[32]

6. กลุ่ม Hb Lepore variants

Hb Lepore เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่จัดเป็น δβ - thalassemia ชนิดหนึ่ง เกิดจากการขาดหายไปของดีเอ็นเอในบริเวณระหว่างยีน δ - globin และยีน β - globin ขนาดประมาณ 7.4 กิโลเบส เป็นผลให้เกิดการเชื่อมต่อกันของยีนทั้งสองเกิดเป็นยีน δβ-globin ยีนที่ผิดปกตินี้จึงสร้างสาย abnormal globin ออกมาเป็น hybrid δβ-globin chain ที่มีส่วน N-terminal เป็น δ-globin และส่วน C-terminal เป็น β-globin ซึ่งเมื่อรวมตัวกับสาย α-globin chain ทำให้เกิดเป็น abnormal Hb เรียกชื่อว่า Hb Lepore จัดเป็น abnormal Hb ที่มีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากเป็นธาลัสซีเมียชนิดหนึ่ง เมื่อพบร่วมกับ Hb E หรือธาลัสซีเมียอื่นๆ ก่อให้เกิดอาการของ thalassemia intermedia ได้ การรายงานเมื่อตรวจพบจึงมีความสำคัญ Hb Lepore มีรายงานตรวจพบได้ในหลายกลุ่มประชากรโดยเฉพาะในแถบทวีปยุโรปและอเมริกา แต่ก็พบในคนเอเชียด้วย โดยทั่วไปแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดตามลักษณะของการเกิดยีน hybrid δβ-globin คือ Hb Lepore-Hollandia (δ22Ala/β50Thr), Hb Lepore-Baltimore (δ50Ser/β86Ala หรือ δ68Leu/β84Thr หรือ δ59Lys/β86Ala) และ Hb Lepore-Washington-Boston (δ87Gln/βIVSII-8 หรือ δ87Gln/β116His) [33] สำหรับในประเทศไทยมีรายงานการตรวจพบเพียง 2 ชนิด คือ Hb Lepore-Hollandia และ Hb Lepore-Washington-Boston [34-36] ทั้งสองชนิดให้ผลการตรวจ Hb typing เหมือนกัน การวินิจฉัยแยกต้องตรวจดีเอ็นเอเท่านั้น ผู้ที่เป็นพาหะของ Hb Lepore มี Hb F ในช่วงร้อยละ 4 - 5 และมักพบ Hb Lepore ประมาณร้อยละ 10 เมื่อแยก Hb ด้วยวิธี HPLC จะพบ Hb Lepore ถูกแยกออกมาในตำแหน่งเดียวกับ Hb A_2 / Hb E ทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้ แต่พบว่าสามารถแยกออกมาได้อย่างชัดเจนโดยวิธี Capillary electrophoresis ซึ่งถูกแยกออกมาในส่วนของ denatured Hb E **(รูปที่ 10)** เมื่อตรวจพบควรส่งตรวจยืนยันด้วยวิธีดีเอ็นเอต่อไป จากการศึกษาพบว่า Hb Lepore พบได้บ่อยพอสมควรในคนไทยและมักพบร่วมกับธาลัสซีเมียชนิดอื่น



รูปที่ 10 ลักษณะของ Hb Lepore ซึ่งถูกแยกออกมาที่ตำแหน่งของ Hb E เมื่อแยกด้วยวิธี HPLC และ LPLC แต่ถูกแยกออกมาอย่างชัดเจนบน Capillary electrophoresis (CE)[36]

ยังมีฮีโมโกลบินผิดปกติอีกหลายชนิดที่ไม่ได้นำมากล่าวไว้ เนื่องจากพบได้ไม่บ่อย โดยสรุปจะเห็นว่าฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบในคนไทยมีเป็นจำนวนมากและเชื่อว่าจะมีการตรวจพบมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากมีการส่งตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบินในงานประจำวันมากขึ้น ตามโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียที่ดำเนินการอยู่ทั่วประเทศ ถึงแม้ส่วนใหญ่ของฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้จะไม่ทำให้เกิดโรคหรืออาการทางคลินิกใดๆ แต่การที่มักพบร่วมกับฮีโมโกลบินผิดปกติและธาลัสซีเมียที่เป็นปัญหาสำคัญในคนไทย จึงจำเป็นต้องให้การวินิจฉัยแยกให้ได้ เพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาและคำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว การวินิจฉัยฮีโมโกลบินเหล่านี้จากการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในงานประจำวัน มีข้อจำกัดและส่วนใหญ่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนได้มักต้องอาศัย

การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอช่วยยืนยันด้วยเสมอจากประสบการณ์พบว่าการใช้เทคนิคการตรวจหลายอย่างร่วมกันช่วยในการแปลผลได้มากและหลายครั้ง abnormal Hb ที่ตรวจพบเกิดจากความบกพร่องของเครื่องมือที่ใช้ตรวจหรือเป็นผลจากเลือดเก่าเท่านั้น ดังนั้นเมื่อตรวจพบในงานประจำวันจึงควรรายงานเพียงว่าได้ตรวจพบ abnormal Hb เท่านั้น (suspected abnormal Hb) ไม่ควรระบุชนิดของ abnormal Hb ลงไปโดยไม่ผ่านการตรวจยืนยันด้วยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอและควรส่งตัวอย่างดังกล่าวพร้อมตัวอย่างเลือดของสมาชิกในครอบครัวไปขอรับการตรวจยืนยันที่ห้องปฏิบัติการอื่นที่มีความพร้อมต่อไป เนื่องจากการศึกษาให้ได้ข้อมูลเชิงลึกสำหรับฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ในคนไทยจะช่วยให้การดำเนินงานด้านการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของไทยทำได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผลงานวิจัยเกี่ยวกับธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติบางส่วนจากกลุ่มวิจัยของผู้เขียนที่รวบรวมไว้ในบทความนี้ ได้รับการสนับสนุนจาก ทุนศูนย์วิจัยเฉพาะทางมหาวิทยาลัยขอนแก่นและทุนกลุ่มวิจัยสำนักงานการอุดมศึกษา (CHE-RG-51) โดยได้ดำเนินงานร่วมกับนักวิจัยในกลุ่มหลายคนประกอบด้วย รองศาสตราจารย์ ดร. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, รองศาสตราจารย์ ดร. ณัฐยา แซ่อึ้ง, น.ส. สานิตา สิงห์สนั่น, น.ส.สุนิสา จันทร์พาณิชย์, นายอัฐวุฒิ ไชยบุญเรือง, น.ส.หทัยชนก ศรีวรคุณ และ นายยศสมบัติ จังตระกูล และขอขอบคุณนักเทคนิคการแพทย์ อีกหลายท่านจากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศที่ได้ส่งตัวอย่างเลือดผู้ป่วยไปให้ทำการศึกษาที่ ศวป. มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P, Pootrakul S, Pootrakul P, Pravatmuang P, Winichagoon P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Ann NY Acad Sci 1980; 344: 352-63.
2. กุลนภา ฟู่เจริญ, สุพรรณ ฟู่เจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2551; 20: 165-77.
3. ยศสมบัติ จังตระกูล, วุฒิชัย สุขสนิท, ธีรวัฒน์ คำแก้ว, ดวงฤดี จังตระกูล, กุลนภา ฟู่เจริญ. ประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 บีตาธาลัสซีเมียและ ฮีโมโกลบินอี ที่หน่วยจุลทรรศน์วินิจฉัย โรงพยาบาลศรีนครินทร์. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2551: 20: 97-104.
4. อ่อนคำ ชาวงศรี, กุลนภา ฟู่เจริญ, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ณัฐยา แซ่อึ้ง, สุพรรณ ฟู่เจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินอีในหญิงตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลศูนย์สุขแม่และเด็ก นครหลวงเวียงจันทน์ สาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาว. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 34-41.
5. กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ประทีป ครูบรรณ์, โสภา รัศมีผะกาย, ศุภลักษณ์ จันคำ, ณัฐยา แซ่อึ้ง, กุลนภา ฟู่เจริญ, สุพรรณ ฟู่เจริญ. การประเมินสถานการณ์ปัญหาและการพัฒนาประสิทธิภาพการตรวจกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลชุมชน. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 42-54.
6. สาคร วันทอง, กุลนภา ฟู่เจริญ, เชี่ยวชาญ สระคูพันธ์, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา, ณัฐยา แซ่อึ้ง, สุพรรณ ฟู่เจริญ. การจัดตั้งระบบควบคุมคุณภาพเพื่อการเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียที่โรงพยาบาลเมืองสรวง จังหวัดร้อยเอ็ด. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2550; 19: 148-66.
7. Honig GR, Adams JG. Human hemoglobin genetics. Springer-Verlag, New York, 1986.
8. Huisman THJ. Globin gene server: Hb Var database 1996. Available on line at: http://globin.cse.psu.edu (Accessed on 25 February 2010)
9. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. Bailliere's Clin Haematol 1993; 6: 1-30.
10. Wajcman H, Pre'hu C, Bardakdjian-Michau J, Prome' D, Riou J, Godart C, et al. Abnormal hemoglobins: laboratory methods. Hemoglobin 2001; 25: 169-81.

11. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 4th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 2001.
12. Svasti J, Srisomsap C, Winichagoon P, Fucharoen S. Detection and structural analysis of abnormal hemoglobins found in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30(supp 2): 88-93.
13. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Hb Paksé [(α2) codon 142 (TAA-TAT or Term-Tyr)] in Thai patients with EABart's disease and Hb H disease. Hemoglobin 2002; 26: 227-35.
14. Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Panyasai S, Devenish R, Luy L. Interaction of hemoglobin E and several forms of α-thalassemia in Cambodian families. Haematologica 2003; 88: 1092-8.
15. Singsanan S, Fucharoen G, Savongsy O, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Molecular characterization and origins of Hb Constant Spring and Hb Pakse' in Southeast Asian populations. Ann Hematol 2007; 86: 665-9.
16. 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.
17. Steinberg MH. DNA diagnosis for the detection of sickle hemoglobinopathies. Am J Hematol 1993; 43: 110-5.
18. Fucharoen S, Changtrakun Y, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular characterization of Hb D-Punjab [β121(GH4)Glu-Gln] in Thailand. Hemoglobin 2002; 26: 261-9.
19. Sanchaisuriya K, Chunpanich S, Fucharoen G, Fucharoen S. Multiplex allele specific PCR assay for differential diagnosis of Hb S, Hb D-Punjab and Hb Tak. Clin Chim Acta 2004; 343: 129-34.
20. Changtrakun Y, Fucharoen S, Ayukarn K, Siriratmanawong N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Compound heterozygosity for Hb Korle-Bu (β73; Asp - Asn) and Hb E (β26; Glu - Lys) with a 3.7 kb deletional α-thalassemia in Thai patients. Ann Hematol 2002; 81: 389-93.
21. Siriratmanawong N, Chansri W, Singsanan S, Fucharoen G, Fucharoen S. Complex interaction of Hb E [β26(B8)Glu-Lys], Hb Korle-Bu [β73(E17)Asp-Asn] and a deletional α-thalassemia 1 in pregnancy. Hemoglobin 2009; 33: 507-14.
22. Fucharoen S, Singsanan S, Hama A, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Rapid molecular characterization of Hb Queens and Hb Siam: two variants easily misidentified as sickle Hb. Clin Biochem 2007; 40: 137-40.
23. 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.
24. 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 (in press).
25. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Siriratmanawong N, Surapot S, Fucharoen S. Molecular characterization of hemoglobin C in Thailand. Am J Hematol 2001; 67: 189-93.
26. Nagel RL, Lin MJ, Witkowska E, Fabry ME, Bestak M, Hirsch E. Compound heterozygosity for hemoglobins C and Korle-Bu: moderate microcytic anemia and acceleration of crystal formation. Blood 1993; 82: 1907-12.
27. Fucharoen S, Ayukarn K, Sanchaisuriya K,

Fucharoen G. A typical hemoglobin H disease in a Thai patient resulting from a combination of α-thalassemia 1 and hemoglobin Constant Spring with hemoglobin J Bangkok heterozygosity. Eur J Haematol 2001; 66: 312-6.

28. Chunpanich S, Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Kam-itsara K. Molecular and hematological characterization of hemoglobin Hope/hemoglobin E and hemoglobin Hope / α-thalassemia 2 in Thai patients. Lab Hematol 2004; 10: 215-20.
29. Fucharoen S, Singsanan S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G. Molecular and haematological characterization of compound Hb E/Hb Pyrgos and Hb E/Hb J Bangkok in Thai patients. Clin Lab Haematol 2005; 27: 184-9.
30. Fucharoen S, Changtrakun Y, Ratanasiri T, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Complex interaction of Hb Hekinan [α27(B8) Glu-Asp] and Hb E [β26(B8) Glu-Lys] with a deletional α- thalassemia 1 in a Thai family. Eur J Haematol 2003; 70: 304- 9.
31. Chunpanich S, Ayukarn K, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Laboratory diagnosis of a compound heterozygosity for Hb Hekinan [α27(B8) Glu-Asp] and a deletional α-thalassemia 2 in Thailand. Clin Lab Haematol 2004; 26: 355-8.
32. Fucharoen S, Chunpanich S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Kunyanone N. Thalassemia intermedia associated with complex interaction of Hb Beijing [α16(A14)Lys-Asn] and Hb E [β26(B8)Glu-Lys] with a deletional α-thalassemia 1 in a Thai family. Hemoglobin 2005; 29: 77-83.
33. Weatherall DJ, Clegg J. The thalassaemia syndromes. 4th edition, Blackwell Science Ltd., Oxford, UK, 2001.
34. Boontrakulpoontawee P, Svasti J, Fucharoen S, Winichagoon P. Identification of Hb Lepore-Washington-Boston in association with Hb E [β26(B8) Glu-Lys] in a Thai female. Hemoglobin 1987; 11: 309-16.
35. Viprakasit V, Pung-Amritt P, Suwanthon L, Clark K, Tanphaichitr VS. Complex interactions of δβ hybrid haemoglobin (Hb Lepore-Hollandia), Hb E ($\beta^{26\ G\rightarrow A}$) and α^{+}-thalassaemia in a Thai family. Eur J Haematol 2002; 68: 107-11.
36. Chaibunruang A, Srivorakun H, Fucharoen S, Fucharoen G, Sae-ung N, Sanchaisuriya K. Interactions of haemoglobin Lepore (δβ hybrid haemoglobin) with various hemoglobinopathies: a molecular and haematological characteristics and differential diagnosis. Blood Cells Mol Dis 2010; 44: 140-5.