



ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย: แนวทางการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุล*

สุพรรณ ฟูเจริญ

บทคัดย่อ

นับตั้งแต่เริ่มมีการดำเนินงานในการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย นอกจากจำนวนการส่งตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในงานประจำวันจะเพิ่มขึ้นอย่างมากแล้ว ความต้องการในการตรวจหาความผิดปกติของโรคในระดับโมเลกุลก็เพิ่มขึ้นอย่างมากด้วย ทั้งนี้เนื่องจากผลการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุล ให้ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคได้ชัดเจนและใช้เป็นหลักในการทำนายความรุนแรงของโรคได้ดี นอกจากนี้ยังช่วยให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องในกรณีที่ผลการตรวจเลือดและการตรวจฮีโมโกลบินในงานประจำวันมีความซับซ้อน ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่ชัดเจนได้ อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุล มีวิธีการที่ยุ่งยาก ราคาแพง และมีวิธีการตรวจหลากหลาย การเลือกแนวทางและวิธีการตรวจที่ถูกต้องและเหมาะสม จะช่วยให้การตรวจมีประสิทธิภาพมากขึ้น ที่ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.) คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้จำแนกแนวทางการตรวจในระดับโมเลกุลในงานประจำวันของ ศวป.ออกเป็นกลุ่มๆตามชนิดของความผิดปกติที่พบได้ในคนไทย ประกอบด้วย กลุ่ม α - thalassemia, กลุ่ม β -thalassemia, กลุ่ม $\alpha\beta$ - thalassemia, กลุ่ม high Hb F determinant และ กลุ่มฮีโมโกลบินผิดปกติ ทำให้สามารถตรวจได้ง่าย ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่ายและมีประสิทธิภาพมากขึ้น

คำสำคัญ : ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ, การตรวจทางห้องปฏิบัติการ, การตรวจในระดับโมเลกุล

ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (ศวป.)

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ปรับปรุงจากคำบรรยายในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 39
7 - 10 มีนาคม 2554 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กทม.



Thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand: molecular diagnostics*

Supan Fucharoen

Abstract

The introduction of the national prevention and control program of thalassemia and hemoglobinopathies throughout Thailand has not only led to the increase in a number of requests for routine hemoglobin analysis but also molecular study. As the matter of fact molecular diagnostics could provide useful information on the disease process and severity prediction. In addition, DNA analysis can also help to provide accurate diagnosis in cases with complex phenotypes and routine laboratory analysis could not provide definite diagnosis. However, molecular diagnostics are usually sophisticated, expensive and are heterogeneous in term of methodologies, selection of appropriate testing is therefore essential. At the Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories (CMDL), Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, one of the referring center in northeast Thailand, these molecular diagnostics are grouped into five different aspects including α – thalassemia, β – thalassemia, $\alpha\beta$ – thalassemia, high Hb F determinants and abnormal hemoglobin in which analysis could be performed quite efficiently.

Keywords: Thalassemia and hemoglobinopathies, Laboratory diagnosis, Molecular diagnostic

Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories,
Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University
e-mail: supan@kku.ac.th

ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางกรรมพันธุ์ที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากมีผู้ป่วยและผู้ที่เป็นพาหะแฝงเป็นจำนวนมาก การศึกษาเรื่องธาลัสซีเมียในประเทศไทยมีมานานแล้ว โดยในระยะแรกๆส่วนใหญ่เป็นการศึกษาทางคลินิก เพื่อจำแนกชนิดของโรคและเชื่อมโยงลักษณะอาการทางคลินิกที่พบเข้ากับผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการและจำแนกชนิดของโรคตามลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจเลือดของผู้ป่วย ต่อมาการศึกษาในระดับโมเลกุล เพื่อค้นหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค ทำให้ได้ข้อมูลความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องทั้งในส่วนของอัลฟาโกลบิน บีตาโกลบิน เดลตาโกลบินและแกมมาโกลบินอย่างค่อนข้างสมบูรณ์และถือว่าเป็นโรคกรรมพันธุ์ที่มีข้อมูลในระดับโมเลกุลมากที่สุดของประเทศไทย ความรู้พื้นฐานในส่วนนี้ได้ก่อให้เกิดพัฒนาการด้านการตรวจวินิจฉัยยีนผิดปกติที่แม่นยำ ทำได้ง่ายขึ้นและสามารถใช้ในการให้บริการตรวจวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะและเป็นโรคได้เป็นอย่างดี และยังสามารถใช้ในการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคชนิดรุนแรงได้ เกิดเป็นการให้บริการตรวจวินิจฉัยที่ครบวงจรขึ้น รูปแบบการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการจึงเปลี่ยนไป มีความต้องการผลการตรวจในระดับโมเลกุลมากขึ้น เพราะสามารถอธิบายการเกิดโรคในผู้ป่วยได้ชัดเจนกว่า เริ่มมีการชวนขยายหาความรู้เพิ่มเติมของบุคลากรทางการแพทย์ ทั้งแพทย์ พยาบาล เทคนิคการแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการและเจ้าหน้าที่ฝ่ายสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยในระดับโมเลกุลมีหลายวิธีและหลากหลาย ต้องใช้ผลการตรวจเลือดเบื้องต้นทั้งในระดับการตรวจกรองและตรวจยืนยัน ประกอบด้วย CBC และ Hb typing ตลอดจนประวัติผู้ป่วยประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการตรวจที่เหมาะสมด้วยเสมอ^(1,2) การจำแนกชนิดของผู้ป่วยตามความผิดปกติของยีนจะทำให้สามารถเลือกใช้วิธีการตรวจที่เหมาะสมและถูกแนวทางมากขึ้น ในห้องปฏิบัติการของผู้เขียนจำแนกแนวทางการตรวจระดับโมเลกุลออกเป็นกลุ่มๆ ดังนี้

1. กลุ่ม β - thalassemia

การตรวจเลือดในงานประจำวันสามารถให้การวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะ β - thalassemia ได้จากปริมาณ Hb A₂ ที่สูงกว่าปกติ แต่การตรวจยีนจะทำให้ทราบข้อมูลเพิ่มเติมว่าเป็นชนิด β^+ หรือ β^0 - thalassemia เนื่องจากก่อให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงแตกต่างกันและสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบ

การพิจารณาและตัดสินใจเลือกการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ด้วย หากเป็นการตรวจในคู่สมรส จึงควรตรวจให้ทราบถึงชนิดของยีนที่ผิดปกติด้วยเพื่อใช้ประกอบการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม ปัจจุบันมีการตรวจพบยีน β - thalassemia ในคนไทยแล้วเกือบ 30 ชนิดมีทั้งชนิด β^+ หรือ β^0 - thalassemia และมีความถี่ของการตรวจพบแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค การตรวจจึงมีความยุ่งยากพอสมควรและมีหลายวิธี ห้องปฏิบัติการมักเลือกตรวจชนิดที่พบได้บ่อยไว้ก่อน หากตรวจแล้วไม่พบอาจเป็นชนิด rare mutation ได้⁽³⁾

2. กลุ่ม α - thalassemia

ในประเทศไทยมี 2 ชนิด คือ α - thalassemia 1 (α^0 - thalassemia) และ α - thalassemia 2 (α^+ - thalassemia) สำหรับ α - thalassemia 1 ตรวจพบความผิดปกติได้ 2 แบบ คือ ชนิด SEA deletion ที่พบได้บ่อยและชนิด THAI deletion ที่พบได้ไม่บ่อยนัก ในทางปฏิบัติสามารถตรวจทั้งสองชนิดได้พร้อมกันด้วยวิธี multiplex PCR⁽⁴⁾ เพื่อป้องกันการเกิด Hb Bart's hydrops fetalis จากภาวะ homozygous α - thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วมกับชนิด THAI deletion ซึ่งเคยมีรายงานแล้วในคนไทย⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจากพบได้ไม่บ่อยนัก เพื่อความประหยัดห้องปฏิบัติการบางแห่งอาจเลือกตรวจเฉพาะชนิด SEA deletion เพียงชนิดเดียว การส่งตรวจ α - thalassemia 1 จึงควรต้องทราบด้วยว่าห้องปฏิบัติการแห่งนั้นได้ตรวจยีน α - thalassemia 1 ให้ทั้งสองชนิดหรือไม่ สำหรับ α - thalassemia 2 นั้น พบความผิดปกติได้ 2 แบบ คือ ชนิด deletion ซึ่งแบ่งเป็นชนิด 3.7 kb deletion และ 4.2 kb deletion กับชนิด non-deletion ที่เกิดจาก point mutation ที่พบบ่อยได้แก่ Hb Constant Spring และ Hb Paksé อย่างไรก็ตามพาหะ α - thalassemia 2 ไม่ใช่เป้าหมายสำคัญในการดำเนินงานด้านการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของไทย แต่การตรวจความผิดปกติของยีนในผู้ป่วยโรค α - thalassemia จะมีประโยชน์ต่อการอธิบายลักษณะอาการของโรคและการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม

3. กลุ่ม $\alpha\beta$ - thalassemia

กลุ่มนี้ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เป็นทั้ง α - และ β - thalassemia ทำให้มีผลการตรวจเลือดค่อนข้างซับซ้อน การวินิจฉัยที่ถูกต้อง ต้องการการตรวจดีเอ็นเอทั้งในส่วน of α

– และ β -globin genes พบได้บ่อยในคนไทยโดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ สำหรับผู้ที่ เป็นพาหะได้แก่ พาหะ Hb E หรือ homozygous Hb E ร่วมกับ α – thalassemia โดยเฉพาะ α – thalassemia 1 ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญของการตรวจ จำเป็นต้องส่งตรวจดีเอ็นเอเพื่อวินิจฉัย α – thalassemia 1 ด้วย สำหรับผู้ที่ เป็นพาหะ Hb E อาจพิจารณาเลือกส่งตรวจ α – thalassemia 1 ได้จากปริมาณของ Hb E ที่ตรวจวัดได้ ในห้องปฏิบัติการของผู้เขียนจะเลือกใช้เกณฑ์ที่ 25 % Hb E หากพบว่าผู้ที่ เป็นพาหะ Hb E รายใด มีปริมาณ Hb E น้อยกว่า 25 % จะตรวจ PCR / α – thalassemia 1 ให้ด้วย สำหรับ homozygous Hb E ที่มีหรือไม่มี α – thalassemia 1 ร่วมด้วยนั้น แยกกันไม่ออกด้วยผลการตรวจเลือด ต้องตรวจด้วยวิธี PCR เพียงอย่างเดียว^(6,7) นอกจากนี้อาจตรวจพบผู้ที่ เป็นพาหะ β -thalassemia ร่วมกับ α – thalassemia โดยมีผลการตรวจเลือดไม่แตกต่างจากผู้ที่ เป็นพาหะ β -thalassemia เพียงอย่างเดียว หากเป็นการตรวจในคู่สมรสที่มีความเสี่ยง อาจต้องพิจารณาตรวจทั้งสองอย่าง เพราะอาจเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นทั้งโรค α – thalassemia และ β -thalassemia ได้⁽⁸⁾

ในส่วนของผู้ที่เป็นโรค $\alpha\beta$ – thalassemia นั้น ที่พบได้ค่อนข้างบ่อยในคนไทย ได้แก่ EABart's disease และ EFBart's disease ทั้งที่มีและไม่มี Hb Constant Spring หรือ Hb Paksé ร่วมด้วย, Hb H disease ร่วมกับ β -thalassemia หรือฮีโมโกลบินผิดปกติ เป็นต้น^(9,10) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีอาการไม่รุนแรง แต่การวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยการตรวจเลือดเพียงอย่างเดียวทำได้ยาก มักต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอร่วมด้วยเสมอ

4. กลุ่ม High Hb F determinants

ภาวะ high Hb F determinants เป็นชื่อรวมๆที่ใช้เรียกกลุ่มความผิดปกติของยีนที่ทำให้มีการสร้าง Hb F มากขึ้นในผู้ใหญ่ ผู้ที่เป็นพาหะจะตรวจพบ Hb F ได้สูงกว่าปกติ หากตรวจพบร่วมกับ Hb E จะให้ผลการตรวจเลือดเหมือนกับผู้ที่ เป็นโรค β -thalassemia / Hb E แต่ก็มีอาการน้อยกว่า^(11,12) ที่พบบ่อยในคนไทยประกอบด้วย $(\delta\beta)^0$ -thalassemia, hereditary persistence of fetal hemoglobin ชนิด 6 (HPFH-6), $\gamma(\gamma\delta\beta)^0$ -thalassemia ชนิด deletion-inversion และ Hb Lepore ($\delta\beta$ hybrid Hb) ผู้ป่วยมักมีอาการน้อย แต่วินิจฉัยได้ยากในงานประจำวัน

และมักสับสนกับกลุ่มโรค β -thalassemia ข้อมูลในปัจจุบันตรวจพบความผิดปกติแล้วในคนไทยอย่างน้อย 5-6 ชนิด การตรวจวินิจฉัยแยกชนิดในผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องทำการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยวิธี PCR^(13,14)

5. กลุ่ม Abnormal Hb

ในปัจจุบันเนื่องจากมีการส่งตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบินมากขึ้น ประกอบกับมีการนำเครื่องวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูงมาใช้ในการตรวจให้บริการในงานประจำวันมากขึ้น เช่น เครื่อง Low pressure liquid chromatography (LPLC), High pressure liquid chromatography (HPLC) และ Capillary zone electrophoresis (CE) เป็นผลให้มีการตรวจพบ ฮีโมโกลบินผิดปกติได้บ่อยขึ้นและมีความหลากหลายในคนไทยส่วนใหญ่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ทันที หลายชนิดยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนในคนไทย การศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติเหล่านี้ให้ทราบถึงกลไกการเกิดความผิดปกติในระดับยีนและพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ง่ายต่อการปฏิบัติและสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดได้ จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อการตรวจวินิจฉัยในงานประจำวัน ปัจจุบันตรวจพบแล้วมากกว่า 30 ชนิดในคนไทย จำแนกตามชนิดของสายโกลบินที่ผิดปกติได้เป็น α -, β -, γ - หรือ δ -globin chain variants ซึ่งแม้ส่วนใหญ่ไม่ทำให้เกิดโรคใดๆ แต่หากพบร่วมกับยีนธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินผิดปกติอื่น อาจก่อให้เกิดอาการทางคลินิกได้ เช่น ภาวะ unusual Hb H disease⁽¹⁵⁾ ภาวะ secondary erythrocytosis^(16,17) หรือ thalassemic hemoglobinopathy⁽¹⁸⁾ เป็นต้น การวินิจฉัยแยกชนิดมักต้องใช้การตรวจดีเอ็นเอเท่านั้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการใช้เทคนิคการตรวจ Hb หลายอย่างร่วมกัน ทั้ง LPLC, HPLC และ CE จะให้ข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อการทำนายชนิดของความผิดปกติและสามารถเลือกใช้วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลที่เหมาะสมได้ดีขึ้น รายละเอียดเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้รวบรวมและตีพิมพ์ไว้แล้ว^(19,20)

แม้การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอจะให้ข้อมูลในการวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่แน่นอนที่สุด แต่การตรวจค่อนข้างยุ่งยาก มีราคาแพงและให้บริการไม่แพร่หลาย การส่งตรวจจึงควรต้องพิจารณาอย่างละเอียด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นทั้งในระดับการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันที่ถูกต้อง แม่นยำและเชื่อถือได้ ตลอดจนการ

ศึกษาในครอบครัวผู้ป่วย จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อการพิจารณาเลือกตัวอย่างที่ส่งสัปปะตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอต่อไป ปัจจุบันเนื่องจากมีองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องมากขึ้นทั้งในระดับโมเลกุลและเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลไกการโรคในระดับโมเลกุลและทราบถึงข้อจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการต่างๆ จะทำให้ผู้ที่เกี่ยวข้องสามารถใช้ผลการตรวจได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแก่ผู้ป่วยได้ดีขึ้น เพื่อให้เห็นภาพแนวทางการใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในทุกๆระดับร่วมกันในการวินิจฉัยและแปลผลการตรวจ ในการบรรยายจะนำเสนอตัวอย่างการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินที่ตรวจพบได้บ่อยๆในงานประจำวันที คณะเทคนิคการแพทยมหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยเฉพาะในกลุ่มที่วินิจฉัยได้ยาก เช่น ภาวะ $\alpha\beta$ -thalassemia, high Hb F determinants, EABart's disease, EFBart's disease และ EE Bart's disease ตลอดจนแนวทางการตรวจวินิจฉัยฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆที่พบได้บ่อยในคนไทย

เอกสารอ้างอิง

1. กุลนภา พุเจริญ, สุพรรณ พุเจริญ. การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2551; 20: 165-77.
2. กุลนภา พุเจริญ. การแปลผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินเพื่อการวินิจฉัยธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2552; 21: 212-25.
3. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Ratanasiri T, Fucharoen S. Prevention of severe thalassemia in northeast Thailand: 16 years of experience at a single university center. Prenat Diagn 2010; 30: 540-6.
4. Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. α^0 -thalassemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. Acta Haematol 2007; 117: 78-82.
5. 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 α^0 - thalassemia determinant. Fetal Diagn Ther 2007; 22: 264-8.
6. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of α -thalassemia in Thailand. Ann Hematol 2003; 82: 612-6.
7. 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 α - thalassemia. Ann Hematol 2006; 85: 450-4.
8. Siriratmanawong N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Rapid and simultaneous detection of β -thalassemia and α -thalassemia 1 (SEA type) in prenatal diagnosis of complex thalassemia syndrome. Clin Biochem 2001; 34: 377-80.
9. Fucharoen S, Fucharoen G, Sae-ung N, Sanchaisuriya K. Thalassemia intermedia associated with the Hb Constant Spring EE Bart's disease in pregnancy: a molecular and hematological analysis. Blood Cells Mol Dis 2007; 39: 195-8.
10. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Hb Paksé [(α^2) codon 142 (TAA-TAT or Term-Tyr)] in Thai patients with EABart's disease and Hb H disease. Hemoglobin 2002; 26: 227-35.
11. Fucharoen S, Pengjam Y, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular characterization of ($\delta\beta$) 0 / β^0 - thalassemia and ($\delta\beta$) 0 -thalassemia / Hb E in Thai patients. Eur J Haematol 2001; 67: 258-62.
12. Fucharoen S, Pengjam Y, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular and hematological characterization of HPFH-6/Indian deletion-inversion $^G\gamma(^A\delta\beta)^0$ -thalassemia and $^G\gamma(^A\delta\beta)$

- δ -thalassemia / Hb E in Thai patients. *Am J Hematol* 2002; 68: 109-13.
13. 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.
 14. Chaibunruang A, Srivorakun H, Fucharoen S, Fucharoen G, Sae-ung N, Sanchaisuriya K. Interactions of hemoglobin Lepore ($\delta\beta$ hybrid hemoglobin) with various hemoglobinopathies: a molecular and hematological characteristics and differential diagnosis. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44: 140-5.
 15. Jetsrisuparb A, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S, Wiangnon S, Komwilaisak P. Triple heterozygosity of a hemoglobin variant: Hemoglobin Pyrgos with other hemoglobinopathies. *Int J Hematol* 2002; 75: 35-9.
 16. Teawtrakul N, Sirijirachai C, Chansung G, Fucharoen G. Compound heterozygous Hb Tak/Hb E causes secondary erythrocytosis in a Thai boy. *Hemoglobin* 2010; 34: 165-8.
 17. Prakobkaew N, Singsanan S, Fucharoen G, Fucharoen S. Secondary erythrocytosis caused by Hb Tak / ($\delta\beta$) $^\circ$ - thalassemia syndrome. *Acta Haematol* 2010; 124: 115-9.
 18. 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.
 19. สุพรรณ ฟุเจริญ, กุลนภา ฟุเจริญ. ฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในคนไทยและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ. *วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด* 2553; 22: 103-17.
 20. Fucharoen G, Srivorakun H, Singsanan S, Fucharoen S. Presumptive diagnosis of common hemoglobinopathies in Southeast Asia using a capillary electrophoresis system. *Int J Lab Haematol* 2011 (in press).