

การตรวจยีนอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 และข้อมูลทางโลหิตวิทยาในผู้เป็นพาหะบีตาธาลัสซีเมีย

Deletional α -thalassemia 1 gene detection and hematological analysis in carrier with β -thalassemia

สิทธิชัย ปัญญาใส^{1*}
Sitthichai Panyasai^{1*}

¹ แผนกวิชาโลหิตวิทยาและจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

¹ Division of Hematology and Clinical Microscopy, Department of Medical Technology,
School of Allied Health Sciences, University of Phayao

* ผู้รับผิดชอบบทความ
* Corresponding author

Abstract

There are high prevalence of β -thalassemia and α -thalassemia in the upper Northern Thailand. Thus, the interaction between β -thalassemia and α -thalassemia can be occurred. The aim of this study was to analyze the incidence of gene interaction between α -thalassemia 1 SEA and THAI type deletions in 317 β -thalassemia carriers who were living in 3 provinces in upper Northern Thailand. The α -thalassemia 1 SEA and THAI type deletions were diagnosed using gap-PCR. The results showed that the double heterozygous of β -thalassemia and α -thalassemia 1 SEA type deletion was observed in 32 samples (10.1%). The hematological parameters, red blood cell indices and Hb A₂ levels were compared among the two groups of β -thalassemia carriers with and without α -thalassemia 1 SEA type deletion. The RBC, Hb, Hct, MCHC, RDW-CV and HbA₂ levels of the two groups were not significant difference ($p > 0.05$) while the MCV and MCH of β -thalassemia carriers with α -thalassemia 1 SEA type deletion were significantly higher ($p < 0.001$) than those of β -thalassemia carriers without α -thalassemia 1 SEA type deletion. These results indicated that there is a high prevalence of β -thalassemia and α -thalassemia interaction within the area with high frequency of β -thalassemia and α -thalassemia. Therefore, the default of α -thalassemia 1 diagnosis in β -thalassemia carriers can be a cause of Hb Bart's hydrops fetalis. The hematological parameters of β -thalassemia carriers with and without α -thalassemia 1 SEA type deletion were similar. Therefore, the gene analysis of α -thalassemia 1 should be performed in all β -thalassemia carriers.

Keywords: Prevalence, β -thalassemia, α -thalassemia, interaction

บทคัดย่อ

เนื่องจากในประเทศไทยโดยเฉพาะในเขตภาคเหนือตอนบนมีความชุกของ β -thalassemia และ α -thalassemia สูง ดังนั้นจึงมีโอกาที่จะเกิดการปฏิสัมพันธ์ร่วมกันระหว่างยีน β -thalassemia และ α -thalassemia ได้ วัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้าเพื่อหาอัตราการเกิดการปฏิสัมพันธ์ของยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA และ THAI ในตัวอย่างเลือดของผู้เป็นพาหะ β -thalassemia จำนวน 317 รายที่มีภูมิลำเนาอยู่ใน 3 จังหวัดภาคเหนือตอนบน การตรวจวินิจฉัย α -thalassemia 1 ชนิด SEA และ THAI ทำโดยวิธี gap-PCR พบว่าผู้ป่วยจำนวน 32 ราย (ร้อยละ 10.1) มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วม เมื่อเปรียบเทียบค่าทางโลหิตวิทยา, ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงและปริมาณ Hb A₂ ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่มีและไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วม พบว่าค่า RBC, Hb, Hct, MCHC, RDW-CV และ ปริมาณ HbA₂ ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ขณะที่ค่า MCV และ MCH ของกลุ่มผู้ป่วยที่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วม มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในพื้นที่ที่มีความชุกของ β -thalassemia และ α -thalassemia สูง มีโอกาสเกิดการปฏิสัมพันธ์ของยีนทั้ง 2 ชนิดได้สูงเช่นกัน ดังนั้นหากละเลยการตรวจวินิจฉัย α -thalassemia 1 ในกลุ่มประชากรที่เป็นพาหะ β -thalassemia อาจทำให้มีโอกาสเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอฟฟิทัสได้ และเนื่องจากค่าทางโลหิตวิทยาของผู้ที่เป็นพาหะ β -thalassemia ที่มีและไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ร่วม มีความคล้ายคลึงกัน ดังนั้นการวินิจฉัย α -thalassemia 1 ในระดับยีน ควรตรวจในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ทุกราย

คำรหัส ความชุก β -thalassemia α -thalassemia ปฏิสัมพันธ์

บทนำ

โรคปีตาธาลัสซีเมีย (β -thalassemia disease) เป็นโรคโลหิตจางเรื้อรังชนิดหนึ่งที่เกิดจากพันธุกรรมได้ เกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์ฮีโมโกลบินโปรตีน โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นผลให้เกิดการหยุดหรือ ลดการสังเคราะห์สายโกลบินโปรตีนชนิดนี้ซึ่งเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง การเกิดโรค β -thalassemia เกิดจากการได้รับยีนปีตาธาลัสซีเมียมาจากทั้งพ่อและแม่ ผู้ป่วยจะมีอาการโลหิตจางเรื้อรังซึ่งต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องไปตลอดอายุไข ผู้มียีนธาลัสซีเมียแฝงหรือที่เรียกว่าพาหะ β -thalassemia จะไม่มีอาการแสดงทางคลินิกแต่อย่างใด มีสุขภาพปกติดีเหมือนคนปกติทั่วไป ในประเทศไทยมีผู้เป็นพาหะ β -thalassemia โดยรวมทั้งประเทศร้อยละ 3-9² และมีความชุกแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ซึ่งในภาคเหนือตอนบนพบพาหะร้อยละ 6.2-15.6³⁻⁴ จากการพบความชุกของยีนปีตาธาลัสซีเมียในประชากรไทยสูง เป็นเหตุให้มีผู้ป่วยโรคปีตาธาลัสซีเมียจำนวนมาก มีรายงานว่าในแต่ละปีจะมีคู่สมรสที่มีความเสี่ยงในการให้กำเนิดบุตรเป็นโรค β -thalassemia ถึง 2,500 คู่ และมีเด็กเกิดใหม่ป่วยเป็นโรค β -thalassemia ปีละ 652 คน นอกจากนี้โรคธาลัสซีเมียชนิด

รุนแรงที่พบในประชากรไทยนอกจากโรค β -thalassemia แล้ว ยังพบโรคอัลฟาธาลัสซีเมีย (α -thalassemia disease) อีกด้วย ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์อัลฟาโกลบินโปรตีน โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้น เป็นผลให้เกิดการหยุดหรือ ลดการสังเคราะห์อัลฟาโกลบินโปรตีน โดยหากยังสามารถสังเคราะห์อัลฟาโกลบินโปรตีนได้แต่น้อยกว่าปกติเรียกว่า β -thalassemia 2 หรือไม่สามารถสังเคราะห์อัลฟาโกลบินโปรตีนได้เลย เรียก α -thalassemia 1 การเกิดโรค α -thalassemia เกิดจากการได้รับยีน α -thalassemia มาจากทั้งพ่อและแม่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคจะมีอาการแสดงทางคลินิกตั้งแต่รุนแรงน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก ขึ้นกับชนิดของความผิดปกติที่ได้รับการถ่ายทอด โดยพบว่าชนิดที่มีความรุนแรงมากที่สุดคือ homozygous α -thalassemia 1 หรือ โรคฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอฟฟิทัส (Hb Bart's hydrops fetalis) ทารกจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอดไม่นาน ความชุกของโรค α -thalassemia พบได้สูงกว่า β -thalassemia โดยพบมากถึงร้อยละ 20-40² และพบมีความชุกสูงที่สุดในประชากรภาคเหนือของประเทศไทย⁵⁻⁶ จากการพบความชุกของ β -thalassemia และ α -thalassemia สูง ทำให้เกิดการปฏิสัมพันธ์

(interaction) ร่วมกันระหว่างยีน α -thalassemia และ β -thalassemia ได้ ดังในรายงานของ Lam YH และคณะ พบผู้เป็นพาหะ β -thalassemia มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ทำให้เกิดเป็น ธาลัสซีเมียที่ซับซ้อน (Thalassemia complex syndrome) ซึ่งแต่เดิมเชื่อว่าผู้เป็นพาหะ β -thalassemia จะไม่มีโอกาสพบการปฏิสัมพันธ์ร่วมกับยีน α -thalassemia ได้เนื่องจากความผิดปกติของยีน β -thalassemia และ α -thalassemia อยู่บนคนละโครโมโซมกัน ทำให้คู่แต่งงานที่ฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะ β -thalassemia และอีกฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะ α -thalassemia ไม่มีความเสี่ยงที่จะให้กำเนิดบุตรเป็นโรค homozygous β -thalassemia (β -thalassemia major) และ homozygous α -thalassemia 1 (Hb Bart's hydrops fetalis) ได้ ทำให้ไม่จำเป็นต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในคู่สมรสนี้ แต่จากการพบว่ามีการปฏิสัมพันธ์ของยีนธาลัสซีเมียทั้ง 2 ดังกล่าวได้ ทำให้คู่แต่งงานที่เป็นพาหะ β -thalassemia และ α -thalassemia มีความเสี่ยงที่จะให้กำเนิดบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงดังกล่าวได้ ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาใน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia โดยทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์และสามีที่เป็นพาหะ β -thalassemia ทั้งคู่จำนวน 158 คู่ ผลการตรวจ ทารกในครรภ์พบว่าเป็นโรค Hb Bart's hydrops fetalis จำนวน 11 คู่ (ร้อยละ 6.96)⁷ ข้อมูลนี้สนับสนุนให้เห็นว่ามีความจำเป็นที่จะต้องตรวจยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia อย่างยิ่ง เพื่อป้องกันการเกิดโรค Hb Bart's hydrops fetalis จากการศึกษาค้นคว้าของยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ในประเทศจีนพบมีความชุกสูงถึงร้อยละ 4.4–9.0⁸⁻⁹ นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จากการตรวจวิเคราะห์ชนิดฮีโมโกลบินในงานประจำวันได้ เนื่องจากระดับของ HbA₂ ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ไม่แตกต่างไปจากผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ทำให้การวินิจฉัยต้องใช้วิธีการตรวจวิเคราะห์ในระดับดีเอ็นเอเท่านั้น¹⁰ ในประเทศไทยก็เคยมีการรายงานพบภาวะดังกล่าวเช่นกัน โดยพบในครอบครัวที่มีพ่อเป็นพาหะ β -thalassemia โดยได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน และแม่เป็นพาหะ HbE ร่วมกับ Hb Constant Spring (Hb CS) แต่สมาชิกในครอบครัว มีบุตรชายป่วยเป็นโรค EFBart's ซึ่งมี genotype เป็น β^E/β^A , $-\text{SEA}/-\alpha^{\text{CS}}$ มีอาการแสดงทางคลินิกแบบปานกลาง มีภาวะซีด ตับและม้ามโต แสดงให้เห็นว่ามีการเกิดการปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีน α -thalassemia 1 และ β -thalassemia ในพ่อ¹¹ แต่เนื่องจากไม่สามารถให้การวินิจฉัย

ได้จากการตรวจเลือดเพียงอย่างเดียว จึงทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดในผู้เป็นพ่อนอกจากนี้ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอัตราการตรวจพบของพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ดังนั้นเพื่อให้การควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จำเป็นที่จะต้องทำการศึกษ้อัตราการเกิดการปฏิสัมพันธ์ของยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia โดยเฉพาะในเขตพื้นที่ที่มีความชุกของพาหะธาลัสซีเมียทั้ง 2 ชนิดสูง เช่น ในภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย เพื่อให้ทราบถึงขนาดของปัญหาที่ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะนำไปสู่การวางแผนแนวทางในการป้องกันการเกิดโรคธาลัสซีเมีย ชนิดรุนแรงได้อย่างครอบคลุมและมีประสิทธิภาพต่อไป พร้อมทั้งการพัฒนาเทคนิคทางอณูชีววิทยาที่สามารถให้การวินิจฉัยพาหะ β -thalassemia และ α -thalassemia 1 ได้พร้อมกันจากการตรวจเพียงครั้งเดียว เช่น multiplex-PCR เป็นต้น

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างเลือดครบส่วนที่มีฮีโมโกลบินเป็นสารกันเลือดแข็งจากผู้เป็นพาหะธาลัสซีเมีย ที่ถูกวินิจฉัยจากการตรวจหาชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน ด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินอัตโนมัติ (Hb Gold, Drew Scientific Ltd., England)¹² พร้อมทั้งผลการตรวจทางโลหิตวิทยาและค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง จากโรงพยาบาลในภาคเหนือตอนบน 3 จังหวัด ได้แก่ จังหวัดลำปาง จังหวัดพะเยา และจังหวัดแพร่ จำนวน 317 ตัวอย่าง

การตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ

ตัวอย่างเลือดทุกรายถูกนำมาสกัดดีเอ็นเอด้วยวิธีมาตรฐาน¹³ และตรวจวินิจฉัย α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion และ THAI deletion โดยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยเทคนิค Gap-PCR¹⁴⁻¹⁵

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา แสดงอัตราการตรวจพบพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วมเป็นร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลทางโลหิตวิทยาและค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงประกอบด้วย Rbc, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV แสดงเป็นค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงระหว่างกลุ่มตัวอย่างด้วย Mann-Whitney U-Test ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ตัวอย่างพาหะ β -thalassemia ทั้ง 317 รายมี ภูมิลำเนาในจังหวัดพะเยา 41 ราย แพร่ 104 ราย และลำปาง 172 ราย มีช่วงอายุเฉลี่ย 41.6 ± 26.1 ปี เป็นเพศชาย 157 คน และเพศหญิง 160 คน ค่าเฉลี่ยของข้อมูลทางโลหิตวิทยาซึ่งประกอบด้วย Rbc, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, ชนิดฮีโมโกลบินและปริมาณฮีโมโกลบินเอสสองเฉลี่ย แสดงไว้

ในตารางที่ 1 ผลการตรวจยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA และ THAI deletion ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ทั้ง 317 ราย พบว่าตัวอย่างจำนวน 32 ราย มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEAdelation ร่วม คิดเป็นร้อยละ 10.1 และไม่พบยีน α -thalassemia 1 ชนิด THAI deletion ในตัวอย่างรายอื่น ๆ ข้อมูลการวิเคราะห์อัตราตรวจพบแยกตามพื้นที่ที่ทำการ ศึกษา แสดงในตารางที่ 2

Table 1 Hematological parameters and red blood cell indices in 317 carriers with β -thalassemia

Parameters	Mean $\pm$ SD (min – max)
Rbc ($\times 10^6$ cells/mm ³)	5.5 $\pm$ 0.6 (4.16 – 7.38)
Hb (g/dl)	11.7 $\pm$ 1.1 (10.0 – 14.9)
Hct (%)	36.7 $\pm$ 3.4 (29.7 – 47.9)
MCV (fl)	66.5 $\pm$ 4.5 (55.8 – 74.9)
MCH (pg)	21.2 $\pm$ 1.6 (17.1 – 24.9)
MCHC (g/dl)	31.9 $\pm$ 1.0 (28.3 – 34.9)
RDW-CV (%)	16.4 $\pm$ 2.9 (12.5 – 38.6)
Hb typing	A ₂ A
HbA ₂ (%)	5.7 $\pm$ 0.7 (4.06 – 8.65)

Table 2 Positive rate of α -thalassemia 1 gene (SEA type deletion) in β -thalassemia carriers

จังหวัด (n)	β -thalassemia trait without α -thalassemia 1 gene (%)	β -thalassemia trait with α -thalassemia 1 gene (%)
พะเยา (41)	38 (92.7%)	3 (7.3%)
แพร่ (104)	91 (87.5%)	13 (12.5%)
ลำปาง (172)	156 (90.7%)	16 (9.3%)
รวม (317)	285	32

ข้อมูลทางโลหิตวิทยาและดัชนีเม็ดเลือดแดงในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่มีและไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วม ประกอบด้วย Rbc, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW-CV โดยในกลุ่มพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 gene ชนิด SEA deletion ร่วม มีค่าเฉลี่ยของ Rbc, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV เป็น 5.4 ± 0.7 , 11.9 ± 1.1 , 37.1 ± 3.6 , 69 ± 4.4 , 22.1 ± 1.7 , 32.0 ± 1.1 , 17.5 ± 5.5 ตามลำดับ และมีปริมาณฮีโมโกลบินเอสของเฉลี่ย 5.6 ± 0.6 ในขณะที่กลุ่มพาหะ β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วม มีค่าเฉลี่ยของ Rbc, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW-CV เป็น 5.6 ± 0.6 , 11.7 ± 1.0 , 36.7 ± 3.4 , 66.2 ± 4.4 , 21.1 ± 1.6 , 31.9 ± 1.0 ,

16.3 ± 2.6 ตามลำดับ และมีปริมาณฮีโมโกลบินเอสของเฉลี่ย 5.8 ± 0.7 ดังแสดงในตารางที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทางโลหิตวิทยาและค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงและปริมาณฮีโมโกลบินเอสของระหว่างกลุ่มตัวอย่างพาหะ β -thalassemia ที่มีและไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วม ด้วยสถิติ nonparametric Mann-Whitney U-test พบว่าค่า MCV และ MCH มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยพบว่ากลุ่มพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วมมีแนวโน้มของค่าดังกล่าวทั้งสองสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ในขณะที่ค่า Rbc, Hb, Hct, MCHC, RDW-CV และ %HbA₂ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Table 3 Descriptive statistics of hematological parameters and red blood cell indices among β -thalassemia carriers with and without α -thalassemia 1 gene (SEA type deletion)

Parameters	β -thalassemia trait without α -thalassemia 1 gene (SEA and THAI) n=285 (range)	β -thalassemia trait with α -thalassemia 1 gene (SEA) n=32 (range)	*p-value
Rbc ($\times 10^6$ cells/mm ³)	5.6 ± 0.6 (4.16 – 7.08)	5.4 ± 0.7 (4.27 – 7.38)	0.113
Hb (g/dl)	11.7 ± 1.0 (10.0 – 14.9)	11.9 ± 1.1 (10.1 – 14.1)	0.374
Hct (%)	36.7 ± 3.4 (29.7 – 47.9)	37.1 ± 3.6 (30.4 – 43.8)	0.550
MCV (fl)	66.2 ± 4.4 (55.8 – 74.7)	69.0 ± 4.4 (57.4 – 74.9)	<0.001
MCH (pg)	21.1 ± 1.6 (17.1 – 24.9)	22.1 ± 1.7 (18.0 – 24.7)	<0.001
MCHC (g/dl)	31.9 ± 1.0 (28.3 – 34.4)	32.0 ± 1.1 (29.0 – 34.9)	0.486
RDW-CV (%)	16.3 ± 2.6 (12.5 – 35.3)	17.5 ± 5.5 (13.3 – 38.6)	0.504
Hb typing	A ₂ A	A ₂ A	-
HbA ₂ (%)	5.8 ± 0.7 (4.06 – 8.65)	5.6 ± 0.6 (4.17 – 6.63)	0.326

* nonparametric Mann-Whitney U-Test ค่า p -value<0.05 ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์ผลการศึกษา

ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ามีการเกิดปฏิสัมพันธ์ ร่วมกันระหว่างยีน α -thalassemia และ β -thalassemia ได้ ทำให้คู่แต่งงานที่เป็นพาหะ β -thalassemia และ α -thalassemia มีความเสี่ยงที่จะให้กำเนิดบุตรเป็นโรคอัลฟาธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้ จากผลการตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA และ THAI ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ใน 3 จังหวัดภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย โดยมีแนวคิดว่ายีนธาลัสซีเมียทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กันได้เนื่องจากตำแหน่งของยีนอยู่บนคนละโครโมโซม และสามารถถ่ายทอดสู่รุ่นต่อไปได้อย่างอิสระต่อกัน พบว่ามีอัตราการตรวจพบยีน α -thalassemia 1 ชนิด SEA ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia สูง โดยพบมากถึงร้อยละ 10.1 แสดงให้เห็นว่า อย่างน้อยที่สุดในพื้นที่ 3 จังหวัดภาคเหนือตอนบนของประเทศไทย มีความชุกของยีน α -thalassemia 1 และ β -thalassemia สูงเช่นกัน นอกจากนี้ยีน α -thalassemia 1 ที่มีโอกาสตรวจพบได้บ่อยที่สุดคือชนิด SEA แม้ว่ายีน α -thalassemia 1 ชนิด THAI จะตรวจไม่พบในการศึกษานี้ก็ตาม แต่ยังคงมีความสำคัญในทางคลินิกที่ต้องเฝ้าระวัง เนื่องจากมีรายงานตรวจพบในประเทศไทย¹⁶ ซึ่งจำเป็นต้องทำการตรวจควบคู่ไปกับการตรวจชนิด SEA จึงจะทำให้การควบคุมและป้องกันโรค Hb Bart's hydrops fetalis มีประสิทธิภาพสูงที่สุด นอกจากนี้จากการพบอัตราการตรวจพบยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่สูง แสดงให้เห็นถึงโอกาสการเกิดโรค Hb Bart's hydrops fetalis ในคู่สมรสที่เป็นพาหะ β -thalassemia ที่สูงเช่นกัน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ในคู่สมรสที่เป็นพาหะ β -thalassemia ทุกราย

เมื่อทำการวิเคราะห์ผลการตรวจยีน α -thalassemia 1 แยกตามพื้นที่ที่ทำการศึกษา พบว่าในแต่ละพื้นที่ก็มีอัตราการตรวจพบยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่แตกต่างกันโดยจังหวัดแพร่ มีอัตราการตรวจพบสูงที่สุด ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าระดับวิทยาของยีนธาลัสซีเมียทั้ง

2 ชนิดมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ทั้งนี้อาจขึ้นอยู่กับ การกระจายของประชากร หรือความแตกต่างทางชาติพันธุ์

จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางโลหิตวิทยาซึ่งประกอบด้วย Red blood cell count (Rbc), Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV และปริมาณ HbA₂ ระหว่างกลุ่มพาหะ β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม และ กลุ่มพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม พบว่าค่า Rbc, Hb, Hct, MCHC, RDW-CV และ HbA₂ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่า MCV และ MCH มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia แม้ว่ามียีน α -thalassemia 1 ร่วมก็ตาม แต่ไม่ทำให้ค่าข้อมูลทางโลหิตวิทยา ข้างต้นหรือปริมาณ HbA₂ เปลี่ยนแปลงไปจากผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ α -thalassemia 1 ในพาหะ β -thalassemia จึงต้องใช้การตรวจในระดับดีเอ็นเอเท่านั้น จากการวิเคราะห์ค่า MCV และ MCH ของผู้เป็นพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม พบว่ามีแนวโน้มสูงกว่า ผู้เป็น β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม แต่ก็ยังต่ำกว่า คนปกติอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นว่า การที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ก็ไม่สามารถทำให้เม็ดเลือดแดงมีขนาดโตขึ้นจนเป็นปกติได้ ถึงแม้ว่าจะมีความสมดุลของการสร้างสายโกลบิน โปรตีนมากขึ้นก็ตามซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁷⁻¹⁹ นอกจากนี้ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า ทั้งสองดังกล่าว ระหว่างกลุ่ม β -thalassemia ที่มี และ ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม มีค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนที่ใกล้เคียงกันมากจึงอาจจะยังไม่เป็นดัชนีที่ดีที่จะนำไปสู่การใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยแยกพาหะ β -thalassemia ที่มียีน α -thalassemia 1 ร่วม ออกจากพาหะ β -thalassemia ที่ไม่มียีน α -thalassemia 1 ร่วมได้ ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ยีน α -thalassemia 1 ในผู้เป็นพาหะ β -thalassemia จำเป็นต้องใช้เทคนิคการตรวจวิเคราะห์ในระดับดีเอ็นเอ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก มหาวิทยาลัยพะเยา รหัสโครงการ สว5202020 ผู้วิจัยขอขอบคุณ ห้องปฏิบัติการชีวโมเลกุล มหาวิทยาลัยพะเยา ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ อุปกรณ์ และอำนวยความสะดวกในการทำวิจัย ตลอดจนอาสาสมัครทุกท่านที่เป็นตัวอย่างในการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Rund D, Rachmilewitz E, β -thalassemia. N Eng J Med 2005; 15: 1135-46.
2. Wasi P, Pootrakul S, Pootrakul P, Pravatmuang P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Ann NY Acad Sci 1980; 344: 352-63.
3. Sutachai V, Chutipongveewate S. Study of thalassemia and hemoglobinopathies in the upper North of Thailand. Bull Chiang Mai Assoc Med Sci 1993; 26: 101-7. (in Thai)
4. Wanapirak C. Prevalence of thalassemia in pregnant woman at Maharaj Nakorn Chaing Mai hospital. J Med Assoc Thai 2004; 84: 1415-8.
5. Kitsirisakul β , Steger HF, Sanguansermisri T. Frequency of α -thalassemia 1 of the southeast asian-type among pregnant women in northern Thailand determine by PCR technique. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1996; 27: 362-3.
6. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23 suppl 2: 1-6.
7. Lam YH, Ghosh A, Tang MHY, Chan V. The risk of α -thalassemia in offspring of β -thalassemia carriers in Hong Kong. Prenat Diagn 1997; 17: 733-6.
8. Ma ESK, Chan AYY, Ha SY, Chan GCF, Lau YL, Chan LC. Screening for (--SEA) α -globin detection in β -thalassemia carriers and prevention of hydrops fetalis. Haematologica 2000; 85: 991-3.
9. Li D, Liao C, Li J, Xie X, Huang Y, Zhong H. Detection of α -thalassemia in β -thalassemia carriers and prevention of Hb Bart's hydrops fetalis through prenatal screening. Haematologica 2006; 91: 649-51.
10. Chong YM, Tan JA, Zubaidah Z, Rahimah A, Kuldip K, George E. Screening of concurrent alpha-thalassemia 1 in beta-thalassemia carriers. Med J Malaysia 2006; 61: 217-20.
11. Siriratmanawong N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Simultaneous PCR detection of β -thalassemia and α -thalassemia 1 (SEA type) in prenatal diagnosis of complex thalassemia syndrome. Clin Biochem 2001; 34: 377-80.
12. Changtrakul Y, Fucharoen G, Kamkeaw T, Jetsrisuparp A, Sanchaisuriya K, Kitcharoen S, et al. Hb A2 level in heterozygous beta-thalassemia using automated hemoglobin analyzer: A study at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University. J Med Tech Assoc 2005; 33: 1244-51. (in Thai)
13. Miller SA, Dyges DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16: 1215.
14. Panyasai S, Sringam P, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. A simplified Screening for α -thalassemia 1 (SEA type) using a Combination of a Modified Osmotic Fragility Test and a Direct PCR on Whole Blood Cell Lysates. Acta Haematol 2002; 108: 74-8.
15. Eng B, Patterson M, Borys S, Chui DH, Wayne JS. PCR-based diagnosis of the Filipino (--(FIL)) and Thai (--(THAI)) alpha-thalassemia-1 deletions. Am J Hematol 2000; 63: 54-6.
16. Viprakasit V, Tanphaichitr VS. Compound heterozygosity for alpha0-thalassemia (--THAI) and Hb constant spring causes severe Hb H disease. Hemoglobin 2002; 26: 155-62.
17. Han J, Zeng R, Hu B. The prevalence of beta-thalassemia heterozygotes compound alpha-thalassemia in Guangdong district. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2001; 22: 514-6.
18. Xu K, Zeng R. Detection of alpha-thalassemia 1 gene among 142 beta-thalassemia gene carriers. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 1999; 20: 206-7.
19. Panigrahi I, Rafeeq PHA, Choudhry VP, Saxena R. High frequency of deletional α -thalassemia in β -thalassemia trait: implications for genetic counseling. Am J Hematol 2004; 76: 297-9.