

การศึกษาโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบิน ในเขตภาคเหนือตอนบน

วรศักดิ์ สุทาชัย*

ตถักจิต ชุตีพงษ์เวท*

บทคัดย่อ

ผู้วิจัยได้ศึกษาโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ จากผู้ป่วยที่มาับการรักษาโรคโลหิตจางที่โรงพยาบาลในเขตภาคเหนือตอนบนโดยไม่แยกเพศและอายุ จำนวน 469 ราย และเด็กแรกเกิดจำนวน 50 ราย โดยวิธี Cellulose acetate electrophoresis พบว่าในเขตภาคเหนือตอนบนมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติสูงมาก ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยตรวจพบ β -thalassemia, Hemoglobin E trait, Homozygous Hemoglobin E, β^0 -thalassemia hemoglobin E disease และ β^+ -thalassemia Hemoglobin E disease เป็นจำนวน 15.6%, 25.5%, 3.3%, 6.7% และ 2.2% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังตรวจพบ α -thalassemia ชนิด EA Bart's disease, Hemoglobin H disease, Hemoglobin H with hemoglobin Constant spring และ Hemoglobin Bart's hydrop fetalis จาก cord blood เป็น 2.2% 14%, 20% และ 80% ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทย โดยเฉพาะเขตภาคเหนือตอนบน จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้การประชาสัมพันธ์ให้ประชากรในพื้นที่เข้าใจถึงปัญหาของการเกิดโรคและควรจะมีการเฝ้าระวังตลอดจนศึกษาและตรวจหาพื้นที่ผิดปกติทั้งในภาวะที่โรคและภาวะที่เป็นพาหะอย่างต่อเนื่อง เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้ในการวางแผนควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียต่อไป

คำรหัส : โรคธาลัสซีเมีย, ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน

* ฝ่ายพยาธิวิทยาคลินิก ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ เชียงใหม่

Abstract : Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies in the Upper North of Thailand.

Sutachai V.*, Chutipongveewate S.*

Thalassemia and Hemoglobinopathies were studied in 469 anemia patient blood and 50 cord blood by cellulose acetate electrophoresis. It was found that the prevalence of thalassemia and abnormal hemoglobin were very high. The abnormality of β -thalassemia, Hemoglobin E

trait, Homozygous Hemoglobin E, β -thalassemia hemoglobin F disease and β^+ -thalassemia hemoglobin E disease were 15.6%, 25.5%, 3.3%, 6.7% and 2.2%, respectively. The abnormality of α -thalassemia in cord blood EA Bart's, hemoglobin H disease, hemoglobin H disease with hemoglobin Constant Spring and hemoglobin Bart's hydrop fetalis were 2.2%, 14%, 20% and 80%, respectively. This indicated that thalassemia and hemoglobinopathies are still important public health problem in the upper north of Thailand. So the study of abnormal gene in patients and carriers could be continued in order to prevent and control these diseases successfully.

Keyword : Thalassemia, Hemoglobinopathies

*Clinical Pathology Section, Regional Medical Sciences Center, Chiang Mai.

บทนำ

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นโรคเลือดทางพันธุกรรมอย่างหนึ่งอันเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของสุขภาพอนามัยและการสาธารณสุขของประเทศ ประมาณร้อยละ 20-30 ของประชากรมีธาลัสซีเมีย α -Thalassemia, ร้อยละ 3-9 มีธาลัสซีเมีย β -thalassemia และพบธาลัสซีเมียของฮีโมโกลบินผิดปกติประมาณร้อยละ 13(1-3)

ธาลัสซีเมียเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ทำให้การสร้างโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย โกลบินชนิดหนึ่งที่มีเกินจะเป็นตัวสำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อเม็ดเลือดแดงเพราะอาจจะตกตะกอนแล้วถูกย่อยสลายไปภายในเม็ดเลือดแดง(4) การย่อยสลายของโกลบินเหล่านี้ทำให้เกิดการปลดปล่อย free oxygen radical เช่น superoxide และ hydroxyl radical ออกมา และทำให้เกิด lipid peroxidation ที่ผนังเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยจะแข็ง

กระด้างและมักจะถูกม้ามจับทำลายทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจึงมีอาการซีด, เหลือง, ตับม้ามโตและอาการแทรกซ้อนอื่นๆ (5-8) ดังนั้นการควบคุมโรคธาลัสซีเมียให้ได้ผลจึงต้องประกอบด้วยการป้องกันมิให้มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียเกิดขึ้นใหม่ และทำการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เกิดขึ้นมาแล้วให้ดีที่สุด

การศึกษาอุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนบนโดยการตรวจพาหะของธาลัสซีเมียจะทำให้สามารถทราบสาเหตุและขนาดของปัญหาตลอดจนสามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการวางแผนควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนบนได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัสดุและวิธีการ

ถึงส่งตรวจ

เลือดของผู้ป่วยที่มารับการรักษาโรคโลหิตจางที่โรงพยาบาลในจังหวัดเชียงใหม่ ลำพูน แม่ฮ่องสอน แพร่ จำนวน 469 ราย โดยไม่แยกเพศและอายุ และเลือดของเด็กแรกเกิดจำนวน 50 ราย รายละ 3 ml. ใส่ขวดที่มีสารกันเลือดแข็ง EDTA นำมาตรวจวิเคราะห์

การตรวจหา OF (osmotic fragility test)

วัดความเปราะของเม็ดเลือดแดงด้วย 0.3% saline ผลบวกคือเม็ดเลือดแดงไม่แตก (decrease osmotic fragility) ผลลบคือเม็ดเลือดแดงแตก ถ้าเม็ดเลือดแดงคนปกติจะให้ผลลบทุกราย

การทดสอบกับ DCIP (Dichlorophenolindophenol test)

เป็นการตรวจหาความผิดปกติของ Hemoglobin ที่มีโครงสร้างผิดปกติโดยการตกตะกอนกับสี ผลบวกคือมีการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงที่มี Hemoglobinopathies ผลลบคือไม่มีการตกตะกอน

การย้อมหา Fetal cell

เป็นการตรวจย้อม Blood film ด้วย 0.1% Amido black B pH 2.0 ผลบวกคือ การติดสี น้ำเงินของเม็ดเลือดแดงของคนที่มี Hemoglobin ชนิด F หรือ Bart เป็นส่วนประกอบ ผลลบคือการไม่ติดสี

การตรวจย้อมหา Inclusion body

เป็นการตรวจย้อมเม็ดเลือดแดงดูตะกอนที่เกิดจากการติดสี 1% brilliant cresyl blue ของคนที่มีเม็ดเลือดแดงผิดปกติผลบวกคือการมีตะกอน (Inclusion body) ในเม็ดเลือดแดง ผลลบคือการไม่เกิดตะกอนสีในเม็ดเลือดแดง

การตรวจ Hemoglobin typing

เป็นการตรวจแยกชนิดของ Hemoglobin โดยวิธี Electrophoresis ซึ่งคนปกติจะให้ผลเป็น A₂A สำหรับคนที่มี Hemoglobin ผิดปกติจะให้ผลเป็น EA, EF, EFA, A₂A, Bart's, H, FA, ฯลฯ

การตรวจหา %A₂ โดยวิธี Column chromatography

เป็นการตรวจหาความผิดปกติแฝงของ Hemoglobin ชนิด β -Thalassemia ซึ่งจะให้ค่า %A₂ มากกว่า 3.5 % แต่ไม่เกิน 9.9% ในคนปกติจะให้ค่าไม่เกิน 3.5 % และภาวะการมี Hb E แฝง คือการที่มีค่า Hb A₂ มากกว่า 9.9 %

ผลการทดลอง

จากการศึกษาจะพบว่าในเขตภาคเหนือตอนบนมีการพบภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติดังนี้

ตรวจพบ β -thalassemia จำนวน 15.6 %, Hemoglobin E trait 25.5%, Homozygous hemoglobin E 3.3%, β -thal/Hb E disease (β^0 -thal/Hb E) 6.7%, β -

thalassemia/Hemoglobin E disease (B^+ -
thal/Hb E) 2.2%, ดังตารางที่ 1

ตรวจพบ EA Bart's disease (α -thal
 $_1$ /thal $_2$ /HbE) 2.2%, Hemoglobin H

disease (α -thal $_1$ / α -thal $_2$) 14%, Hb H
disease (α -thal $_1$ /HbCS) 20%, Hb Bart's
Hydrop fetalis cord blood 80% ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงร้อยละของ Hemoglobin typing ของภาวะ β - thalassemia โดยวิธี

Cellulose acetate electrophoresis

ชนิดของ Thalassemia	OF	DCIP	FETAL CELL	INCLUSION BODIES	ชนิดของ Hb-typing	% จำนวน ผลบวก
β - thalassemia	d	2+	-	-	A ₂ A	15.6
Hb E trait	n	2+	-	-	EA	25.5
Homozygous Hb E	d	4+	-	-	EE	3.3
β - thal/Hb E disease (B^0 - thal/Hb E)	d	2+	+	-	EF	6.7
β - thal/Hb E disease (B^+ - thal/Hb E)	d	2+	+	-	EFA	2.2

OF : d = decrease Osmotic fragility, n = normal

DCIP : 2+ = สารละลายขุ่น สีเขียวน้ำเงิน มีตะกอนลอยอยู่ในสารละลาย

4+ = สารละลายใสสีเขียวอ่อนมีตะกอนจำนวนมากตกอยู่ที่ก้นหลอด

FETAL CELL STAIN: ผลการย้อมสีเม็ดเลือดแดงต่อ oil power (X100) field ของกล้องจุลทรรศน์

- คือไม่ติดสี, + คือติดสีตั้งแต่ 1 ใน 4 ของเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์

INCLUSION BODIES PREPARATION : ผลการย้อมดูตะกอน (inclusion) ในเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์ - คือไม่มีตะกอน, + คือมีตะกอน ตั้งแต่ 1 ใน 4 ของเม็ดเลือดแดงต่อ oil power field ของกล้องจุลทรรศน์

ตารางที่ 2 แสดงร้อยละของ Hemoglobin Bart's ใน cord blood ของภาวะ α -thalassemia

โดยวิธี Cellulose acetate electrophoresis

ชนิดของ Thalassemia	OF	DCIP	FETAL CELL	INCLUSION BODIES	ชนิดของ Hb-typing	% จำนวน ผลบวก
EA Bart's disease (α - $\text{thal}_1/\text{thal}_2/\text{HbE}$)	d	2+	+	-	EA Bart's	2.2
Hb H disease (α - thal_1/α - thal_2)	n	2+	+	+	A ₂ A Bart's H	14
Hb H disease (α - $\text{thal}_1/\text{Hb CS}$)	d	0+	+	+	CSA Bart's H	20
Hb Bart's hydrop fetalis	d	2+	+	-	Portland, Bart's	80

OF : d = decrease Osmotic fragility, n = normal

DCIP : 0 = สารละลายไฮโปโทนิก น้ำเงินไม่ตกตะกอน

2+ = สารละลายเข้มข้น น้ำเงินมีตะกอนลอยอยู่ในสารละลาย

FETAL CELL STAIN: ผลการย้อมสีเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์ - คือไม่ติดสี, + คือติดสีตั้งแต่ 1 ใน 4 ของเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์ INCLUSION BODIES PREPARATION : ผลการย้อมดูตะกอน(inclusion)ในเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์ - คือไม่มีตะกอน, + คือมีตะกอน ตั้งแต่ 1 ใน 4 ของเม็ดเลือดแดงต่อ field ของกล้องจุลทรรศน์

วิจารณ์

จากการศึกษาโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติโดยวิธี Cellulose acetate electrophoresis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคโลหิตจางในโรงพยาบาลในเขตภาคเหนือตอนบน ตรวจพบพาหะของโรค β -thalassemia สูง 15.6% ซึ่งมากกว่าในกรุงเทพฯ ที่มีผู้ทำการศึกษาไว้ประมาณ 6.3% เนื่องจากในเขตภาคเหนือตอนบนนิยมแต่งงานกันในกลุ่มชาติพันธุ์เดียวกัน ทำให้เกิด

การถ่ายทอดลักษณะThalassemia อัตราการเกิดโรค β -thalassemia จึงสูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบอีกว่าพาหะของ Hemoglobin E ในเขตภาคเหนือตอนบนก็สูงกว่าในกรุงเทพฯ ซึ่งมีผู้ทำการศึกษาไว้โดยในเขตภาคเหนือจะตรวจพบ Hemoglobin E trait 25.5% และ Homozygous E 3.3% ในขณะที่กรุงเทพฯ ตรวจพบเพียง 26.7% และ 2.7% ตามลำดับ ซึ่งอาจเกิดจากการอพยพถิ่นฐานของประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เข้ามาทำงานใน

พื้นที่ภาคเหนือตอนบน เช่นเดียวกับการอพยพถิ่นฐานของประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือเข้าไปทำงานในกรุงเทพฯ(9) ซึ่งทำให้พาหะของ Hemoglobin E สูงกว่าที่มีผู้ทำการศึกษาไว้(3-4)

นอกจากนี้ผู้ศึกษาวิจัยยังตรวจพบพาหะ β -thalassemia ที่มี Hemoglobin E ร่วมด้วยสูงถึง 3.2% ซึ่งแสดงว่าการอพยพถิ่นฐานของประชากรทำให้เกิดการแพร่กระจายของธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติได้อย่างกว้างขวาง ทำให้เกิดความผิดปกติของโรคทางพันธุกรรมได้อย่างซับซ้อนมากขึ้นทำให้ขนาดของปัญหาของโรคธาลัสซีเมียมีขนาดใหญ่ขึ้นตามลำดับนอกจากนี้ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ศึกษาวิจัยได้ศึกษาถึง Hemoglobin Bart's ใน cord blood เพื่อช่วยวินิจฉัย α -thalassemia ตรวจพบว่ามี α -thalassemia trait 2.2%, Hemoglobin H disease 14%, Hemoglobin H disease & constant spring 20% และ Hemoglobin Bart's hydrop fetalis 80% ซึ่งต่ำกว่าที่เคยมีผู้ศึกษาไว้เล็กน้อย เนื่องจากการศึกษาโดยวิธี electrophoresis ไม่สามารถแยก α -thalassemia ได้อย่างสมบูรณ์เหมือนวิธี DNA mapping(10) ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงพอสรุปได้ว่าอัตราเฉลี่ยความชุกของ α -thalassemia ยังคงที่ไม่เปลี่ยนแปลง

อนึ่งการตรวจหาพาหะของโรคธาลัสซีเมียโดยวิธี electrophoresis ยังมีข้อจำกัดหลายอย่างคือเครื่องมือและน้ำยาที่ใช้มีราคาแพงไม่สามารถนำไปตรวจในโรงพยาบาลชุมชนและโรงพยาบาลขนาดเล็ก

แต่กระนั้นก็ตามการตรวจกรองสามารถปฏิบัติได้ในโรงพยาบาลขนาดเล็กโดยห้องปฏิบัติการสามารถพัฒนาการตรวจธาลัสซีเมียเบื้องต้นด้วยวิธี OF, DCIP, Fetal cell stain, Inclusion bodies preparation ได้มีผู้ศึกษาไว้ว่าวิธีดังกล่าวมีความไว 100% ความจำเพาะ 96.9%, และผลบวกложง 0.0% ผลบวกปลอม 2.0%(9) ซึ่งการทดสอบดังกล่าวสามารถแยกผู้ป่วย Thalassemia และฮีโมโกลบินผิดปกติได้อย่างเบื้องต้น หากพบความผิดปกติของเลือดผู้ป่วยจากการคัดกรองเบื้องต้นแล้วห้องปฏิบัติการควรนำส่งเลือดไปยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานอีกครั้งหนึ่งจะทำให้การรักษาคและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในเขตภาคเหนือตอนบนเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P, Pootrakul P, Pravatmuang P, Winichagoon P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Ann NY Acad Sci 1980; 344 : 352-63.
2. WHO Working Group. Community control of heredity anemias : memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1983; 61: 63-80.
3. Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia. Hemoglobin 1987; 11: 65-88.
4. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1981.

5. ประภาพร เอื้อตรงจิตต์, คชงศ์ สงวน
เสริมศรี, กังวาลย์ รัชย์เภา. ภาวะ Beta
Thalassemia Trait และ ภาวะมี
Hemoglobin E แฝงในหญิงตั้งครรภ์ โรง
พยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่
เวชสาร 2537; 33: 9.
6. Wasi P. Haemoglobinopathies including
thalassemia. Clin Haematol 1981
;10:707
7. Winichagoon P, Higgs DR, Goodbourn
SEY, Clegg JB, Weatherall DJ, Wasi P.
The molecular basis of α -thalassemia in
Thailand. EMBO J 1984 ;3: 1813.
8. Maniatis T. The molecular genetics of
human hemoglobins. Ann Rev Genet
1980;14:145.
9. Suwankiri P, Sangkitporn S, Samaharn
S, Ratanavilaisakul P. Screening for
Carriers of Thalassemia and abnormal
hemoglobins. Bull Cu Med Tech 1992;
5: 981-991.
10. วังวิริ หิรัญชะวะสิต, วิไลรัตน์ นุชประบูร,
ทวีสุข กรรณล้วน. อิเล็กโตรโฟเรซิสทาง
การแพทย์ พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: ภาควิ
ชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยมหิดล, 2531.