

## บทบรรณาธิการ

# Thalassemia: Screening and Prevention

## กิตติ ต่อจรัส

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

โรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ เป็นภาวะผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีอุบัติการณ์ของยีน ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติสูงถึงร้อยละ 20-30 จากอุบัติการณ์นี้สามารถคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคได้ประมาณร้อยละ 1 ของประชากร<sup>1</sup>

### การตรวจกรองพาหะ (screening)

จุดประสงค์คือตรวจกรองพาหะในทุกคนของประชากรเป้าหมายโดยเฉพาะคู่สามีภรรยาที่มีโอกาสเสี่ยงจะมีลูกเป็นโรค เพื่อเป็นข้อมูลในการบอกอัตรารisiko และหนทางเลือก (options) ในการป้องกันโรค ประชากรเป้าหมายได้แก่ผู้ที่เป็พาหะของฮีโมโกลบินอี (Hemoglobin E, Hb E) เบต้าธาลัสซีเมีย ( $\beta$ -thalassemia) และแอลฟาธาลัสซีเมีย-1 ( $\alpha$ -thalassemia 1) และโรคเป้าหมายที่จะควบคุมป้องกันโดยการตรวจทารกในครรภ์ก่อนคลอด คือ

1. Homozygous  $\beta$ -thalassemia
2.  $\beta$ -thalassemia/Hb E
3. Hb Bart's hydrops fetalis

### รูปแบบของการตรวจกรองพาหะ<sup>2</sup>

#### 1. ตรวจกรองในครอบครัวที่เคยมีลูกเป็นโรค (family-centred approach)

ควรทำเป็นอันดับแรก (first priority) เพราะทุกๆ ครั้งของการตั้งครรภ์ 1 ใน 4 มีโอกาสมีลูกเป็นโรคและการที่มีลูกเป็นโรคมมาแล้วทำให้ง่ายต่อการให้คำแนะนำ

ปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ซึ่งเรียกการให้คำปรึกษานิดนี้ว่าเป็น retrospective genetic counseling ผู้ให้คำปรึกษาควรเป็นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยเพราะมีความรู้จักและคุ้นเคยกับผู้ป่วยมากที่สุด นอกจากนี้ญาติพี่น้องของครอบครัวที่มีลูกเป็นโรคควรได้รับข้อมูลการตรวจกรองและได้รับคำแนะนำปรึกษาด้วยในกรณีที่ตรวจพบว่าเป็นพาหะของโรค ข้อจำกัดของการตรวจกรองวิธีนี้คือไม่สามารถป้องกันโรคในครอบครัวที่ไม่มีประวัติมีลูกเป็นโรคได้

#### 2. ตรวจกรองในประชากร (population screening)

ควรให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรคต่อชุมชนให้ตระหนักก่อนแล้วจึงให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ รูปแบบในการตรวจกรองควรจะทำได้ง่ายในชุมชนและหน่วยตรวจกรองควรกระจายไปตามชุมชน การตรวจกรองพาหะก่อนที่จะมีลูกเป็นโรคเรียกว่า "prospective carrier diagnosis" ต้องมีการวางแผนที่ดีและนโยบายที่แน่ชัด มีองค์การรองรับที่จะเป็นแหล่งให้ข้อมูลที่ถูกต้อง การฝึกอบรมบุคลากรและมีการควบคุมคุณภาพของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (quality control) ที่ดีด้วย

#### นโยบายการตรวจกรองกับการป้องกันโรค

การตรวจกรองควรจะทำในประชากรทุกเป้าหมายโดยไม่คำนึงถึงสถานะทางสังคม เชื้อชาติหรือถิ่นที่อยู่อาศัย กลยุทธ์ในการตรวจกรองแต่ละกลุ่มประชากรจึงมีความสำคัญ องค์ประกอบและปัจจัยที่สำคัญของการตรวจ

กรองได้แก่

1. มีนโยบายระดับรัฐบาลในการตรวจกรองหาพาหะที่แน่ชัด
2. ประชากรต้องได้รับข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับโรคอย่างดี
3. สามารถให้การวินิจฉัยพาหะที่ถูกต้องแม่นยำ
4. การเก็บข้อมูลและตัวอย่างของเลือดไปห้องปฏิบัติการต้องเป็นระบบและมีประสิทธิภาพ
5. ห้องปฏิบัติการที่ตรวจวินิจฉัยควรมีเครือข่ายที่สามารถติดต่อเชื่อมโยงกันและมีระบบ การควบคุมคุณภาพ (quality control)
6. มีระบบการรายงานผลการตรวจแก่แพทย์และผู้ป่วย
7. ข้อมูลต่างๆ ต้องเก็บไว้ด้วยความลับ (confidential) และพร้อมที่จะเรียกมาตรวจสอบได้
8. มีหน่วยให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์
9. มีหน่วยวินิจฉัยทารกในการครรภ์ก่อนคลอดรองรับคู่ที่มีโอกาสเสี่ยงมีลูกเป็นโรค
10. มีระบบการตรวจสอบทุกขั้นตอน (feed back)

### ประชากรเป้าหมายของการตรวจกรอง<sup>3</sup>

1. **การตรวจกรองในคลินิกฝากครรภ์ (antenatal screening)** ทำการตรวจกรองในผู้มาฝากครรภ์ครั้งแรกและถ้าพบว่าเป็นพาหะก็จะตรวจกรองสามีต่อไป วิธีนี้จะต้องรณรงค์ให้สูติแพทย์ พยาบาล และผดุงครรภ์มีความรู้และเข้าใจโรคธาลัสซีเมีย การตรวจกรองในระยะแรกของการตั้งครรภ์มีข้อดีคือมีเวลาสามารถค้นหาโอกาสเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นโรคและส่งต่อทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้
2. **การตรวจกรองก่อนแต่งงาน (premarital screening)** เป็นสิ่งที่ควรทำ ในบางประเทศกำหนดเป็นนโยบายให้คู่แต่งงานตรวจกรองหาพาหะก่อนแต่งงาน เช่นประเทศกรีซ และ อิตาลี ทำให้สามารถลดอุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียลงได้

3. **การตรวจกรองในประชากรในชุมชน (community screening)** ประชากรเป้าหมายคือผู้อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และประชากรในหมู่บ้านจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโรคก่อนที่จะตรวจเลือด

4. **การตรวจกรองในโรงเรียน (screening in highschool)** ต้องให้ข้อมูลกับนักเรียนและผู้ปกครองไม่ให้ตื่นตระหนก ต้องอาศัยครูที่มีความรู้และเข้าใจและมีส่วนร่วมในการตรวจกรองรอบ

5. **การตรวจกรองตามพงศาวลี (cascade screening)** ใช้ในกรณีอุบัติการณ์ของความผิดปกติของยีนพบได้น้อยโดยการตรวจกรองของญาติพี่น้องที่เป็นพาหะหรือใช้ในกลุ่มที่ แต่งงานในเครือญาติ

### วิธีการตรวจกรองพาหะ<sup>4</sup>

1. **การตรวจกรองอย่างง่าย (screening method)** เป็นการตรวจกรองพาหะของธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติอย่างคร่าวๆ ซึ่งต้องตรวจยืนยันโดยวิธีมาตรฐานอีกครั้ง ประกอบด้วย

- 1.1 การทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดงชนิดหลอดเดียว (one tube osmotic fragility, OF) โดยการดูการแตกของเม็ดเลือดแดงในน้ำเกลือเข้มข้นร้อยละ 0.36 ซึ่งเม็ดเลือดแดงของคนปกติจะแตกหมด แต่พาหะของโรคธาลัสซีเมียจะแตกไม่หมด (ให้ผลบวก)
- 1.2 การทดสอบฮีโมโกลบินไม่เสถียรโดยการตกตะกอนสีด้วยดีคลอโรฟีนิลอินโดล (dichloro phenol-indol phenol (DCIP) precipitation test) สี DCIP ทำให้โมเลกุลของฮีโมโกลบินไม่เสถียรสลายตัวและตกตะกอน จึงใช้ตรวจกรองหาฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ ได้แก่ฮีโมโกลบินอี และเอช

จากการศึกษาของ กุลนภา พูเจริญ และคณะ<sup>5</sup> ได้ทดสอบการตรวจกรองโดยใช้ DCIP test และ OF test ในจำนวน 301 คนพบว่า ความไว (sensitivity) ร้อยละ 100 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 69.8 positive predictive value ของการทำ test ทั้ง 2

(combined test) ร้อยละ 77.2 negative predictive value ร้อยละ 100

1.3 การตรวจค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (red cell indices) ประกอบด้วย MCV (mean cell volume) MCH (mean cell hemoglobin) เป็นค่าที่ตรวจวัดโดยใช้เครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยภาวะของธาลัสซีเมียในกรณีที่มีค่า MCV ต่ำ (<80 fl) และ MCH ต่ำ (<27pg) แต่การใช้ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงอย่างเดียวจะไม่สามารถแยกได้จากผู้ป่วยโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กซึ่งมีค่า MCV ต่ำเช่นกัน

## 2. การตรวจยืนยัน (confirmation test)<sup>6</sup>

2.1 การตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin analysis) สามารถยืนยันการวินิจฉัยภาวะของ  $\beta$ -thalassemia ฮีโมโกลบินผิดปกติเช่น Hb E และโรคธาลัสซีเมีย โดยค่าพาหะของ  $\beta$ -thalassemia จะมีค่า Hb A<sub>2</sub> มากกว่า ร้อยละ 3.5 ส่วนพาหะของฮีโมโกลบินอื่นจะมีค่าร้อยละ 25 ถึง 35

2.2 การตรวจหาพาหะของ  $\alpha$  thalassemia 1 ซึ่งในประเทศไทย  $\alpha$  thalassemia 1 ที่พบบ่อยคือชนิด Southeast Asian ( $\alpha\alpha$  /--SEA) ซึ่งมีการขาดหายของยีน 17.5 kb สามารถทำได้โดยเทคนิค gene amplification หรือ PCR (polymerase chain reaction) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงและทำได้ในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

## ตัวอย่างของโครงการป้องกันโรคธาลัสซีเมียใน

### โรงพยาบาลระดับต่างๆ

#### โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี<sup>7</sup>

โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลสระบุรี ทำการตรวจกรองในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ มกราคม 2544 ถึงธันวาคม 2545 จำนวน 4,214 คน หญิงตั้งครรภ์ 3,739 คน (ร้อยละ 88.7) ให้ความร่วมมือในโครงการฯ ตรวจกรองด้วย OF test และ DCIP test พบว่าการตรวจกรองที่เป็นผลบวก (OF and/

or DCIP positive) ใน 1,742 จากหญิงตั้งครรภ์ 3,739 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 46.5 สำหรับการติดตามสามีของหญิงตั้งครรภ์ 1,742 คนสามารถตามสามีมาตรวจได้ 960 คนหรือคิดเป็นร้อยละ 55.1 ผลการตรวจเลือดสามี 960 คนพบ 443 คน (ร้อยละ 46.1) มีผลการตรวจกรองเป็นบวก จากผลการตรวจกรองจะได้คู่เสี่ยงของการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมีย (risk couples) จำนวน 20 คู่ซึ่งได้รับการแนะนำให้ทำวินิจฉัยก่อนคลอด พบว่า 12 คู่เสี่ยง ได้ทำวินิจฉัยก่อนคลอดโดยวิธี cordocentesis ในจำนวนนี้ 3 ใน 12 ราย (ร้อยละ 25.0) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น severe thalassemia และตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ (selective abortion)

#### โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่<sup>8</sup>

การป้องกันโรค Hb Bart's hydrops fetalis ระหว่างมิถุนายน 2533 ถึง มิถุนายน 2541 ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงในภาคเหนือ โดยการตรวจในครอบครัวที่มีประวัติคลอดบุตรเป็นโรค (history review for known risk) และการตรวจกรองโดยวิธี Simple Erythrocyte Osmotic Fragility Test คู่เสี่ยงจะได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดโดยวิธี cordocentesis นำ fetal blood มาวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบิน พบว่าสามารถวินิจฉัย Hb Bart's hydrops fetalis 89 รายจากการตั้งครรภ์ 29,399 รายคิดเป็นอุบัติการณ์ 0.305

#### โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์<sup>9</sup>

โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียฯ เริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2535 ตัวอย่างการตรวจกรองในหญิงตั้งครรภ์ 5,078 ราย พบว่าคู่เสี่ยงที่ยอมรับการวินิจฉัยก่อนคลอด 135 ราย (ร้อยละ 2.8) การวินิจฉัยก่อนคลอดโดยวิธี amniocentesis พบว่า 40 ราย (ร้อยละ 29.6) เป็นโรค 5 ใน 40 (ร้อยละ 12.5) ให้การวินิจฉัยผิด (misdiagnosed) เนื่องจากการปนเปื้อนของเลือดแม่ในน้ำคร่ำ (contamination of maternal blood cells in amniotic fluid) 2 ราย (ร้อยละ 5) ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ (Questionable results) และ 1 ราย (ร้อยละ

0.7) มีภาวะแทรกซ้อนจากการแท้งบุตร (abortion)

### โรงพยาบาลรามธิบดี<sup>10</sup>

โครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลตรวจกรองในหญิงตั้งครรภ์ 7,736 ราย โดยใช้ mean corpuscular volume (MCV) น้อยกว่า 80 fL. พบว่า 3,670 ราย (ร้อยละ 42) ให้ผล MCV ผิดปกติ ในจำนวนนี้ พบว่า 2,390 ราย (ร้อยละ 70) ให้ผลการตรวจยืนยันผิดปกติ สามารถติดตามสามีมาตรวจได้ร้อยละ 77 และพบ 75 คู่เสี่ยงในการมีลูกเป็นโรคและในจำนวนนี้มีคู่เสี่ยง 58 คู่ (ร้อยละ 77.3) ยินยอมตัดสลิ้งใจทำการวินิจฉัยก่อนคลอด พบว่าทารกในครรภ์ 8 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น Beta-thalassemia/HbE และได้รับการยุติการตั้งครรภ์ การวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอดพบภาวะแทรกซ้อน (fetal loss) 3 ราย (ร้อยละ 6)

### สรุป

การตรวจกรองด้วย OF และ DCIP สามารถทำได้ง่าย รวดเร็ว ประหยัดและเหมาะสำหรับการตรวจในประชากรทำให้สามารถควบคุมและป้องกันทารกที่เกิดใหม่ที่เป็น severe thalassemia ให้น้อยลง การวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอดเป็นมาตรการหนึ่งในการป้องกันโรค แต่การให้ประชาชนตระหนักถึงความสำคัญในการตรวจกรอง การให้ความรู้กับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์เป็นส่วนที่สำคัญ และที่สำคัญที่สุดคือนโยบายของรัฐบาลที่จะทำให้สามารถควบคุมโรคนี้ให้น้อยลง

### เอกสารอ้างอิง

1. Fucharoen S, Winichagoon P. *Thalassemia in Southeast Asia : problems and strategy for prevention and control. Southeast Asean J Trop Med Public Health 1992;23:647-55.*
2. *Guidelines for the management of thalassemia. Thalassemia International Foundation (TIF). April 2000.*
3. *Guidelines for the control of haemoglobin disorders. The sixth annual meeting of the WHO Working Group on Haemoglobinopathies held in Sardinia. Modell B ed. April 1989.*
4. *International Committee for Standardization in Hematology. Recommendation for selected methods for quantitative estimation of Hb A<sub>2</sub> reference preparation. Br J Haematol 1979;42:133-6.*
5. Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Dangwibul S, Fucharoen S. *A simplified screening strategy for thalassaemia and haemoglobin E in rural communities in Southeast Asia. Bull World Health Organ 2004;82: 364-72.*
6. Marengo-Rowe. *Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. J Clin Path 1965;18:790-2.*
7. Chareonkul P, Kraisin J. *Prevention and control of thalassemia at Saraburi Regional Hospital. J Med Assoc Thai 2004;87:8-15.*
8. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguanserm Sri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P, Steger HF, Sekararithi R, Tuggapichitti A. *Prenatal eradication of Hb Bart's hydrops fetalis. J Reprod Med 2001;46:18-22.*
9. Kor-anantakul O, Suwanrath CT, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Liabsuetrakul T, Rattanaprueksachart R. *Prenatal diagnosis of thalassemia in Songklanagarind Hospital in southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29:795-800.*
10. Jaovisidha A, Ajjimarkorn S, Panburana P, Somboonsub O, Herabutya Y, Rungsiprakarn R. *Prevention and control of thalassemia in Ramathibodi Hospital, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000;31:561-5.*