บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ฮีโมโกลบิน เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเม็ดเลือดแดง ทำหน้าที่เป็นตัวนำออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์และเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่างๆของร่างกาย ฮีโมโกลบินประกอบด้วยสายโกลบิน 2 ชนิด คือ ชนิดอัลฟาหรือที่คล้ายอัลฟา (α-globin or α-like globin) และชนิดเบต้าหรือที่คล้ายเบต้า (β-globin or β-like globin) ชนิดละ 2 สาย จับตัวอยู่ด้วยกันเป็น tetramer ตัวอย่างเช่น ฮีโมโกลบิน เอ (Hb A) ประกอบด้วยสายอัลฟา-โกลบิน 2 สาย และสายเบต้า-โกลบิน 2 สาย ($\alpha_2 \beta_2$) เป็นต้น [1,,2]

การสร้างสายโกลบิน ถูกควบคุมโดยยีน 2 กลุ่ม คือ

1. ยีนกลุ่มอัลฟาโกลบิน (α-globin gene cluster) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ตำแหน่งที่ 16p13.3 มีการเรียงตัวตามลำดับ คือ 5'-ζ-$\psi\zeta$-$\psi\alpha$2-$\psi\alpha$1-α2-α1-θ-3' ยีน α สร้างสายโกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในระยะตัวอ่อน (embryonic Hb) ส่วนยีน α2 และ α1 สร้างสายโกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน เอฟ ($\alpha_2 \gamma_2$) ของทารกในครรภ์ และฮีโมโกลบิน เอ ($\alpha_2 \beta_2$) ในผู้ใหญ่

2. ยีนกลุ่มเบต้าโกลบิน (β-globin gene cluster) อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 11 ตำแหน่ง 11p15.5 เรียงตัวตามลำดับ คือ 5'-ε-Gγ-Aγ-$\psi\beta$-δ-β-3' ยีน ε สร้างสายโกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในระยะตัวอ่อน ยีน Gγ และ Aγ สร้างสายโกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน เอฟ ($\alpha_2 \gamma_2$) และยีน β สร้างสายโกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน เอ ($\alpha_2 \beta_2$)

ฮีโมโกลบินปกติที่พบในผู้ใหญ่ มี 3 ชนิด คือ Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) มีปริมาณร้อยละ 97 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด Hb A_2 ($\alpha_2 \delta_2$) มีปริมาณร้อยละ 2.5-3.5 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด และ Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) มีปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด ส่วนในทารกแรกคลอด พบ Hb F ได้ถึงร้อยละ 85-90 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด [1]

ความผิดปรกติทางพันธุกรรม ที่ทำให้มีการสร้างสายโกลบินลดลงหรือสร้างไม่ได้ และเกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) เรียกว่า โรคธาลัสซีเมีย (thalassemia)

โรคธาลัสซีเมียมีอุบัติการณ์สูงในประเทศแถบเอเชียอาคเนย์ อินเดีย ทะเลจีนใต้ แ ละแถบชายฝั่งทะเลเมดิเตอร์เรเนียน ที่สำคัญพบได้ 2 ชนิด คือ อัลฟา-ธาลัสซีเมีย และเบต้าธาลัสซีเมีย

อุบัติการณ์ของพาหะธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่งในประชากรไทย มีประมาณร้อยละ 40 หรือมากกว่า 20 ล้านคน แบ่งเป็นอัลฟา-ธาลัสซีเมียประมาณร้อยละ 20-30 และเบต้า-ธาลัสซีเมียร้อยละ 3-9 นอกจากนี้ยังพบฮีโมโกลบินที่ผิดปรกติอีก 2 ชนิดที่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด (point mutation) คือฮีโมโกลบิน อี (Hb E) และฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (Hb Constant Spring; Hb CS) ซึ่งมีอุบัติการณ์ทั่วประเทศประมาณร้อยละ 13 และ 6-11 ตามลำดับ[1]

เบต้า-ธาลัสซีเมีย เกิดจากยีนเบต้าโกลบินที่ผิดปรกติ ทำให้สร้างเบต้า-โกลบินได้ลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด เช่นการเปลี่ยนชนิดของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide substution) นิวคลีโอไทด์จำนวนน้อยขาดหายไป (small deletion) หรือเกินมา (insertion) ผู้ป่วยจะมีอาการซีด ตับม้ามโต น้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ รูปหน้าเปลี่ยนที่เรียกว่า thalassemic facies คือ หน้าผากและกรามบนยื่น โหนกแก้มสูง จมูกแบน ตาห่าง กระดูกเปราะและหักง่าย ความรุนแรงของอาการมีหลายระดับขึ้นอยู่กับการสร้างสายเบต้า-โกลบิน ถ้าไม่สามารถสร้างได้เลยจะมีอาการรุนแรงมากกว่า เรียกว่าเบต้า-ศูนย์ธาลัสซีเมีย (β^0-thalassemia) และถ้าสามารถสร้างได้บ้างจะมีอาการรุนแรงน้อยกว่า เรียกว่าเบต้าบวก-ธาลัสซีเมีย (β^+-thalassemia) ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนเบต้าศูนย์กับเบต้าศูนย์ (β^0/β^0) เบต้าศูนย์กับเบต้าบวก (β^0/β^+) หรือเบต้าบวกกับเบต้าบวก (β^+/β^+) ทำให้เกิดโรคเบต้า-ธาลัสซีเมียได้หลายชนิดที่มีอาการรุนแรงได้มากน้อยแตกต่างกัน ปัจจุบันทั่วโลกพบชนิดของการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดเบต้า-ธาลัสซีเมียเกือบ 200 ชนิด และในประเทศไทยมีรายงานอย่างน้อย 24 ชนิด[1,,3]

อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 (α-thalassemia 1) หรืออัลฟาศูนย์-ธาลัสซีเมีย (α^0-thalassemia) อัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดนี้จะไม่สามารถสร้างโปรตีนสายอัลฟา-โกลบินได้เลย เนื่องจากมีการขาดหายไปของยีนอัลฟา-โกลบินทั้ง 2 อัลลีล อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ชนิดที่พบบ่อยในเอเชียอาคเนย์ รวมทั้งในประเทศไทยคือชนิด Southeast Asia type ($--^{SEA}$) เกิดจากมียีนขาดหายไปประมาณ 19 กิโลเบส ส่วนทางแถบชายฝั่งทะเลเมดิเตอร์เรเนียนจะพบชนิด Mediterranean type ($--^{Med}$) ได้บ่อย ซึ่งมียีนขาดหายไปประมาณ 18 กิโลเบส และอีกประมาณ 10 ชนิดที่พบได้ไม่บ่อย มีรายงานพบอัลฟา-ธาลัสซีเมีย ชนิด Thai ($--^{Thai}$) ในคนไทยหลายครอบครัว มียีนที่ขาดหายไปยาวประมาณ 34 กิโลเบส[3,4]

โฮโมไซโกต (homozygote) ของยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 (--/--) จะสร้างสายอัลฟา-โกลบินไม่ได้เลย สายแกมม่า-โกลบินที่เหลือใช้ จึงรวมตัวกันเองเกิดเป็น Hb Bart's ซึ่งจะมี affinity ต่อออกซิเจนสูงมาก ไม่ปล่อยออกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อ ทำให้เนื้อเยื่อต่างๆ ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงเกิด

เป็นภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's hydrops fetalis) ซึ่งเป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงที่สุด ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเสียชีวิตในช่วงก่อนหรือหลังคลอดภายใน 24 ชั่วโมง[1,3]

อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 2 (α-thalassemia 2) หรือ อัลฟาบวก-ธาลัสซีเมีย (α^{+}-thalassemia) อัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดนี้สามารถสร้างสายอัลฟา-โกลบินได้บ้าง แต่ในปริมาณที่น้อยกว่าปรกติ ดังนั้นความรุนแรงของอาการน้อยกว่าอัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ซึ่งไม่สามารถสร้างได้เลย ความผิดปรกติส่วนใหญ่เกิดจากมียีนขาดหายไปบางส่วน ทำให้มียีนอัลฟา-โกลบินเพียงยีนเดียวที่ทำหน้าที่ ชนิดที่พบบ่อยคือชนิดที่มียีนขาดหายไป 3.7 กิโลเบส ($-\alpha^{3.7}$) และ 4.2 กิโลเบส ($-\alpha^{4.2}$) นอกจากจะเกิดจากการมียีนขาดหายแล้ว ยังมีฮีโมโกลบินผิดปรกติอีกหลายชนิดที่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุด (point mutation) ในยีนอัลฟา-โกลบิน เช่น ฮีโมโกลบินปากเซ (Hb Pakse) หรือ ฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์สปริง[1,3]

ในประเทศไทยพบพาหะของยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมียได้ถึงร้อยละ 16 ในภาคใต้ และ ร้อยละ 30 ในภาคเหนือ ซึ่งเป็น deletional α^{0}-thalassemia ถึงร้อยละ 2.2-9 [4, 5, 6]

Hemoglobin H disease (โรคฮีโมโกลบิน เอช) คือ อัลฟา-ธาลัสซีเมียที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอัลฟา-โกลบิน (alpha-globin gene) จำนวนสามในสี่อัลลีล (allele) ทำให้เหลืออัลลีลที่ปกติและทำหน้าที่ได้เพียงหนึ่งอัลลีล ทำให้สร้างอัลฟา-โกลบินที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินได้น้อยลง สายเบต้า-โกลบินที่เหลือใช้จะจับตัวกันเองกลายเป็นฮีโมโกลบิน เอช ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร (unstable) เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่น (oxidation) ได้ง่าย ทำให้เกิดเป็น inclusion bodies ขึ้นในเม็ดเลือดแดง และทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เกิดภาวะโลหิตจางตามมา

ชนิดของฮีโมโกลบิน เอช (Hb H disease) ที่สำคัญในประเทศไทย แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามลักษณะจีโนไทป์ (genotype)[5] คือ

1. Deletional Hb H disease คือ โรคฮีโมโกลบิน เอช ที่เกิดจากยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ร่วมกับ อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 2 ที่เกิดจากการขาดหายของยีน (--/-α)
2. Non-deletional Hb H disease คือ โรคฮีโมโกลบิน เอช ที่เกิดจากยีนอัลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ร่วมกับ อัลฟา-ธาลัสซีเมีย 2 ที่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุดในยีน เช่น Hb H/CS disease (--/$\alpha^{cs}\alpha$)

ในประชากรไทย 62 ล้านคน มีผู้ป่วยเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ที่ยังมีชีวิตอยู่ถึง 420,000 ราย เป็น Hb H/CS disease ถึงร้อยละ 40-50 จำนวนคู่เสี่ยงต่อปีถึง 28,000 คู่ และในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ปีละประมาณ 7,000 ราย หรือในทารกแรกเกิด 1,000 ราย จะมีทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช 7 ราย[6, 7]

ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช แสดงอาการได้ทุกกลุ่มอายุ ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง เช่น อาการเหลือง ซีด หรือ นิ่วในถุงน้ำดี (gallstone) และมักวินิจฉัยได้ก็ต่อเมื่อมีการติดเชื้อหรือการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย รวมถึงการตรวจขณะตั้งครรภ์ อาการแสดงของกลุ่ม Hb H/CS disease จะรุนแรงกว่า Hb H disease ในทารกแรกเกิดมักแสดงอาการด้วยเรื่องซีดเนื่องจากมีการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงจะมีขนาดเล็ก และตรวจพบว่ามีฮีโมโกลบินบาร์ทมากขึ้น ซึ่งต่างกับทารกแรกเกิดที่เป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมียที่มักไม่พบภาวะซีด ทั้งนี้เนื่องจากอัลฟา-โกลบิน เป็นโกลบินที่พบได้ทุกช่วงอายุ ฮีโมโกลบินของเด็กในครรภ์และเด็กแรกเกิดจะเป็นฮีโมโกลบิน เอฟ เกือบทั้งหมด ส่วนเบต้า-โกลบินเป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน เอ ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินหลักในผู้ใหญ่ ซึ่งจะมีปริมาณน้อยในทารกแรกเกิดและค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนเท่ากับผู้ใหญ่ที่อายุ 6-12 เดือน ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ปริมาณฮีโมโกลบินบาร์ทที่มากขึ้น สามารถบอกถึงความรุนแรงของโรคที่มากขึ้นได้ พบว่าทารกแรกเกิดที่มีโรคฮีโมโกลบิน เอช มีค่าปริมาณฮีโมโกลบินบาร์ทที่ร้อยละ 25 ส่วนค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินบาร์ทในพาหะอัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดอัลฟาธาลัสซีเมีย 2 และอัลฟาธาลัสซีเมีย 1 จะเท่ากับร้อยละ 1.47 และ 5.80 ตามลำดับ ปริมาณฮีโมโกลบินบาร์ทในกลุ่ม Hb H with Hb CS จะสูงกว่า Hb H disease คือค่าประมาณร้อยละ 22-35 การตรวจดังกล่าวใช้ได้ในช่วงอายุแรกเกิดถึงอายุ 3 เดือน ซึ่งเป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยอัลฟา-ธาลัสซีเมียที่สามารถปฏิบัติได้และมีความน่าเชื่อถือมากที่สุด[4]

เนื่องจากสาเหตุที่โรคฮีโมโกลบิน เอช เป็นโรคโลหิตจางที่มีลักษณะของเม็ดเลือดแดงเล็กและแตกง่าย และตรวจพบได้ตั้งแต่ทารกแรกเกิด ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น จึงได้มีการศึกษาถึงอาการแสดงที่พบได้บ่อยในทารกแรกเกิดที่เป็นฮีโมโกลบิน เอช พบว่า ภาวะซีด ตัวเหลือง และตับและม้ามโต[23] เป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยมากที่สุด มีการศึกษาเรื่องโรคฮีโมโกลบิน เอช ในเด็ก ของแพทย์หญิงมาลัย ว่องชาญชัยเลิศ และคณะ จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พบว่า มีผู้ป่วยฮีโมโกลบิน เอช จำนวนสี่รายเริ่มมีอาการตั้งแต่แรกเกิด โดยทารกสามรายมีอาการตัวเหลืองและซีด และอีกรายหนึ่งมีอาการซีดและตับม้ามโต[12]

อาการตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (Neonatal hyperbilirubinemia)

อาการตัวเหลืองในทารกแรกเกิด เป็นอาการที่พบได้ค่อนข้างบ่อยถึงร้อยละ 25-50[13] ของทารกแรกเกิดทั้งหมด และทำให้เป็นอันตรายกับสมอง (bilirubin encephalopathy) เกิดภาวะ kernicterus และเป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกเสียชีวิตได้[13]

อาการเหลืองเกิดจากสารที่เรียกว่าบิลิรูบิน (bilirubin) ซึ่งเป็นสารที่มีสีเหลือง ในเด็กทารกปรกติจะมีสารดังกล่าวอยู่ในปริมาณที่พอเหมาะ อาการเหลืองที่มากผิดปกติเกิดจากการสร้างบิลิรูบิน ที่มากขึ้นและการขับออกที่น้อยลง สาเหตุของภาวะตัวเหลืองที่สำคัญในประเทศไทยเกิดจากหมู่เลือด ABO แม่-ลูก ไม่เข้ากัน (ABO incompatibility) และภาวะติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบได้มากขึ้นใน

ทารกที่มารดาเป็นโรคเบาหวานในช่วงตั้งครรภ์ การได้รับนมแม่ไม่เพียงพอในช่วงแรก (breast feeding jaundice) การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ (breast milk jaundice) ยาบางชนิด เช่น ยา streptomycin, choramphenicol เป็นต้น โรคทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น Gilbert's syndrome ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างเอนไซม์ UDPGT-1 (uridine diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase-1 gene promoter) ซึ่งทำให้การขับบิลิรูบินที่ตับลดลง และภาวะพร่อง จี-ซิก-พีดี (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)[14,15]

การแตกของเม็ดเลือดแดง ทำให้มีการแตกตัวของฮีโมโกลบินไปเป็นฮีม (heme) ต่อมาฮีมจะปล่อยธาตุเหล็กออกมา และจะถูกออกซิเดชั่น (oxidation) ไปเป็น carbon monoxide และ biliverdin สุดท้าย biliverdin จะถูกออกซิเดชั่นไปเป็น bilirubin ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดอาการเหลืองในทารกแรกเกิด[14]

เอนไซม์จี-ซิก-พีดี (G-6-PD) เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม protease ภายในเซลล์ ส่วนใหญ่เป็น active form อยู่ในรูป dimer ซึ่งเกิดจาก 2 monomer มาจับกันและยึดให้เกิดเสถียรภาพด้วย NADP 2 โมเลกุล และมีส่วนน้อยเป็น tetramer และ monomer ตัวเอนไซม์ประกอบไปด้วย polypeptide chain ที่มีกรดอะมิโน 515 ตัว มีน้ำหนัก 59 kilodaltons ยีนของ G-6-PD อยู่ที่แขนข้างยาวของ X chromosome (X q 28)

G-6-PD เป็นเอนไซม์ตัวแรกใน hexose monophosphate shunt (HMPS) ทำหน้าที่รักษาเสถียรภาพของเซลล์ จึงพบในเซลล์ทุกชนิดของร่างกาย เนื่องจากในเซลล์ที่มีนิวเคลียสจะมีการสร้างเอนไซม์ชนิดอื่นๆ ที่ช่วยทำหน้าที่รักษาเสถียรภาพของเซลล์ได้ ทำให้ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี มีผลมากต่อเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียสอย่างเช่นเซลล์เม็ดเลือดแดง[16,17]

เม็ดเลือดแดง มีหน้าที่แลกเปลี่ยน oxygen เกิดเป็น oxygen radicals และ methemoglobin ขึ้นภายในเม็ดเลือดแดง และจะมีเอนไซม์superoxide dismutase เปลี่ยน oxygen radicals ให้เป็น H_2O_2 ซึ่ง H_2O_2 ที่เกิดขึ้นนี้ ก็ยังเป็นอันตรายต่อเซลล์อยู่ แหล่งเดียวที่สร้าง reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) ซึ่งทำหน้าที่ detoxify oxidation ได้ ก็คือใน mature RBC HMPS NADPH จะอาศัยเอนไซม์ glutathione reductase (GSSG-RX) เปลี่ยน glutathione (GSSG) ให้เป็น reduced glutathione (GSH) GSH ที่ได้จะอาศัยเอนไซม์glutathione peroxidase (GSH PX) เปลี่ยน H_2O_2 ให้เป็น H_2O อีกต่อหนึ่ง โดยการ detoxify H_2O_2 1 โมเลกุล ต้องใช้ GSH 1 โมเลกุล ดังนั้น เมื่อมี oxidative stress เพิ่มขึ้นเช่นมีการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส หรือการได้รับยาหรือสารเคมีต่างๆ ทำให้เกิด H_2O_2 มากขึ้น การสร้าง GSH ก็จะเพิ่มขึ้นอย่างมากเพื่อ detoxify oxidation ที่มากขึ้น ในเม็ดเลือดแดงที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี จะไม่สามารถสร้าง NADPH เพิ่มได้ การสร้างGSH ก็ไม่เพียงพอด้วย ทำให้ฮีโมโกลบินถูก oxidize ตกตะกอน เกิดเป็น Heinz body อยู่ภายในเม็ดเลือดแดง ร่วมกับการมี lipid peroxidation ที่ผนังเม็ดเลือดแดงทำให้เสียความยืดหยุ่นและมีรูรั่ว เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก มี hemoglobinemia และ hemoglobinuria ตามมา ต่อมา เมื่อ

อยู่ในภาวะซีด ร่างกายจะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticuocyte) ออกมาทดแทน ในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) มีนิวเคลียสจึงสามารถสร้างเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีได้ โดยปรกติ ระดับเอ็นซัยม์ activity สูงกว่า mature RBC ถึง 5 เท่า ทำให้ระดับเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีที่เกิดหลังภาวะ acute hemolysis สูงขึ้น หยุดภาวะการแตกของเม็ดเลือดแดงได้ [16,17]

ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive ทำให้พบโรคนี้ในชายมากกว่าหญิง เพราะในหญิงที่แสดงอาการชัดเจนจะต้องรับ X chromosome ผิดปรกติมาจากทั้งบิดาและมารดา (homozygote) แต่อย่างไรก็ตาม หญิงที่มี X chromosome ผิดปรกติเพียงตัวเดียว (heterozygote) อาจมีระดับเอนไซม์ปรกติหรือต่ำก็ได้ โดยอธิบายตาม Lyon's hypothesis กล่าวคือ หลังการปฏิสนธิ ในระยะต้นๆ จะมี X chromosome ตัวใดตัวหนึ่งถูก inactivate จึงไม่แสดงออก และที่เหลืออีกตัวหนึ่งแสดงออกแทน ในบางกรณี หญิง heterozygote อาจมีเม็ดเลือดแดงที่มีเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีปรกติ กับเม็ดเลือดแดงพร่อง เอนไซม์ จี-ซิก-พีดีเป็นสัดส่วนประมาณ 50:50 , 0:100 หรือ 100:0 ก็ได้ ขึ้นอยู่กับ X chromosome ที่ถูก inactivate ว่าอยู่ฝ่ายใดมากกว่า จากภาวะดังกล่าว ทำให้สามารถพบหญิงที่เป็นheterozygote ที่มีระดับเอนไซม์ต่ำมาก จนทำให้เกิดอาการจากภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีได้ชัดเจนเหมือนชายหรือหญิง homozygote แต่ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ ระดับเอนไซม์อยู่ระหว่างชายปกติและชายที่พร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี[16]

ประชากรมากกว่า 400 ล้านคนทั่วโลก มีภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี[16,17] โดยมากเป็นกลุ่มคนที่อาศัยในแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน อัฟริกาตะวันออกไกล แต่ก็พบได้ในคนจีนร้อยละ 5 อเมริกันผิวดำร้อยละ 15 ยิวบางกลุ่ม (Kurdish Jews) ร้อยละ70 ประเทศไทยเองพบอุบัติการณ์ในชายร้อยละ 3-18 ในส่วนกรุงเทพมหานคร พบภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีในชายร้อยละ 10-12 ส่วนในหญิง ตรวจพบน้อยกว่า 8-10 เท่าทั้งในประชาชนทั่วไปและทารกแรกเกิด [16]

อาการที่พบได้ในผู้มีภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีคือ ภาวะซีดอย่างเฉียบพลัน (acute hemolytic anemia) ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดและภาวะซีดเรื้อรัง (chronic nonspherocytic hemolytic anemia, CNSHA) แต่ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ [16,17]

ในทารกเพศชายชาวเอเชียที่มีระดับบิลิรูบินมากกว่า 95th เปอร์เซ็นต์ไทล์ ควรคิดถึงภาวะตัวเหลืองจากภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีด้วยทุกครั้ง [18]

ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีร่วมกับการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ UGT-1 เป็นทารกที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการเหลือง และพบว่าอาการเหลืองที่เกิดขึ้นนั้นมาจากผลของการขับบิลิรูบินจากตับน้อยลง [19]

การศึกษานี้วางแผนที่จะศึกษาถึงอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองและการส่องไฟในทารกแรกเกิดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช และผลของปัจจัยร่วม ได้แก่ ชนิดของมิวเตชั่นที่ก่อให้เกิดโรคฮีโมโกลบินเอช ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองและส่องไฟในทารกแรกเกิดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช
2. เพื่อศึกษาผลของปัจจัยร่วม ได้แก่ ชนิดของการกลายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคฮีโมโกลบิน เอช ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดีต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช

สัญลักษณ์คำย่อ

G-6-PD	หมายถึง	glucose-6-phosphate dehydrogenase
GSH	หมายถึง	reduced glutathione
GSH PX	หมายถึง	glutathione peroxidase
GSSG	หมายถึง	glutathione
GSSG-RX	หมายถึง	glutathione reductase
Hb	หมายถึง	hemoblobin
Hb CS	หมายถึง	hemoglobin Constant Spring
HMPS	หมายถึง	hexose monophosphate shunt
จี-ซิก-พีดี	หมายถึง	กลูโคส-ซิก-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
2. สามารถทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช ตามลักษณะจีโนไทป์ และผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอช ที่พบร่วมกับภาวะพร่องภาวะพร่องเอนไซม์ จี-ซิก-พีดี ได้