

**ลักษณะทางคลินิกของโรคและลักษณะพันธุกรรมที่ช่วยลดความรุนแรงทางคลินิก
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวอย่าง hemoglobin E/ β -thalassemia ที่อยู่ในชุมชน และกลุ่ม
ผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาล**

พีระพล วงษ์^{1*}, จิรภัทร จิตต์โสภักดิ์², ศุภร จิตตเสถียร³, ชนนิกานต์ ศิริจันทร์วัจ⁴, พัชรนภา จงอัจฉริย
กุล⁵, นริศรา เชิดชู⁶, วีรพงษ์ ปรางค์เจริญ⁷, เกตุจันทร์ จำปาไชยศรี⁸, เอกอมร เทพพรหม¹, รวิสุต เตียว
อิศเรศ¹, ปิยธิดา ชุมนุมนศิริวัฒน์¹

**Phenotype and genetic modifiers comparing between community- and hospital-
recruited population of hemoglobin E/ β -thalassemia**

Peerapon Wong^{1*}, Thirabhat Chitsobhak², Suporn Jittasathian³, Chonnigarn Sirichantarawaj⁴,
Patcharanapa Jongautchariyakul⁵, Naritsara Cherdchoo⁶, Weerapong Prangcharoen⁷, Katechan
Jampachaisri⁸, Akamon Tapprom¹, Rawisut Deoisares¹, Piyatida Chumnumsiriwath¹

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000

²กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์ 60000

³กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 65000

⁴กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ เพชรบูรณ์ 67000

⁵กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ อุตรดิตถ์ 53000

⁶กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพิจิตร พิจิตร 66000

⁷กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร่ แพร่ 54000

⁸ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok 65000

²Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhon Sawan 60000

³Department of Medicine, Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok 65000

⁴Department of Medicine, Phetchabun Hospital, Phetchabun 67000

⁵Department of Pediatrics, Uttaradit Hospital, Uttaradit 53000

⁶Department of Medicine, Phichit Hospital, Phichit 66000

⁷Department of Medicine, Phrae Hospital, Phrae 54000

⁸Department of Mathematics, Faculty of Science, Naresuan University, Phitsanulok 65000

*Corresponding author. E-mail: peeraponw@nu.ac.th

บทคัดย่อ

เนื่องจาก β -thalassemia/hemoglobin (Hb) E มีความรุนแรงของโรคที่หลากหลาย การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมก่อนคลอดในกรณีที่เด็กในครรภ์เป็นโรคดังกล่าวจึงเป็นเรื่องที่ยาก งานวิจัยชิ้นนี้พยายามชี้ให้เห็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่จำเป็นมากที่สุดในการใช้ทำนายแยก β -thalassemia/Hb E ที่ไม่รุนแรงออกมาจากกลุ่ม โดยสามารถนำไปใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ การออกแบบงานวิจัยเป็นแบบดำเนินการไปข้างหน้า เพื่อใช้เปรียบเทียบสัดส่วนของปัจจัยทางพันธุกรรมที่ช่วยลดความรุนแรงของโรค ระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่มาจากชุมชน และกลุ่มที่รักษาในโรงพยาบาล ปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำการตรวจ ได้แก่ β -globin mutation, α^0 -thalassemia allele (-SEA, -THAI), α^+ -thalassemia allele ($-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, α^{CS}) และ single nucleotide polymorphism (SNP) สามตำแหน่ง (rs766432 ใน BCL11A gene, rs9399137 ใน HBS1L-MYB gene, rs7482144-XmnI) รายชื่อ Hb E/ β -thalassemia ในชุมชนได้มาจากตัวอย่างเลือดของผู้สมรสจากโรงพยาบาลชุมชน 42 แห่ง ในเขตภาคเหนือตอนล่างที่ถูกส่งตรวจเพื่อกำหนดความเสี่ยงของโรค β -thalassemia/Hb E ขณะตั้งครรภ์ ณ หน่วยวิจัยธาลัสซีเมีย มหาวิทยาลัยนเรศวร และจากโรงพยาบาลจังหวัดอีก 6 โรงพยาบาล โดยสามีหรือภรรยาได้รับการวินิจฉัย β -thalassemia/Hb E ผู้วิจัยทำการลงพื้นที่เพื่อเก็บข้อมูลตามรายชื่อที่เป็นเป้าหมาย ณ โรงพยาบาลชุมชนแต่ละแห่ง ผู้ป่วย β -thalassemia/Hb E ที่ได้รับเลือดเป็นประจำในโรงพยาบาลจะถูกใช้เป็นกลุ่มควบคุม ความรุนแรงทางคลินิกของโรคได้รับการจัดกลุ่มโดยใช้คะแนนจาก Mahidol score ผลการวิจัยพบว่า กลุ่ม β -thalassemia/Hb E จากชุมชนมี 104 คน กลุ่มควบคุม 91 คน ปัจจัยพันธุกรรมที่ช่วยลดความรุนแรงของโรคทุกปัจจัยมีสัดส่วนที่มากกว่าในกลุ่ม β -thalassemia/Hb E จากชุมชน แต่มีเพียง β^+ -globin mutation และ $-\alpha^{3.7}$ allele ที่พบความแตกต่างทางสถิติ ($p < 0.01$ และ 0.006 ตามลำดับ) จากการวิเคราะห์ multiple linear regression พบว่า allele ของ α^0 , β^+ , $-\alpha^{3.7}$ และ SNP ใน HBS1L-MYB gene และ XmnI มีความสัมพันธ์กับการลดลงของคะแนนความรุนแรงของโรค (-4.9 , -4.1 , -2.4 , -2.8 และ -1.7 คะแนน ตามลำดับ $p < 0.05$) ในเวชปฏิบัติควรมีการส่งตรวจปัจจัยทางพันธุกรรมที่ช่วยลดความรุนแรงของโรคทั้งห้าปัจจัย เพื่อนำมาใช้ตัดสินใจในคู่สามีภรรยาที่มีบุตรเป็นโรค β -thalassemia/Hb E ขณะตั้งครรภ์

คำสำคัญ: Hb E/ β -thalassemia ปัจจัยทางพันธุกรรม Mahidol score

Abstract

Because of wide spectrum in severity, prenatal genetic counseling for β -thalassemia/hemoglobin (Hb) E is problematic. To address this dilemma in practical way, the present study tried to demonstrate which genetic modifying factors are the most needed for discrimination of non-severe β -thalassemia/Hb E. Prospective analytical study was designed to compare proportions of genetic modifiers between community-recruited cases and hospital-based β -thalassemia/Hb E. Genetic factors were investigated on each subject including β -globin mutation, α^0 -thalassemia alleles (-SEA, -THAI), α^+ -thalassemia alleles ($-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, α^{CS}), and three single nucleotide polymorphisms (SNP) (rs766432 in BCL11A gene, rs9399137 in HBS1L-MYB gene, rs7482144-XmnI). Community-recruited β -thalassemia/Hb E subjects (male or female) were identified from a list of couples at 42 community hospitals and seven provincial hospitals in lower northern Thailand who were investigated for their thalassaemic at-risk status during pregnancy at Thalassemia Research Unit, Naresuan University Hospital. A mobile medical team was sent out for on-site visit at each hospital. Known β -thalassemia/Hb E patients with regular blood transfusion were used for the control. Severity of the disease was categorized using Mahidol clinical severity score. One hundred and four community-recruited subjects were compared to ninety-one hospital-based patients for the proportions of genetic modifying factors. Even though all factors were more prevalent in community group, only β^+ -globin mutation and $-\alpha^{3.7}$ allele reached statistical significance ($p < 0.01$ and 0.006 , respectively). With multiple linear regression analysis, α^0 -, β^+ -, $-\alpha^{3.7}$ -, and two SNP in HBS1L-MYB gene and XmnI were associated with a reduction in severity score (-4.9 , -4.1 , -2.4 , -2.8 , -1.7 points, respectively, $p < 0.05$). For practical prenatal genetic counseling, all five phenotype-modulating factors should be needed for parents of β -thalassemia/Hb E to make an informed decision.

Keywords: Hb E/ β -thalassemia, genetic modifier, Mahidol score