

การตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินในการรแรกเกิดในระดับโรงพยาบาลชุมชน

สมชาย จารุเจริญพร W.U.

โรงพยาบาลบางบัวทอง อำเภอบางบัวทอง จังหวัดนนทบุรี 11110

Abstract: Newborn Screening for Thalassemia and Hemoglobinopathies in a Community Hospital

Somchai Jarucharoenporn, M.D.

Bangbauthong Hospital, Bangbauthong, Nonthaburi, 11110

(E-mail: somchai.jarucha@gmail.com)

(Received: October 7, 2020; Revised: December 7, 2020; Accepted: December 30, 2020)

Background: Newborn screening hemoglobin typing (NBS Hb typing) using spot blood was early diagnosed for thalassemias and hemoglobinopathies in neonates at 48 hours of age. **Objectives:** To identify the incidence of thalassemias, other hemoglobinopathies and to assess the association between thalassemias and neonatal hyperbilirubinemia. **Methods:** A retrospective descriptive study was done by reviewing the data of neonates born in a community hospital from 15th February 2017 to 28th February 2018. Those who were in critical conditions and were transferred to another hospital were excluded. Spot blood from heel prick of all neonates was collected at 48 hours after birth and sent for Hb typing test using isoelectric focusing method (IEF) and microbilirubin test. **Results:** A total of 755 neonates were enrolled during the study period (91.3% of total live births). The incidence of thalassemia and hemoglobinopathies was 36.69% (n=277). The three highest incidences were Hb E trait 20.66% (n=156), alpha thalassemia-1 trait 8.74% (n=66) and, Hb E trait with alpha thalassemia-2 3.17% (n=24) respectively. The incidence of neonatal hyperbilirubinemia was 20.66% (n=156). There was no statistically significant association between thalassemia and neonatal hyperbilirubinemia. **Conclusions:** The incidence of thalassemia and hemoglobinopathies in neonates using IEF was similar to the incidence reported using the standard method. This technique can be practically done in a community hospital. However, there was no statistically significant association between thalassemia and neonatal hyperbilirubinemia.

Keywords: Neonatal hyperbilirubinemia, Newborn screening Hb typing, Thalassemia

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การตรวจ newborn screening Hb typing (NBS Hb typing) เพื่อคัดกรองภาวะธาลัสซีเมียสามารถทำได้พร้อมกับการเจาะเลือดที่ส้นเท้าของทารกแรกเกิด จะช่วยให้วินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียได้เร็วขึ้น **วัตถุประสงค์:** เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินโดยการตรวจ NBS Hb typing และหาความสัมพันธ์ของโรคธาลัสซีเมียและภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด **วิธีการ:** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2560 จนถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ใน ทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลที่ได้รับการตรวจ NBS Hb typing ด้วยวิธี isoelectric focusing (IEF) ที่อายุ 48 ชั่วโมง พร้อมกับตรวจค่า microbilirubin เพื่อประเมินภาวะตัวเหลือง ทารกที่มีภาวะแทรกซ้อน ต้องส่งตัวไป

รักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่นจะถูกคัดออก **ผล:** จากการตรวจเลือดทารกแรกเกิดทั้งหมด 755 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.3 ของทารกเกิดมีชีพในช่วงเวลาเดียวกัน พบอุบัติการณ์โรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินจำนวน 277 ราย (ร้อยละ36.69) สามารถจำแนกชนิดของความผิดปกติได้ 8 กลุ่ม โดยความผิดปกติที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ คือ Hb E trait จำนวน 156 ราย (ร้อยละ 20.66), alpha thalassemia-1 trait จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 8.74), Hb E trait with alpha thalassemia-2 จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 3.17) ตามลำดับ พบอุบัติการณ์ของทารกที่มีภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด จำนวน 156 ราย (ร้อยละ 20.66) โดยค่าเฉลี่ยของค่า microbilirubin และ total bilirubin มีค่าใกล้เคียงกันคือ 15 mg/dl แต่ไม่พบว่าภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดมีความสัมพันธ์กับภาวะฮีโมโกลบินที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป:**

อุบัติการณ์ของภาวะธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองด้วยวิธี isoelectric focusing (IEF) ใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ที่ตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน สามารถทำได้ในโรงพยาบาลขนาดเล็ก แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวเหลืองและความผิดปกติของฮีโมโกลบิน

คำสำคัญ: ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด การตรวจ newborn screening Hb typing, ธาลัสซีเมีย

บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) และความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (hemoglobinopathies) ถือเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เป็นปัญหาสำคัญต่อการสาธารณสุขของประเทศไทยรวมถึงทั่วโลก สำหรับประเทศไทยนั้นพบประชากรที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียถึงร้อยละ 40 ของประชากรทั้งหมด¹ โดยไม่มีแนวโน้มลดลงแต่อย่างใด ถึงแม้จะมีการจัดระบบการป้องกันและควบคุมการเกิดผู้ป่วยใหม่ โดยการตรวจคัดกรองคู่สมรสตั้งแต่แผนกฝากครรภ์ ที่มีแนวโน้มจะเป็นคู่เสี่ยงของโรคธาลัสซีเมียรุนแรง 3 ชนิด ได้แก่ β -thalassemia major, β -thalassemia hemoglobin E disease และ hemoglobin Bart's hydrop fetalis ยังพบปัญหาคือหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มาฝากครรภ์ช้าและไม่สามารถติดตามสามีมาตรวจคัดกรองได้ทั้งหมด ทำให้แนวโน้มของการเกิดผู้ป่วยใหม่ยังไม่ลดลง^{2,3} การตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิด (neonatal screening) อาจเป็นอีกหนึ่งมาตรการที่จะช่วยให้ค้นพบและวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดต่างๆ ได้เร็วขึ้น ทำให้กุมารแพทย์สามารถวางแผนการดูแลได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น นอกจากนี้สาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดอาจเกิดจากโรคธาลัสซีเมียซึ่งการตรวจสาเหตุของภาวะตัวเหลืองเบื้องต้นในปัจจุบันทำได้เพียงการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียบางชนิด เช่น ฮีโมโกลบิน H เท่านั้น ดังนั้นหากสามารถตรวจคัดกรองภาวะธาลัสซีเมียได้เพิ่มขึ้น ก็จะทำให้แพทย์สามารถระบุสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้เพิ่มขึ้นด้วย การตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดจากส้นเท้าพร้อมกับการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน การตรวจ isoelectric focusing electrophoresis (IEF)^{4,5} เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการแยกโปรตีนชนิดต่างๆ โดยอาศัยคุณสมบัติของโปรตีนแต่ละชนิดที่มีความเป็นกรดต่างเฉพาะตัวที่ทำให้โปรตีนชนิดนั้นมีประจุไฟฟ้าที่เป็นกลาง (isoelectric pH; pI) เมื่อนำฮีโมโกลบินมาวิ่งในสนามไฟฟ้าซึ่งมีความเป็นกรดต่างกันระหว่างขั้วไฟฟ้าในช่วงที่กำหนดไว้ (pH gradient) ฮีโมโกลบินจะวิ่งไปรวมตัวกันที่จุดที่มีความเป็นกรดต่างเท่ากับ pI (isoelectric point) ของฮีโมโกลบินชนิดนั้นๆ (isoelectric focusing point) ซึ่งจะทำให้ได้แถบโปรตีนที่มีความคมชัดกว่าการแยกชนิดฮีโมโกลบินด้วยการวิ่งในสนามไฟฟ้าอื่น^{4,5} วิธีนี้ใช้เลือดปริมาณน้อยเหมาะกับการใช้ตรวจเลือดทารก⁵ IEF เป็นวิธีมาตรฐานในการคัดกรอง newborn screening Hb typing ในประเทศสหรัฐอเมริกา^{6,7} ที่นำมาใช้

คัดกรองภาวะ sickle cell disease และสามารถคัดกรองความผิดปกติของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ ได้ การศึกษาในต่างประเทศโดย Streetly⁸ พบว่าการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดสามารถตรวจพบ ความผิดปกติของฮีโมโกลบิน ชนิด sickle cell disease และ non sickling hemoglobinopathies โดยมีค่า sensitivity ร้อยละ 97.5 specificity ร้อยละ 100 แต่ยังมีข้อจำกัดคือ ส่วนใหญ่เป็น sickle cell disease โดยมีส่วนน้อยที่เป็น non sickling hemoglobinopathies ในประเทศไทยมีโครงการนำร่องในการตรวจกรองทารกแรกเกิดเริ่มต้นขึ้นครั้งแรกที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและโรงพยาบาลศิริราช^{1,9} โดยการตรวจด้วยวิธี isoelectric focusing (IEF) ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่าสามารถตรวจพบความผิดปกติของฮีโมโกลบินทั้งชนิดอัลฟาและเบต้าได้ถึง 10 ชนิด โดยในพาหะอัลฟาธาลัสซีเมียมีค่า sensitivity ร้อยละ 92.8 specificity ร้อยละ 74 ส่วนโรงพยาบาลศิริราชสามารถตรวจพบความผิดปกติของฮีโมโกลบินทั้งชนิดอัลฟาและเบต้าได้ถึง 8 ชนิด โดยมีค่า sensitivity มากกว่าร้อยละ 85 และมี specificity สูงถึงร้อยละ 100 ในโรงพยาบาลชุมชนยังไม่เคยมีการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดมาก่อน โรงพยาบาลบางบัวทองได้มีการพัฒนางานโดยการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดเพื่อพัฒนาการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยได้รวดเร็วยิ่งขึ้น การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ (objectives) เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองด้วยวิธี isoelectric focusing (IEF) และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดกับโรคธาลัสซีเมีย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยรวบรวมผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบินในทารกแรกเกิดทุกรายที่คลอด ณ โรงพยาบาลบางบัวทองซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง ตั้งแต่วันที่ 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2560 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ทารกที่คลอดที่โรงพยาบาล แต่มีภาวะแทรกซ้อน ต้องส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation) โดยคำนวณจากสูตรประมาณค่าสัดส่วน จากการทบทวนวรรณกรรม ความชุกของเด็กแรกเกิดที่เป็นพาหะกับการเป็นโรคธาลัสซีเมีย พบประมาณร้อยละ 40² กำหนด $p=0.4$ ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% ค่า $Z=1.96$ และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ในการประมาณค่า $d=0.035$ ดังนั้นจำนวนตัวอย่างจากการคำนวณไม่น้อยกว่า 753 ราย ซึ่งทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจคัดกรองในระยะเวลา 12 เดือน มีทั้งหมด 755 ราย ผู้วิจัยจึงเก็บรวบรวมข้อมูลตัวอย่างทั้งสิ้น 755 ราย

การเก็บตัวอย่างเลือดจะใช้วิธีเก็บจากส้นเท้าเด็กทารก (heel-prick puncture) ลงในกระดาษกรอง (dried blood spot) จำนวน 6 หยด ซึ่งเป็นการเก็บเลือดเพื่อการตรวจคัดกรองหาภาวะ

พร่องฮอโมโนอีรโรยด์¹⁰ และภาวะตัวเหลือง (microbilirubin test) ที่ทำเป็นปกติในทารกแรกเกิดทุกราย เลือดที่เหลืออยู่จากการตรวจกรองจะถูกนำไปใช้เพื่อการตรวจวินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมียโดยส่งตรวจที่หน่วยวิจัย ศูนย์ธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลศิริราช

การวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินในตัวอย่างเลือดของทารกแรกเกิดในการศึกษานี้จะใช้วิธี IEF โดยการใช้ชุดทดสอบของ RESOLVE[®] System Neonatal Hemoglobin Kits (PerkinElmer, Turku, Finland) การรายงานผลรายงานเป็นรูปแบบของฮีโมโกลบิน (hemoglobin type) และปริมาณของฮีโมโกลบินที่ตรวจวิเคราะห์ได้ โดยรายงานผลเป็นความผิดปกติของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ ได้แก่ พาหะอัลฟาธาลัสซีเมียทั้งชนิดอัลฟาธาลัสซีเมีย-1 และ อัลฟาธาลัสซีเมีย-2 พาหะของฮีโมโกลบินอี ภาวะ homozygous Hb E โรคธาลัสซีเมียชนิด Hb H disease โรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia major โรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/Hb E โรคธาลัสซีเมียชนิดอื่นๆ

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป PASW 18 Software (SPSS Inc, 2015) โดยนำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทำการ

เปรียบเทียบข้อมูลแจกแจงด้วยสถิติ Chi-Square และ Fisher's exact และเปรียบเทียบข้อมูลค่าเฉลี่ยด้วยสถิติ independent t-test โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ การวัดผลและการวิเคราะห์ผลการวิจัย: อุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ ในประชากรทารกแรกเกิด ณ โรงพยาบาลบางบัวทอง และศึกษาเปรียบเทียบความชุกภาวะตัวเหลืองเมื่อแรกคลอด เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวเหลืองและธาลัสซีเมีย งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนนทบุรี

ผล

ทารกแรกเกิดที่ได้รับการตรวจคัดกรองในระยะเวลา 12 เดือนมีทั้งหมด 755 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.3 ของทารกเกิดมีชีพในช่วงเวลาเดียวกัน เป็นทารกเพศชาย 389 ราย (ร้อยละ 51.5) พบอุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินทั้งหมดจำนวน 277 ราย (ร้อยละ 36.7) โดยสัดส่วนของทารกที่มีโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินจำแนกตามเชื้อชาติคือไทยร้อยละ 37.3 พม่าร้อยละ 24.7 กัมพูชาร้อยละ 53.7 และลาวร้อยละ 67.7 (ตารางที่ 1)

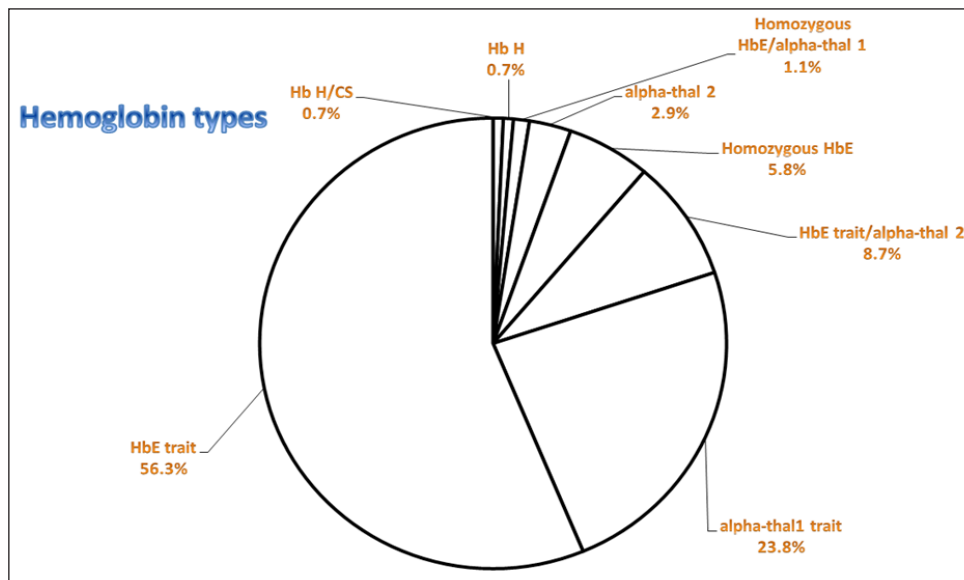
ตารางที่ 1 จำแนกความผิดปกติของฮีโมโกลบินจากการตรวจคัดกรอง

พารามิเตอร์		ผลคัดกรองปกติ (n=478)	ผลคัดกรองผิดปกติ (n= 277)	รวม (n=755)
เพศ	ชาย, n (%)	229 (58.9)	160 (41.1)	389
	หญิง, n (%)	249 (68.0)	117 (32.0)	366
เชื้อชาติ	ไทย, n (%)	385 (62.7)	229 (37.3)	614
	พม่า, n (%)	73 (75.3)	24 (24.7)	97
	กัมพูชา, n (%)	19 (46.3)	22 (53.7)	41
	ลาว, n (%)	1 (33.3)	2 (67.7)	3

หมายเหตุ: ทารกแรกเกิดทุกรายเจาะคัดกรองฮีโมโกลบิน ที่อายุ 48 ชั่วโมง

เมื่อจำแนกตามชนิดของโรคธาลัสซีเมียและความผิดปกติของฮีโมโกลบินชนิดต่าง ๆ ที่พบจากผู้ป่วยทั้งหมด 277 ราย พบว่าความผิดปกติ 3 อันดับแรก ได้แก่พาหะของฮีโมโกลบินอี จำนวน 156 ราย (ร้อยละ 20.66) พาหะชนิดอัลฟาธาลัสซีเมีย-1 จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 8.74) และพาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย-2 ร่วมกับ

พาหะฮีโมโกลบินอี จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 3.17) ตามลำดับ ไม่พบโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia major โรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/Hb E หรือโรคธาลัสซีเมียชนิดอื่นๆ (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 จำแนกชนิดความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (n=277)

ทารกที่มีภาวะตัวเหลืองมีจำนวน 156 ราย (ร้อยละ 20.66) ค่าเฉลี่ยของ Hct เท่ากับ 51.2% ค่า median microbilirubin และค่า total bilirubin มีค่าใกล้เคียงกันคือ 15 mg/dl พบ

อุบัติการณ์ของภาวะ G-6-PD deficiency ร้อยละ 2.56 ผล Coombs' test เป็นบวกร้อยละ 23.08 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลเลือดในทารกที่มีภาวะตัวเหลือง (n=156)

พารามิเตอร์	ผลการวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด
Peripheral Hct (%) [*]	51.2 ± 8.02
Microbilirubin (mg/dl) ^{**}	15.9 (15.2, 16.9)
Total bilirubin (mg/dl) ^{**}	15.9 (15.4, 18.0)
Direct bilirubin (mg/dl) ^{**}	0.54 (0.47, 0.62)
Reticulocyte count (%) ^{**}	2.3 (1.5, 3.6)
G-6-PD deficiency, n (%)	4 (2.56)
Positive Coombs' test, n (%)	36 (23.08)
Mothers' blood group, n (%)	
A	21 (14.00)
B	43 (28.67)
O	86 (57.33)
Newborns' blood group, n (%)	
A	35 (22.58)
AB	9 (5.81)
B	67 (43.22)
O	44 (28.39)

หมายเหตุ *mean ± SD
 **median (IQR)

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของทารกที่มีและไม่มีภาวะตัวเหลือง ไม่พบตัวแปรที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะเป็นเพศ เชื้อชาติ หรือชนิดความผิดปกติของฮีโมโกลบิน (ตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะของทารกที่มีและไม่มีภาวะตัวเหลือง

Parameters	Total (n=755)	Jaundice (n=156)	No jaundice (n=599)	p-value
Male, n (%)	389 (51.52)	83 (53.21)	306 (51.09)	0.637
Race, n (%)				0.818
Thai	614 (81.32)	126 (80.7)	488 (81.47)	
non-Thai	141 (18.68)	30 (19.23)	111 (18.53)	

ตารางที่ 4 ชนิดของ hemoglobin

ชนิด hemoglobin	Total (n=755)	Jaundice (n=156)	No jaundice (n=599)	p- value *
Hemoglobin types, n (%)				0.709
Normal	478 (63.31)	101 (64.74)	377 (62.94)	
Thalassemia and hemoglobinopathies	277(36.69)	55 (35.26)	222 (37.06)	

หมายเหตุ *p- value ระหว่าง hemoglobin ปกติและผิดปกติทุกชนิด

วิจารณ์

การตรวจ newborn screening Hb typing (NBS Hb typing) มีการทำในต่างประเทศมาก่อนแล้ว ส่วนประเทศไทยเพิ่งเริ่มทดลองนำมาใช้เพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียและภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติในโรงเรียนแพทย์ และการตรวจที่โรงพยาบาลบางบัวทองที่เป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียงแห่งแรกที่น่าการตรวจคัดกรองนี้มาใช้เพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิด ในระดับชุมชน เพื่อคัดกรองโรคธาลัสซีเมียและภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติซึ่งพบบ่อยในประเทศไทย

การตรวจ newborn screening Hb typing (NBS) โดยวิธี isoelectric focusing (IEF) เหมาะสำหรับทารกแรกเกิดเพราะใช้ปริมาณเลือดจำนวนน้อย ซึ่งทารกแรกเกิดจะต้องตรวจคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ในเอนโดไทรย์ที่อายุ 48 ชั่วโมง เลือดที่เหลือจากการตรวจคัดกรองจะถูกนำไปใช้เพื่อตรวจวินิจฉัยภาวะธาลัสซีเมีย

ผลจากการตรวจ ในโรงพยาบาลบางบัวทองซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชน พบอุบัติการณ์ทารกที่มีผลพบโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินในเลือดมีความผิดปกติร้อยละ 36.69 ซึ่งมีผลตรวจใกล้เคียงกับ การศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลศิริราช โดย Suksangpleng⁹ พบผลมีโรคธาลัสซีเมียและภาวะฮีโมโกลบินมีความผิดปกติร้อยละ 31 ความผิดปกติที่พบ 3 ลำดับแรกคือ พาหะฮีโมโกลบินอี (ร้อยละ 56.3) พาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย-1 (ร้อยละ 23.8) พาหะฮีโมโกลบินอีร่วมกับภาวะอัลฟาธาลัสซีเมีย-2 (ร้อยละ 8.7)

ในขณะที่การศึกษาที่ทำในโรงพยาบาลศิริราชพบความผิดปกติ 3 ลำดับแรกคือ พาหะฮีโมโกลบินอัลฟาธาลัสซีเมีย-2 (ร้อยละ 37) พาหะฮีโมโกลบินอี (ร้อยละ 25) พาหะอัลฟาธาลัสซีเมีย-1 (ร้อยละ 5.9) ซึ่งโรงพยาบาลศิริราชมีการคัดกรองร่วมกับการตรวจวิเคราะห์ยีน (DNA analysis) ทำให้ตรวจพบพาหะฮีโมโกลบินอัลฟาธาลัสซีเมีย-2 ได้มากที่สุด ในขณะที่โรงพยาบาลบางบัวทองไม่ได้ส่งตรวจการวิเคราะห์ยีนเพราะมีค่าใช้จ่ายสูง อุบัติการณ์ทารกที่มีผลฮีโมโกลบินในเลือดผิดปกติของโรงพยาบาลบางบัวทองใกล้เคียงกับผลการตรวจของโรงพยาบาลศิริราชเนื่องจากเป็นกลุ่มประชากรในเขตกรุงเทพและปริมณฑลเหมือนกัน ส่วนผลการตรวจไม่พบ β thalassemia เนื่องจากมีการคัดกรองตั้งแต่ระยะฝากครรภ์ เมื่อพบว่ามีความผิดปกติว่าเป็นคู่เสี่ยงที่จะเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงก็จะส่งต่อไปฝากครรภ์ต่อที่โรงพยาบาลจังหวัด สำหรับทารกที่มีความผิดปกติโรงพยาบาลบางบัวทองจะตรวจ Hb typing ยืนยันที่อายุ 1 ปีเนื่องจากภาวะที่พบเป็นภาวะที่ไม่รุนแรง

ในการศึกษาของ Hoppe^{6,7} ในรัฐ California ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งศึกษาความผิดปกติของฮีโมโกลบินในกลุ่มทารกแรกเกิดเหมือนกัน พบว่า เป็นชนิด sickle cell disease มากที่สุด (15.1: 100,000 ของการเกิดมีชีวิต) และชนิด non sickling hemoglobinopathies จะพบในกลุ่มประชากรที่เป็นชาวเอเชีย ซึ่งมีความผิดปกติของพาหะฮีโมโกลบินอีมากที่สุด (11.4: 100,000 ของการเกิดมีชีวิต) โรคฮีโมโกลบินเอช (9: 100,000 ของการเกิดมีชีวิต)

และภาวะเบต้าธาลัสซีเมีย (1.8: 100,000 ของการเกิดมีชีพ) ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในประเทศไทยเนื่องจากเชื้อชาติต่างกัน และชาวเอเชียจะพบความผิดปกติของฮีโมโกลบินเป็นแบบ non sickling hemoglobinopathies การตรวจ newborn screening Hb typing มีการทำในต่างประเทศมาก่อนแล้ว ส่วนประเทศไทยเพิ่งเริ่มทดลองนำมาใช้เพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองภาวะธาลัสซีเมียในโรงเรียนแพทย์ และการตรวจที่โรงพยาบาลบางบัวทองที่เป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียงแห่งแรกก็นำการตรวจคัดกรองนี้มาใช้เพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียในทารกแรกเกิด ในระดับชุมชน เพื่อคัดกรองภาวะธาลัสซีเมียซึ่งพบบ่อยในประเทศไทย สำหรับภาวะตัวเหลืองกับภาวะธาลัสซีเมียนั้น เท่าที่พบทวนมา ยังไม่มีศึกษาหาความสัมพันธ์นี้มาก่อนทั้งในและต่างประเทศ ภาวะเหลืองเป็นปัญหาที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดประมาณ 2 ใน 3 ของทารกแรกเกิดมีอาการตัวเหลืองที่มองเห็นได้ในวันที่ 2-3 ของชีวิต¹¹ ทารกแรกเกิดจำนวนมากมีอาการตัวเหลืองซึ่งเกิดจากสรีรวิทยาของทารกแรกเกิด (physiologic jaundice) คือค่าบิลิรูบินอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีทารกส่วนหนึ่งมีตัวเหลืองมากผิดปกติ (pathologic jaundice) เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น breast feeding jaundice, breast milk jaundice, G-6-PD deficiency, ABO incompatibility¹¹ เป็นต้น ภาวะธาลัสซีเมียอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะตัวเหลือง ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบเดิมไม่สามารถตรวจวินิจฉัยได้ ปัจจุบันมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดย NBS Hb typing ดังนั้น โรงพยาบาลบางบัวทองมีการจัดทำโครงการนำร่องในการพัฒนาบริการด้านการแพทย์และมีการเก็บรวบรวมข้อมูล NBS Hb typing แล้วนำข้อมูลที่จัดเก็บดังกล่าว มาศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวเหลืองและภาวะธาลัสซีเมีย ภาวะตัวเหลืองไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะธาลัสซีเมียอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ในทางทฤษฎีโรคธาลัสซีเมียที่มักจะทำให้ทารกมีอาการเหลืองหลังคลอดมักจะเป็นภาวะฮีโมโกลบินเอช และ ฮีโมโกลบิน CS¹² แต่เนื่องจากการศึกษานี้ พบภาวะฮีโมโกลบินเอช และ ฮีโมโกลบิน CS จำนวนน้อย จึงทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของฮีโมโกลบินกับภาวะตัวเหลืองหลังคลอด จุดเด่นของการศึกษานี้คือ เป็นการ

ยืนยันว่าการนำ NBS Hb typing มาใช้ตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดสามารถทำได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงให้แก่ทารกเพราะใช้เลือดที่เหลือจากการคัดกรองภาวะ hypothyroid มาตรวจ และการตรวจ NBS Hb typing นี้ได้ทำการศึกษาแล้วว่ามีความเชื่อถือได้และการศึกษานี้ได้นำ NBS Hb typing มาทำในโรงพยาบาลชุมชนเป็นครั้งแรกจะเป็นการนำร่องในการตรวจ NBS Hb typing ในโรงพยาบาลชุมชนอื่นๆ ต่อไปในอนาคต

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการไม่ได้ตรวจวิเคราะห์ DNA ซึ่งเป็น gold standard ของการตรวจภาวะธาลัสซีเมีย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในโรงเรียนแพทย์แล้วว่าการตรวจ NBS Hb typing เทียบกับการตรวจวิเคราะห์ DNA พบว่าการตรวจ NBS Hb typing มีความไวและความจำเพาะค่อนข้างดี จึงน่าจะสามารถนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองเบื้องต้นได้ ปัญหาและอุปสรรคเนื่องจากเป็นโครงการนำร่อง ทำให้มีการจัดเก็บข้อมูลในระบบงานของโรงพยาบาลล่าช้า ประกอบกับผู้ปกครองของทารกเป็นแรงงานก่อสร้าง มีการย้ายถิ่น ทำให้ไม่สามารถติดตามมาตามแพทย์นัดได้ แต่เนื่องจาก ผลการตรวจ NBS Hb typing ไม่มีภาวะธาลัสซีเมียที่รุนแรง จึงจัดเก็บไว้ในระบบฐานข้อมูลของโรงพยาบาล เมื่อผู้ป่วยมารับบริการที่โรงพยาบาล ก็จะให้ตรวจกับกุมารแพทย์เพื่อดำเนินการดูแลตามความเหมาะสมต่อไป

สรุป

การตรวจคัดกรองอุบัติการณ์ของภาวะธาลัสซีเมียและภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติในทารกแรกเกิดที่ตรวจคัดกรองด้วยวิธี isoelectric focusing (IEF) สามารถทำได้ในโรงพยาบาลขนาดเล็ก แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะตัวเหลืองและความผิดปกติของฮีโมโกลบิน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางบัวทอง นายแพทย์ ประพุทธิ์ ลิลาพฤทธิ และเจ้าหน้าที่ห้องคลอดทุกท่าน ที่สนับสนุนการทำงานวิจัยในครั้งนี้

References

1. Jindatanmanusan P, Rioueang S, Glomglao W, Sukontharangsri Y, Chamnanvanakij S, Torcharus K. Diagnostic applications of newborn screening for α -thalassaemias, haemoglobin E and H disorders using isoelectric focusing on dry blood spots. Ann Clin Biochem 2014; 51: 237-47.
2. Teinthavorn V. National plan on prevention and control for severe thalassemia syndromes in Thailand from 2006–2011. In: Tanphaichitr VS and Fucharoen S (eds) National conference on thalassemia and hemoglobinopathies. Miracle Grand Hotel, Bangkok: Department of Maternal and Child Health, Ministry of Public Health, 2006, pp.1–8.

3. Viprakasit V, Limwongse C, Sukpanichnant S. Problems in determining thalassemia carrier status in a program for prevention and control of severe thalassemia syndromes: A lesson from Thailand. *Clinical Chem Lab Med* 2013 (in press).
4. Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J. Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to characterization of 70 variants, and the study of modified fraction of normal hemoglobins. *Blood* 1978; 5: 971-82.
5. Schultz RM, Liebman MN. Protein I: Composition and Structure. In: *Textbook of Biochemistry*, edited by Devlin T M. New York: Wiley Liss; 1992: 25-90
6. Hoppe CC. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 19-25.
7. Michitsch J, Azimi M, Hoppe CC, Walترز MC, Lubrin B, Lorey F, et al. Newborn Screening for Hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 486-90.
8. Streetly A, Latinovic R, Hall K. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant hemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009; 62: 26-30.
9. Suksangpleng T, Riolueang S, Korchuenjit J, Korchuenjit, Ekwattanakit S, Viprakasit V. A Novel α -Thalassemia Screening Scheme in Neonates with Higher Sensitivity and Specificity Using a Combination of Hb Bart's Quantity and Red Blood Cell Indices. *Blood* 2018; 132: 1059.
10. Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Krasao P, Chaisomchit S, Waiyasilp S. Neonatal screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34(Suppl 3): 94-100.
11. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 weeks or more of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
12. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinaemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventative measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health* 2016; 45: 558-68.