

บทคัดย่อ 1

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในภาคเหนือของประเทศไทย

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในภาคเหนือของประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ ได้ศึกษาทารกแรกเกิดคลอดครบกำหนดที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่แบบติดตามไปข้างหน้า ได้เก็บเลือดจากสายรกหลังจากที่ทารกคลอดแล้วและนำไปตรวจหมู่เลือดเอบีโอระดับเอนไซม์จี-ซิก-พีดี และภาวะอัลฟา-ธาลัสซีเมีย ตัวอย่างเลือดที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีจะนำไปตรวจหาความผิดปกติของยีนยูจีทีวันเอวัน (*UGT1A1* gene) ที่ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 211 (G211A) และที่ตำแหน่งโปรโมเตอร์ (TA7) ใช้การตรวจทางสถิติแบบ univariate และ multivariate logistic regression เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

ผลการศึกษา ทารกแรกเกิดจำนวน 543 รายเข้าร่วมในการศึกษา ทารก 87 ราย (ร้อยละ 16) มีภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ ไม่มีทารก รายใดได้รับการถ่ายเลือด วิธีการคลอดด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ ภาวะหมู่เลือดเอบีโอไม่เข้ากันระหว่างทารกและมารดา และภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้น 2-4 เท่า ชนิดของนม ร้อยละของน้ำหนักตัวที่ลดลง ภาวะเลือดออกชนิด cephalohematoma การเป็นพาหะของอัลฟา-ธาลัสซีเมีย และโรคฮีโมโกลบิน เอช ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลือง ความผิดปกติของยีนยูจีทีวันเอวันไม่เพิ่มความเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในกลุ่มทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี

สรุป พบอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดสูงในทารกแรกเกิดในภาคเหนือของประเทศไทย ภาวะหมู่เลือดเอบีโอไม่เข้ากันระหว่างทารกและมารดา และภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีซึ่งพบได้บ่อยในกลุ่มประชากร และวิธีการคลอดด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ

คำสำคัญ ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ประเทศไทย ภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี ภาวะหมู่เลือดเอบีโอไม่เข้ากันระหว่างทารกและมารดา อัลฟา-ธาลัสซีเมีย ความผิดปกติของยีนยูจีทีวันเอวัน

Abstract 1

Risk factors for hyperbilirubinemia in northern Thai newborns

Objective To determine the incidence and risk factors for neonatal hyperbilirubinemia in northern Thai newborns.

Study design A prospective cohort study of healthy full-term newborns was conducted at Chiang Mai University Hospital. Umbilical cord blood was collected after delivery and tested for ABO blood group, G6PD enzyme level, and α -thalassemia. The samples which were G6PD deficient were further tested for *UGT1A1* variants at nucleotide 211 (G211A) and TATA promoter (TA7). Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed for risk factors for neonatal hyperbilirubinemia.

Results Five hundred and forty-three newborns were included into the study. Eighty-seven (16%) newborns had hyperbilirubinemia requiring phototherapy. None required exchange transfusion. Delivery by vacuum extraction, ABO blood group incompatibility and G6PD deficiency were significantly associated with twofold to fourfold increase in odds of neonatal hyperbilirubinemia. Type of feeding, percentage of weight loss, cephalohematoma, α^0 -thalassemia carrier and hemoglobin H disease were not associated with neonatal hyperbilirubinemia. *UGT1A1* polymorphisms did not increase the incidence of hyperbilirubinemia in G6PD deficient newborns.

Conclusions The incidence of neonatal hyperbilirubinemia is high in northern Thai newborns. ABO blood group incompatibility and G6PD deficiency which are prevalent in the population, and also delivery by vacuum extraction are confirmed as strong risk factors.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia, Thailand, G6PD deficiency, ABO blood group incompatibility, α -thalassemia, *UGT1A1* polymorphism

บทคัดย่อ 2

การตรวจคัดกรองภาวะอัลฟา-ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติโดยวิธีไอโซอิเล็กทริกโฟกัสซึ่งในทารกแรกเกิดไทยในภาคเหนือ: ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์และค่าทางโลหิตวิทยา

ได้รายงานการตรวจคัดกรองภาวะธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติโดยวิธีไอโซอิเล็กทริกโฟกัสซึ่ง (Isoelectric focusing, IEF) ในทารกแรกเกิดไทยในภาคเหนือซึ่งเป็นพื้นที่ที่พบภาวะฮีโมโกลบินผิดปกติได้มาก การศึกษานี้เน้นผลการตรวจพบในภาวะอัลฟา-ธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน อี และฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดอื่นๆ และรายงานผลการตรวจพบทางโลหิตวิทยาในแต่ละจีโนไทป์ (genotype) ทารกแรกเกิดจำนวน 207 ใน 566 ราย (ร้อยละ 36.6) มีธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินผิดปกติ พบจีโนไทป์ทั้งสิ้น 17 จีโนไทป์ ทารก 9 ราย (ร้อยละ 1.6) เป็นโรคฮีโมโกลบินเอช (5 ราย เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ที่เกิดจากการขาดหายของยีน 2 รายเป็นโรคฮีโมโกลบินเอช/ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์ สปริง 1 รายเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ที่เกิดจากการขาดหายของยีนร่วมกับพาหะของฮีโมโกลบิน อี และ 1 รายเป็นโรคฮีโมโกลบินเอช/ฮีโมโกลบินคอนสแตนต์ สปริงร่วมกับพาหะของฮีโมโกลบิน อี) และพบทารก 1 รายเป็นโรคฮีโมโกลบินอี/เบต้า-ธาลัสซีเมีย วิธีไอโซอิเล็กทริกโฟกัสซึ่งสามารถแยกโรคฮีโมโกลบินเอช และพาหะของอัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดที่มีความผิดปกติของสองยีน ออกจากทารกปกติได้ชัดเจนโดยดูจากปริมาณของฮีโมโกลบินบาร์ทที่ตรวจพบ สำหรับพาหะของอัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดที่มีความผิดปกติของยีนเดียวนั้น อาจตรวจไม่พบฮีโมโกลบินบาร์ทหรือพบในปริมาณน้อยทำให้ไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัย ถ้าพบฮีโมโกลบินเพิ่มเติมจากปกติในตำแหน่งของฮีโมโกลบินเอชจะบ่งชี้ว่าทารกเป็นพาหะของฮีโมโกลบิน อี ทารกรายหนึ่งที่ไม่มียีนฮีโมโกลบินเอชและพบฮีโมโกลบิน อี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคฮีโมโกลบินอี/เบต้า-ธาลัสซีเมีย พาหะของฮีโมโกลบินคิว-ไทยแลนด์ (Q-Thailand) สองรายมีฮีโมโกลบินผิดปกติเพิ่มเติมอีกสองชนิด ซึ่งน่าจะเป็นฮีโมโกลบินที่ประกอบด้วยแกมมา-โกลบิน และเบต้า-โกลบินร่วมกับอัลฟา-โกลบินที่ผิดปกติ ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช มีระดับฮีโมโกลบิน ค่าขนาดโดยเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดง และค่าปริมาณของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงน้อยกว่าปกติ ค่าขนาดโดยเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดงและค่าปริมาณของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง สามารถใช้แยกพาหะของอัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดที่มีความผิดปกติของสองยีนได้ แต่ไม่สามารถใช้แยกพาหะของฮีโมโกลบิน อี หรือพาหะของอัลฟา-ธาลัสซีเมียชนิดที่มีความผิดปกติของยีนเดียว วิธีไอโซอิเล็กทริกโฟกัสซึ่งเป็นวิธีการตรวจคัดกรองภาวะอัลฟา-ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในทารกแรกเกิดที่เชื่อถือได้

คำสำคัญ การตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิด ธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินผิดปกติ ไอโซอิเล็กทริกโฟกัสซึ่ง

Abstract 2

***Cord blood screening for α -thalassemia and hemoglobin variants
by isoelectric focusing in northern Thai neonates:
correlation with genotypes and hematologic parameters***

We describe the screening of newborns for thalassemia and Hb variants by using isoelectric focusing (IEF) in a population from northern Thailand where hemoglobinopathies are highly prevalent. The report focuses on findings of α -thalassemia, Hb E, and other hemoglobin variants, and their correlation with genotypes and hematologic parameters. Two-hundred and seven out of 566 newborns (36.6%) had thalassemia genes or Hb variants. Seventeen different genotypes were found. Nine cases (1.6%) of Hb H disease (5 deletional Hb H diseases, 2 Hb H/Constant Spring diseases, 1 deletional Hb H disease/Hb E, carrier and 1 Hb H/Constant Spring disease/Hb E carrier) and one Hb E- β -thalassemia were identified. IEF could clearly distinguish Hb H diseases and carriers of two α -globin gene defects from normal individuals according to the presence of Hb Bart's and its percentage. For carriers of a single α -globin gene defect, Hb Bart's was either absent or present in a small amount and was therefore not reliable for screening. The presence of an additional band at the Hb A₂ position in the newborns signified an Hb E carrier. One case of an absent Hb A and a presence of Hb E was identified as Hb E- β -thalassemia. Two Hb Q-Thai carriers were seen with two additional Hb fractions, presumably combinations of γ -globin and β -globin with the α -globin variant. Newborns with Hb H disease had lower Hb, MCV, and MCH levels than normal. MCV and MCH were also useful for differentiation of carriers of two α -globin gene defects, but not for carriers of Hb E or single α -globin gene defect. IEF was a reliable method for neonatal cord blood screening for α -thalassemia and Hb variants.

Keywords: newborn screening, thalassemia, hemoglobinopathies, isoelectric focusing

บทคัดย่อ 3

ความชุกและความผิดปกติในระดับยีนของภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี ในภาคเหนือของประเทศไทย

ได้ตรวจคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี โดยใช้เลือดสายรกจากทารกแรกเกิดในภาคเหนือของประเทศไทยจำนวน 566 ราย พบว่าทารก 90 ราย (ร้อยละ 16) มีภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีในทารกเพศชายเท่ากับร้อยละ 17 (48 รายจากทารกเพศชาย 289 ราย) ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีบางส่วนในทารกเพศหญิงเท่ากับร้อยละ 13 (48 รายจากทารกเพศหญิง 277 ราย) และความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีสมบูรณ์เท่ากับร้อยละ 1.8 (5 รายจากทารกเพศหญิง 277 ราย) ได้ตรวจหาความผิดปกติในระดับยีนที่ทำให้เกิดภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีที่เคยมีรายงานในประเทศไทย 6 ชนิด ได้แก่ จี-ซิก-พีดี เวียงจันทน์ (G6PD Viangchan, 871G>A) จี-ซิก-พีดี มหิดล (G6PD Mahidol, 487G>A) จี-ซิก-พีดี ไคปิง (G6PD Kaiping, 1388G>A) จี-ซิก-พีดี แคนตัน (G6PD Canton, 1376G>T) จี-ซิก-พีดี ยูเนียน (G6PD Union, 1360C>T) จี-ซิก-พีดี ไชนีส-ไฟว์ (G6PD Chinese-5, 1024C>T) ด้วยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length analysis จากอัลลีล 95 อัลลีลที่ตรวจสอบ พบว่า จี-ซิก-พีดี มหิดล (19) จี-ซิก-พีดี ไคปิง (17) จี-ซิก-พีดี แคนตัน (15) และจี-ซิก-พีดี เวียงจันทน์ (13) เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด ความผิดปกติในระดับยีนทั้งสี่ชนิดนี้รวมกันพบได้ประมาณร้อยละ 70 ของความผิดปกติในระดับยีนที่ทำให้เกิดภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดีในประชากรสัดส่วนของจี-ซิก-พีดี มหิดล จี-ซิก-พีดี ไคปิง และจี-ซิก-พีดี แคนตันที่มากกว่าจี-ซิก-พีดี เวียงจันทน์ ซึ่งต่างจากที่พบในภาคอื่นของประเทศไทย แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการถ่ายโอนพันธุกรรมจากประเทศจีนตอนใต้และเมียนมาร์มายังพื้นที่นี้ และแสดงถึงความต่อเนื่องของลักษณะทางพันธุกรรมจากประเทศจีนตอนใต้และเมียนมาร์ มายังภาคเหนือและภาคกลางของประเทศไทย

คำสำคัญ ภาวะพร่องเอนไซม์จี-ซิก-พีดี ความผิดปกติในระดับยีน ภาคเหนือ ประเทศไทย คนไทย

Abstract 3

Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Thailand

Neonatal cord blood screening for G6PD deficiency was conducted in 566 northern Thai newborns. Ninety (16%) had G6PD deficiency. The prevalence in male newborns was 17% (48 of 289 male newborns). The prevalence of female newborns having an intermediate deficiency and a complete deficiency of G6PD enzyme was 13% (37 of 277 female newborns) and 1.8% (5 of 277 female newborns) respectively. Six common G6PD variants previously reported in Thailand; G6PD Viangchan (871G>A), G6PD Mahidol (487G>A), G6PD Kaiping (1388G>A), G6PD Canton (1376G>T), G6PD Union (1360C>T) and G6PD Chinese-5 (1024C>T) were tested using polymerase chain reaction-restriction fragment length analysis. From 95 *G6PD* alleles tested, G6PD Mahidol (19), G6PD Kaiping (17), G6PD Canton (15) and G6PD Viangchan (13) are the most common mutations. These four mutations combined comprise about 70% of G6PD mutations in the population. The higher proportion of G6PD Mahidol, G6PD Kaiping, G6PD Canton in our population as opposed to G6PD Viangchan being the commonest mutations in the other parts of Thailand suggests a significant genetic drift from southern China and Myanmar into the region, and represents a genetic continuum from southern China and Myanmar to northern and central Thailand.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase/mutation/northern Thailand/Thais