

## โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย Thalassemia

สุภานัน เลหาสุรโยธิน

### บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากการสร้างสายโกลบิน (globin chain) ลดลง ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของฮีโมโกลบิน จึงเกิดการสร้างฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะซีด ตับโต ม้ามโต ไบหน้าผิดปกติ และการเจริญเติบโตล่าช้าได้

โรคนี้เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ที่พบบ่อยในประเทศไทย และมีความสำคัญมากในสาธารณสุขไทย โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดรุนแรงมีความจำเป็นต้องรับการรักษาโดยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอและการให้ยาขับเหล็กไปตลอดชีวิต หรือทำการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ซึ่งต้องใช้ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการควบคุมและป้องกันการเกิดโรคธาลัสซีเมียรายใหม่

สำหรับประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์ของผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีประมาณร้อยละ 1 ของประชากร<sup>1</sup> และอุบัติการณ์ของผู้ที่มียีนแฝงหรือพาหะธาลัสซีเมีย (thalassemia carrier) แบ่งตามชนิดได้เป็นพาหะแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ร้อยละ 20 – 30 และพาหะเบต้า-ธาลัสซีเมีย ร้อยละ 3 – 9 และยังมีฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy) ที่พบบ่อย 2 ชนิด คือ ฮีโมโกลบินอี (Hb E) ร้อยละ 13 โดยพบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ถึงร้อยละ 30 – 50 และ ฮีโมโกลบินคอนแสตนท์ สปริง (Hb Constant Spring, CS) พบร้อยละ 1 – 8<sup>2</sup>

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. แอลฟา-ธาลัสซีเมีย (alpha-thalassemia) คือ โรคโลหิตจางที่เกิดจากการสร้างสายแอลฟาโกลบิน (alpha-globin chain) ลดลง ยีนแอลฟาโกลบินอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างของสายแอลฟาโกลบิน ซึ่งประกอบด้วย zeta, alpha2 และ alpha1 ตามลำดับโดยผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดแอลฟามักมีความผิดปกติของยีนแอลฟาโกลบินแบบมีการขาดหาย (deletion) แต่ในบางรายพบว่ามีความผิดปกติของยีนแอลฟาโกลบินแบบที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) หรือ non-deletion โดยความรุนแรงของโรคขึ้นกับจำนวนการขาดหายไปของแอลฟาโกลบิน<sup>3</sup>

2. เบต้า-ธาลัสซีเมีย (beta-thalassemia) คือ โรคโลหิตจางที่เกิดจากการสร้างสายเบต้าโกลบิน (beta-globin chain) ลดลง ยีนเบต้าโกลบินอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างของสายเบต้าโกลบิน ซึ่งประกอบด้วย embryonic epsilon ( $\epsilon$ ), delta ( $\delta$ ), gamma ( $\gamma$ ) และ beta ( $\beta$ ) โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า มักมีความผิดปกติของยีนเบต้าโกลบินแบบที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนเบส (single nucleotide substitutions) การหายไปหรือการเพิ่มขึ้นของเบสจำนวนไม่มาก (oligonucleotide deletions/insertions) ซึ่งปัจจุบันพบการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด beta-thalassemia ในยีน beta globin มากกว่า 200 แบบ<sup>4</sup>

### พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)<sup>5,6</sup>

คนปกติจะมีการสร้างสายโกลบินของสายแอลฟาโกลบิน และเบต้าโกลบินที่สมดุลกัน หากเกิดความไม่สมดุลของการสร้าง globin chain หรือมี globin chain สายใดสายหนึ่งลดลง globin chain อีกรายจะสร้างมากขึ้นจนมากเกินไป มีผลทำให้เกิดการรวมตัวกันและตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ในไขกระดูก และกระตุ้นให้เกิดการตาย (apoptosis) เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (early erythroid) ในไขกระดูก นอกจากนี้เม็ดเลือดแดงตัวแก่ (late erythroid) มีการแตกง่ายขึ้น เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolysis)

การสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ในไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะซีด ร่างกายจึงปรับตัวโดยการทำให้ไขกระดูกขยายตัวเพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น จึงทำให้ผู้ป่วยมีตับม้ามโต มีกระดูกกระดูกและหน้าตาที่ผิดปกติ หรือภาวะ extramedullary erythropoiesis

### อาการและอาการแสดงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

#### แอลฟา-ธาลัสซีเมีย (alpha-thalassemia)

1. พาหะแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (alpha-thalassemia carrier) มี 2 ชนิด คือ

1.1 alpha+ thalassemia ( $-\alpha/\alpha\alpha$  หรือ ที่เรียกว่า  $\alpha$  thal-2) เกิดจากการขาดหายของยีนแอลฟา 1 ตำแหน่ง ผู้ที่เป็นพาหะแอลฟาชนิดนี้ จะไม่มีอาการผิดปกติ เมื่อทำการเจาะเลือดก็จะมีค่าซีด เม็ดเลือดแดงขนาดปกติหรือเล็กกว่าปกติเล็กน้อย

1.2 alpha0 thalassemia ( $--/\alpha\alpha$  หรือ ที่เรียกว่า  $\alpha$  thal-1) เกิดจากการขาดหายของยีนแอลฟา 2 ตำแหน่ง ผู้ที่เป็นพาหะแอลฟาชนิดนี้ จะไม่มีอาการผิดปกติ แต่เมื่อเจาะเลือดจะพบว่าซีดกว่าปกติเล็กน้อย และขนาดเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก

2. โรคฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease) เกิดจากการขาดหายหรือไม่สามารถทำงานได้ของยีนแอลฟา 3 ตำแหน่ง มี 2 ชนิด คือ ชนิดที่มีการขาดหายของยีน (deletional Hb H disease) หรือ  $\alpha$ -thal 1/  $\alpha$ -thal 2 หรือ  $--/\alpha$  และชนิดที่ไม่ใช่การขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease) หรือ  $\alpha$ -thal 1/Hb CS หรือ

--/  $\alpha$ S  $\alpha$  ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการซีดตั้งแต่เนิ่นถึงปานกลาง ตัวเหลือง ตับม้ามโตเล็กน้อย มักไม่จำเป็นต้องได้รับเลือด แต่อาจมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน (acute hemolysis) ในกรณีที่มิใช่หรือมีการติดเชื้อ<sup>7</sup> สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชชนิดที่ไม่ใช่การขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease) จะมีอาการซีดรุนแรงมากกว่า และอาจจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ

3. ภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ต (Hb Bart's hydrops fetalis) หรือ homozygous  $\alpha$ -thalassemia 1 ( $\alpha$ -thal 1/  $\alpha$ -thal 1 หรือเขียนเป็น --/--) เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงมาก ทารกมักจะมีภาวะซีดมากตั้งแต่ในครรภ์ หัวใจโต ตับม้ามโต มีน้ำในช่องอกและช่องท้อง ผิวหนังบวมน้ำ และมักเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือภายหลังคลอด ปัจจุบันมีการรักษาทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ตตั้งแต่ในครรภ์ โดยการให้ intrauterine transfusion ทำให้สามารถมีชีวิตรอดหลังคลอด (surviving Hb Bart's hydrops fetalis)<sup>8</sup> โดยหลังจากคลอด ทารกจะต้องได้รับการรักษาต่อด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ และได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในอนาคต<sup>9</sup>

#### เบต้า-ธาลัสซีเมีย (beta-thalassemia)

1. พาหะเบต้า-ธาลัสซีเมีย (beta-thalassemia carrier) มี genotype เป็น  $\beta$ +/ $\beta$ ,  $\beta$ 0/ $\beta$ ,  $\beta$ / $\beta$ E,  $\beta$ E/ $\beta$ E ผู้ที่เป็นพาหะเบต้าธาลัสซีเมีย จะไม่มีอาการผิดปกติ เมื่อทำการเจาะเลือดก็จะพบว่ามิซีดเล็กน้อยหรือไม่ซีด เม็ดเลือดแดงขนาดเล็กกว่าปกติ ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา

2. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียไมเนอร์ (beta-thalassemia minor) มี genotype เป็น  $\beta$ +/ $\beta$ +,  $\beta$ +/ $\beta$ E,  $\beta$ 0/ $\beta$ + บางราย,  $\beta$ 0/ $\beta$ E บางราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง ตับโต ม้ามโต แต่ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ อาจจำเป็นต้องได้รับเลือดเมื่อมีอาการซีด เช่น ช่วงที่มีการติดเชื้อ หรือการตั้งครรภ์ เป็นต้น

3. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียเมเจอร์ (beta-thalassemia major หรือ homozygous beta-thalassemia disease) มี genotype เป็น  $\beta$ 0/ $\beta$ 0,  $\beta$ 0/ $\beta$ E บางราย,  $\beta$ +/ $\beta$ 0 บางราย ผู้ป่วยมักจะมีอาการซีดรุนแรง คือ มีภาวะซีดภายในอายุ 2 ปี ตับโต ม้ามโต ใบหน้าเปลี่ยนรูป การเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่มพึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT) จึงมีความจำเป็นต้องได้รับเลือดและยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ

### การจำแนกชนิดผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียตามการรักษาด้วยการให้เลือด

ในปัจจุบันมีการจำแนกชนิดผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียตามการรักษาด้วยการให้เลือด ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT) และกลุ่มที่ไม่พึ่งพาการให้เลือด (non-transfusion dependent thalassemia, NTDT) ซึ่งมีรายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งกลุ่มตามการรักษาโดยการให้เลือด

Transfusion-dependent thalassemia (TDT)	Non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT)
1. อาการซีดรุนแรงมาก ในภาวะปกติไม่สามารถรักษา ระดับฮีโมโกลบินให้สูงกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร ได้ มีตับม้ามโต ใบหน้าผิดปกติ และ/หรือการเจริญเติบโตล่าช้า	1. อาการซีดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ระหว่าง 7-10 กรัม/เดซิลิตร ขึ้นไปได้ ตับม้ามโตเล็กน้อย
2. จำเป็นต้องได้รับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอ	2. ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดแดงอย่างสม่ำเสมอ อาจจำเป็นต้องได้รับเลือดเมื่อมีอาการซีดรุนแรงเป็นครั้งคราว เช่น ช่วงที่มีการติดเชื้อ หรือการตั้งครรภ์ เป็นต้น
3. ชนิดจีโนไทป์ (genotype) ของธาลัสซีเมีย 3.1 Severe homozygous beta-thalassemia ( $\beta^0/\beta^0$ , $\beta^0/\beta^+$ บางราย) 3.2 Beta-thalassemia/Hb E disease ( $\beta^0/\beta^E$ บางราย) 3.3 Surviving Hb Bart's hydrops fetalis (เช่น - $^{-SEA}/^{-SEA}$ ) 3.4 Non-deletional Hb H disease (เช่น - $^{-SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ ) บางราย	3. ชนิดจีโนไทป์ (genotype) ของธาลัสซีเมีย 3.1 Mild-to-moderate homozygous beta-thalassemia ( $\beta^0/\beta^+$ บางราย, $\beta^+/\beta^+$ ) 3.2 Beta-thalassemia/Hb E disease ( $\beta^0/\beta^E$ บางราย, $\beta^+/\beta^E$ ) 3.3 Hb H disease (- $^{-SEA}/-\alpha$ ) และ non-deletional Hb H disease (- $^{-SEA}/\alpha^{CS}\alpha$ ) บางราย

## การวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

สำหรับการวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย จำเป็นต้องอาศัย การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยา และการตรวจในระดับอนุพันธุศาสตร์ที่เป็นมาตรฐานที่ใช้วินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย คือ

1. การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบิน (hemoglobin electrophoresis) ปัจจุบันนิยมใช้เป็น automated technique เช่น วิธี high pressure liquid column chromatography (HPLC) และ capillary electrophoresis (CE) วิธีนี้สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคแอลฟาและเบต้า-ธาลัสซีเมีย และวินิจฉัยพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย และพาหะของฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) อื่นๆได้

2. การตรวจในระดับอนุพันธุศาสตร์ หรือ DNA analysis ด้วยวิธี PCR เป็นการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียในการวินิจฉัยโรคแอลฟาและเบต้า-ธาลัสซีเมีย และวินิจฉัยพาหะของเบต้า- และแอลฟา-ธาลัสซีเมีย ทั้ง alpha-thalassemia 1 และ alpha-thalassemia 2 และพาหะของฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) อื่นๆ ซึ่งมักใช้ในกรณีการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ส่วนในการดูแลรักษาผู้ป่วย แนะนำให้ตรวจในรายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน

การคัดกรองหาพาหะของโรคธาลัสซีเมีย มีเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้มีผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ beta-thalassemia major, beta-thalassemia Hb E และ Bart's hydrops fetalis โดยจะต้องมีความร่วมมือของหน่วยงานต่างๆ เพื่อคัดกรองหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ผ่านกระบวนการ prenatal counseling, prenatal diagnosis และ genetic counseling ซึ่งจะช่วยให้อัตราการเกิดของผู้ป่วยใหม่น้อยลง

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้ใกล้เคียงกับคนปกติ เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการเหนื่อยอ่อนเพลีย และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติของผู้ป่วย (suppression of erythropoiesis) มีผลทำให้ผู้ป่วยมีตับม้าม และ extramedullary hematopoiesis ลดลง และยังทำให้ผู้ป่วยสามารถเจริญเติบโตที่ปกติ และเข้าสู่วัยรุ่นได้ใกล้เคียงกับคนปกติ

ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียอายุน้อยกว่า 18 ปี จะพิจารณาให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ จากข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้<sup>10</sup>

1. ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน < 7 กรัม/เดซิลิตร 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์โดยไม่ได้เกิดจากโรคติดเชื้อ
2. ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน > 7 กรัม/เดซิลิตร แต่มีอาการดังต่อไปนี้
  - 2.1 มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกบริเวณใบหน้า
  - 2.2 การเจริญเติบโตช้าผิดปกติ
  - 2.3 กระดูกหัก
  - 2.4 อาการและอาการแสดงอื่นๆ ของการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis, EMH) เช่น ตับหรือม้ามโตมาก

### 1. การให้เลือด (red blood cell transfusions)

การให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แบ่งเป็น 2 ชนิด

#### 1.1 การให้เลือดแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินใกล้เคียงระดับปกติ (high transfusion)<sup>10</sup>

กลุ่มโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เข้าเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ควรได้รับเลือดเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินใกล้เคียงระดับปกติ (high transfusion) เพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไขกระดูกและอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยมีจุดมุ่งหมายให้รักษาฮีโมโกลบินก่อนรับเลือดของผู้ป่วยให้สูงกว่า 9.0 - 10.5 กรัม/เดซิลิตร และไม่ให้เกิน 14 กรัม/เดซิลิตร โดยให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red blood cells) ขนาด 10 - 15 mL/kg (1 - 2 ยูนิตในผู้ใหญ่) ทุก 2 - 6 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่จะ

ได้รับเลือดครั้งแรกควรมีการตรวจหมู่เลือดของผู้ป่วย (RBC antigen typing) ที่มีโอกาสพบแอนติบอดีได้บ่อยในประเทศไทย ได้แก่ C, c, E, e และ Mia หากเป็นไปได้ควรตรวจระบบอื่นๆ ด้วยเท่าที่สามารถทำได้ และควรตรวจหาไวรัสตับอักเสบบี ซี และไวรัสเอชไอวี เพื่อประเมินเป็นข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ในรายที่ยังไม่มีภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการฉีดวัคซีนก่อนการให้เลือด

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ควรได้รับเลือดแดงชนิดที่มีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว ได้แก่ เลือดแดงที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยการปั่น (leukocyte-poor packed red cells, LPRC) และ เลือดแดงที่ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวด้วยตัวกรอง (leukocyte-depleted packed red cells, LDPRC) การที่ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลง จะช่วยให้การเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเม็ดเลือดขาวที่ปนมากับเม็ดเลือดแดง (febrile non-hemolytic transfusion reaction; FNHTR) ลดลง นอกจากนี้ การให้เลือดแดงที่ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวด้วยตัวกรอง (leukocyte-depleted packed red cells, LDPRC) ยังสามารถลดปัญหาการติดเชื้อไวรัสบางชนิดที่ปะปนมากับเม็ดเลือดขาว เช่น cytomegalovirus และลดปัญหาการเกิดภาวะ alloimmunization ได้ด้วย

**1.2 การให้เลือดแก่ผู้ป่วยเป็นครั้งคราวเมื่อระดับฮีโมโกลบินต่ำ (occasional transfusion)<sup>10</sup>** เป็นวิธีการให้เลือดในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงปานกลาง เช่น โรคฮีโมโกลบิน เอช และโรคเบต้า-ธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรง เมื่อผู้ป่วยมีภาวะซีดลง (acute hemolysis) ซึ่งมักถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อ หรือใช้สูง จะพิจารณาให้เลือดเมื่อมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร หรือมีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ

## 2. การให้ยาขับธาตุเหล็กเมื่อมีภาวะเหล็กเกิน (iron chelation)<sup>11</sup>

ภาวะเหล็กเกินเป็นปัญหาที่พบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาการให้เลือด (transfusion-dependent thalassemia, TDT) ที่ต้องรับเลือดเป็นประจำ เนื่องจาก PRC 1 ยูนิท (200 – 250 มิลลิลิตร) จะมีธาตุเหล็ก 200 – 250 มิลลิกรัม และในร่างกายไม่มีขบวนการกำจัดธาตุเหล็กออกจากร่างกาย โดยปกติจะเริ่มมีการให้ยาขับธาตุเหล็ก เมื่อระดับเฟอร์ริติน (serum ferritin) ในเลือดสูงกว่า 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่วัดอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 – 3 เดือน หรือเมื่อทำการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) เพื่อประเมินภาวะธาตุเหล็กเกินที่สะสมในอวัยวะ โดยมีการใช้ T2 และ T2\* ในการตรวจปริมาณธาตุเหล็กในตับ และใช้ Cardiac T2\* ในการวัดปริมาณธาตุเหล็กในหัวใจ

ยาขับธาตุเหล็กที่มีการใช้ในปัจจุบัน มี 3 ชนิดคือ

**2.1 Desferrioxamine (Deferoxamine, DFO)** เป็นยาขับธาตุเหล็กที่มีการใช้มานานกว่า 40 ปี สามารถใช้ได้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป ขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก 20 – 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน บริหารยาโดยการฉีดใต้ผิวหนังหรือเข้าเส้นเลือดดำ จำนวน 5 – 7 วัน/สัปดาห์ ยานี้ขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก และส่วนน้อยผ่านทางอุจจาระ หลังจากให้ยาขับธาตุเหล็กจะต้องมีการตรวจติดตามระดับ ferritin ในเลือดทุก 3 เดือน เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วย และเพื่อคงระดับ ferritin ในเลือดต่ำกว่า 1,000 นาโนกรัม/เดซิลิตร และยังคงตรวจการมองเห็น การได้ยิน และการเจริญเติบโต เพื่อเป็น baseline ก่อนการให้ยา DFO และติดตามเพื่อประเมินผลข้างเคียงของยาทุก 1 ปี



ผลข้างเคียงของยา DFO ที่พบบ่อยคือ ปฏิกริยาเฉพาะที่จากการฉีดยาใต้ผิวหนัง ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน ภาวะแทรกซ้อนทางตา ได้แก่ ตาบอดกลางคืน ต้อกระจก และการมองเห็นภาพลดลง (decreased visual acuity) การเจริญเติบโตช้าไม่สมวัย และรูปร่างกระดูกผิดปกติ นอกจากนี้ทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิดสูงขึ้น ได้แก่ *Yersinia enterocolitis* หรือ *Klebsiella Pneumoniae*

**2.2 Deferiprone (DFP)** เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 6 ปีขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้คือ 50 – 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 3 – 4 ครั้งหลังอาหาร ยาี้สามารถขับธาตุเหล็กออกส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ และส่วนน้อยผ่านทางอุจจาระ นอกจากนี้ยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้

ผลข้างเคียงของยา DFP คือ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (agranulocytosis) ปวดข้อหรือข้ออักเสบ (arthralgia/arthritis) ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ดังนั้น ในทางปฏิบัติ ควรเจาะเลือดดูเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) การทำงานของไต และการทำงานของตับเป็นระยะ

**2.3 Deferasirox (DFX)** เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานในรูปแบบยาเม็ดละลายน้ำ สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้คือ 20 – 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทานวันละ 1 ครั้งตอนท้องว่าง โดยละลายยาในน้ำเปล่า น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล ส่วนใหญ่ยาตัวนี้ขับธาตุเหล็กออกทางอุจจาระ ส่วนน้อยขับเหล็กออกทางปัสสาวะ

ผลข้างเคียงของยา DFX ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการผื่นคันที่ผิวหนัง การทำงานของตับและการทำงานของไตเพิ่มขึ้น และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

### 3. การปลูกถ่ายไขกระดูก

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic bone marrow transplantation) เป็นวิธีการรักษามาตรฐานเพียงวิธีเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้นี้หายขาดจากโรคได้ในปัจจุบัน ซึ่งจะมีรายละเอียดในบทต่อไป

### 4. การดูแลรักษาทั่วไป

4.1 การรับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง และควรดื่มนมหรือรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง

4.2 ควรได้รับยาโฟลิก (folic acid) ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทุกราย โดยผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี ให้รับประทานยาโฟลิกขนาด 2.5 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 1 ปี ให้รับประทานยาโฟลิกขนาด 5 มก.ต่อวัน

4.3 แนะนำให้ฉีดวัคซีนให้ครบตามอายุเหมือนเด็กปกติ โดยเน้นวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (*Pneumococcus*) วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสเบ

## เอกสารอ้างอิง

1. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1992; 23Suppl2: 1-6.
2. Fucharoen S, Winichagoon P, Thonglairuam V. Beta-thalassemia associated with alpha-thalassemia in Thailand. *Hemoglobin*. 1988; 12(5-6): 581-92.
3. Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genet Med* 2011; 13: 83-8
4. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010; 12: 61-76.
5. Nienhus AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$ -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(12); a011726.
6. Thein SL. Pathophysiology of beta thalassemia—a guide to molecular therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 31-7.
7. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 26-34.
8. Jatavan P, Chattipakorn N, Tongsong T. Fetal hemoglobin Bart's hydrop fetalis: pathophysiology, prenatal diagnosis and possibility of intrauterine treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(7): 946-57.
9. Songdej D, Babbs C, Higgs DR, in collaboration with BHFS international Consortium. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood* 2017; 129(10): 1251-9.
10. Trompeter S, Cohen A. Blood transfusion. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors, *Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia (TDT)*. 3rd edition. Nicosia, Cyprus: Publishers; 2014. p.28-41.
11. Peter J, Viprakasit V. Iron overload and chelation. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors, *Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia (TDT)*. 3rd edition. Nicosia, Cyprus: Publishers; 2014. p.42-96.