



## โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia)

*สุกานัน เลاهشุโรยริน*

### บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ก่อให้เกิดการสร้างสายโกลบิน (globin chain) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของฮีโมโกลบินลดลง ฮีโมโกลบินมีหน้าที่นำออกซิเจนจากปอดไปส่วนต่างๆ ของร่างกาย เมื่อการสร้างของฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ลดลง จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการซีด ตัวเหลือง ตาเหลือง ตับโต ม้ามโต ไบหน้าผิดปกติ และการเจริญเติบโตล่าช้าได้

โรคนี้เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อยบนออโตโซม (autosomal recessive) ที่พบบ่อยในประเทศไทย โดยพบอุบัติการณ์ของผู้ที่เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีประมาณร้อยละ 1 ของประชากร<sup>1</sup> และอุบัติการณ์ของผู้ที่มียีนแฝงหรือพาหะธาลัสซีเมีย (thalassemia carrier) ร้อยละ 5-40 ซึ่งแตกต่างกันตามชนิดของพาหะธาลัสซีเมีย และตามภูมิภาคต่าง ๆ ในประเทศไทย<sup>2</sup>

### พยาธิสรีรวิทยา<sup>3,4</sup>

เกิดจากความไม่สมดุลของการสร้างสายแอลฟาโกลบิน และสายเบต้าโกลบิน กล่าวคือ เมื่อมีการสร้างสายโกลบินสายใดสายหนึ่งลดลง จะทำให้มีการสร้างสายโกลบินอีกสายมากขึ้น และเกิดการรวมตัวกันของสายโกลบินที่เกินจนเกิดการตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน กระตุ้นให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน

(early erythroid) ในไขกระดูก และเกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ในไขกระดูก นอกจากนี้เม็ดเลือดแดงตัวแก่ (late erythroid) ยังมีการแตกง่ายขึ้น เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolysis)

## อาการและอาการแสดง

ในคนปกติจะมีแอลฟาโกลบิน 4 ตำแหน่ง โดยมี genotype เป็น  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  และจะมีเบต้าโกลบิน 2 ตำแหน่ง โดยมี genotype เป็น  $\beta/\beta$  สามารถจำแนกโรคเป็นชนิดต่าง ๆ ดังนี้

### โรคแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (alpha-thalassemia)

โรคแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (alpha-thalassemia) เกิดจากการสร้างสายแอลฟาโกลบิน (alpha-globin chain) ลดลง แบ่งเป็น

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

1.1  $\alpha^+$  thalassemia ( $-\alpha/\alpha\alpha$  หรือเรียกว่า  $\alpha$  thal-2) เกิดจากการขาดหายของยีนแอลฟา 1 ตำแหน่ง ผู้ที่เป็นพาหะแอลฟาชนิดนี้จะไม่มีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติ เมื่อเจาะระดับฮีโมโกลบิน (Hb) จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ และพบว่าขนาดของเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) ปกติ หรือเล็กกว่าปกติเล็กน้อย

1.2  $\alpha^0$  thalassemia ( $--/\alpha\alpha$  หรือเรียกว่า  $\alpha$  thal-1; และ  $-\alpha/-\alpha$ ) เกิดจากการขาดหายของยีนแอลฟา 2 ตำแหน่ง ผู้ที่เป็นพาหะแอลฟาชนิดนี้จะไม่มีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติ แต่เมื่อเจาะเลือดจะพบว่าระดับ Hb ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย และ MCV เล็กกว่าปกติ

2. โรคฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease) เกิดจากการขาดหายหรือไม่สามารถทำงานได้ของยีนแอลฟา 3 ตำแหน่ง มี 2 ชนิด คือ ชนิดที่มีการขาดหายของยีน (deletional Hb H disease) หรือ  $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 2 ( $--/-\alpha$ ) และชนิดที่ไม่มีการขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease) โดยชนิดที่พบบ่อยคือ  $\alpha$ -thal 1/Hb CS ( $--/\alpha^{CS}\alpha$ ) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการและอาการแสดงของภาวะซีด โดยมีภาวะซีดตั้งแต่ระดับน้อยถึงปานกลาง ตัวเหลืองตาเหลือง ตับม้ามโตเล็กน้อย มักไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ แต่อาจมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลัน (acute hemolysis) ในกรณีที่มีไข้หรือมีการติดเชื้อ<sup>5</sup> สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชชนิดที่ไม่ใช่การขาดหายของยีน (non-deletional Hb H disease) จะมีอาการซีดรุนแรงมากกว่าชนิด deletional Hb H disease และอาจจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ

3. ภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ต (Hb Bart's hydrops fetalis) หรือ homozygous  $\alpha$ -thalassemia 1 ( $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 1 หรือ genotype  $--/--$ ) เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงมาก

ทารกจะมีภาวะซีดมากตั้งแต่ในครรภ์ หัวใจโต ตับม้ามโต มีน้ำในช่องอกและช่องท้อง ผิวหนังบวมน้ำ และมักเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือภายหลังคลอด ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ในครรภ์ หากมีภาวะซีดมาก สามารถรักษาโดยการรับเลือดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (intrauterine transfusion) เพื่อให้ทารกมีชีวิตรอดหลังคลอดได้ (surviving Hb Bart's hydrops fetalis)<sup>6</sup> ซึ่งทารกเหล่านี้จะต้องรักษาต่อด้วยการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอ และได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในอนาคต จึงจะสามารถรักษาให้หายขาดได้<sup>7</sup>

## โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย (beta-thalassemia)

โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย (Beta-thalassemia) เกิดจากการสร้างสายเบต้าโกลบิน (beta-globin chain) ลดลง แบ่งเป็น

**1. พาหะเบต้า-ธาลัสซีเมีย ( $\beta$ -thalassemia carrier)** มี genotype หลายแบบ ได้แก่  $\beta^+/\beta$ ,  $\beta^0/\beta$ ,  $\beta^+/\beta^E$ ,  $\beta^E/\beta^E$  ผู้ที่เป็นพาหะเบต้า-ธาลัสซีเมียจะไม่มีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติ แต่เมื่อเจาะเลือดจะพบว่ามีระดับ Hb ต่ำกว่าปกติเล็กน้อย และ MCV เล็กกว่าปกติ แต่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาใด ๆ

**2. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียไมเนอร์ ( $\beta$ -thalassemia minor)** มี genotype หลายแบบ ได้แก่  $\beta^+/\beta^+$ ,  $\beta^+/\beta^E$ ,  $\beta^0/\beta^+$  บางราย,  $\beta^0/\beta^E$  บางราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง อาจมีตับและม้ามโตเล็กน้อย แต่ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ อาจจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นครั้งคราว ในช่วงที่มีการติดเชื้อ หรือการตั้งครรภ์

**3. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียเมเจอร์ ( $\beta$ -thalassemia major หรือ homozygous  $\beta$ -thalassemia disease)** มี genotype หลายแบบ ได้แก่  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^E$  บางราย,  $\beta^+/\beta^0$  บางราย,  $\beta^+/\beta^E$  บางราย ผู้ป่วยมักจะมีอาการซีดรุนแรง โดยมักมีภาวะซีดภายในอายุ 2 ปี ตรวจร่างกายพบตับม้ามโต พบโครงสร้างใบหน้าเปลี่ยนแปลงได้ การเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ และผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอ จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มพึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT)

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย ดังนี้

**1. การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) และเสมียร์เลือด (peripheral blood smear, PBS)** ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียจะพบว่า มีระดับ Hb ต่ำกว่าปกติ ขนาดเม็ดเลือดแดง (MCV) เล็กกว่าปกติ ปริมาณของฮีโมโกลบิน (mean corpuscular hemoglobin, MCH) ต่ำกว่าปกติ การกระจายของ

ขนาดของเม็ดเลือดแดง (red cell distribution width, RDW) สูงกว่าปกติ เมื่อดูเสมียร์เลือดจะพบว่าเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytosis) ตืดสีจาง (hypochromia) ขนาดและรูปร่างของเม็ดเลือดแดงแตกต่างกัน (anisopoikilocytosis) พบลักษณะรูปร่างของเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ เช่น รูปหยดน้ำตา (tear drop) และมีเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (polychromasia หรือ nucleated red blood cells) เพิ่มขึ้น

**2. การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบิน (hemoglobin electrophoresis หรือ Hb typing)** ปัจจุบันนิยมใช้วิธี high pressure liquid column chromatography (HPLC) และ capillary electrophoresis (CE) การแปลผลการตรวจขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์<sup>๖</sup> โดยการตรวจด้วยวิธี HPLC จะไม่สามารถแยกความแตกต่างของฮีโมโกลบิน อี (Hb E) และฮีโมโกลบิน เอทู (Hb A<sub>2</sub>) ได้ เนื่องจากฮีโมโกลบินทั้งสองชนิดนี้มี retention time เท่ากัน การแปลผลจึงต้องใช้เปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบช่วยในการวินิจฉัย โดยถ้าพบน้อยกว่าร้อยละ 10 ให้แปลผลเป็น Hb A<sub>2</sub> และถ้าพบมากกว่าร้อยละ 10 ให้แปลผลเป็น Hb E นอกจากนี้วิธี HPLC จะแสดงแถบสูง (peak) ของ Hb H และ Hb Bart's แต่ไม่วัดปริมาณเป็นร้อยละ ส่วนการตรวจด้วยวิธี CE สามารถแยก Hb E และ Hb A<sub>2</sub> ออกจากกันได้ และบอกฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) ชนิดอื่น ๆ ได้ ทั้งนี้วิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ วิธี HPLC เนื่องจากมีความสะดวกรวดเร็วในการตรวจมากกว่า โดยมีแนวทางการแปลผลดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้การแปลผลต้องอาศัยข้อมูลเกี่ยวกับอายุของผู้ป่วย อาการและอาการแสดง ประวัติการได้รับเลือดมาก่อน เชื้อชาติ ผลการตรวจนับเม็ดเลือด รวมถึงการตรวจย้อม Hb H inclusion bodies เพื่อช่วยในการแปลผล และในกรณีของผู้ป่วยเด็ก ถ้ามีผลการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียของบิดามารดาควรนำมาแปลผลร่วมด้วยเพื่อให้การแปลผลแม่นยำขึ้น

**3. การตรวจในระดับอนุพันธุศาสตร์ (DNA analysis) ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR)** เป็นการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรค และพาหะของ แอลฟา- และเบต้า-ธาลัสซีเมีย และพาหะของฮีโมโกลบินผิดปกติ (Hb variant) อื่น ๆ ซึ่งมักใช้ในกรณีตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ และตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค โดยแนะนำให้ตรวจในรายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนจากผลการตรวจวิเคราะห์ฮีโมโกลบิน

การวินิจฉัยพาหะของโรคธาลัสซีเมียมีความจำเป็นในคู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด ได้แก่ beta-thalassemia major, beta-thalassemia Hb E และ Bart's hydrops fetalis ทั้งนี้ต้องอาศัยความร่วมมือของหน่วยงานต่าง ๆ ในการคัดกรองค้นหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงผ่านกระบวนการ prenatal counseling, prenatal diagnosis และ genetic counseling เพื่อลดอัตราการเกิดของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรายใหม่

ตารางที่ 1 ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินในแอลฟา- และเบต้า-ทาลัสซีเมีย<sup>8,9</sup>

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8 และ 9)

ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินด้วยวิธี HPLC	MCV (fL)	MCH (pg)	ชนิดของธาลัสซีเมีย	จีโนไทป์ (genotype)
A <sub>2</sub> A, A <sub>2</sub> ร้อยละ 2.5-3.5	80 - 100	27 - 34	Normal adult	$\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta/\beta$
A <sub>2</sub> A, A <sub>2</sub> น้อยกว่าร้อยละ 3.5	80 - 85	มากกว่า 27	$\alpha$ -thalassemia-2 carrier	$-\alpha/\alpha\alpha$
A <sub>2</sub> A, A <sub>2</sub> น้อยกว่าร้อยละ 3.5	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	$\alpha$ -thalassemia-1 carrier	$--/\alpha\alpha$
A <sub>2</sub> A, A <sub>2</sub> มากกว่าร้อยละ 3.5	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	$\beta$ -thalassemia trait	$\beta/\beta^0$ หรือ $\beta/\beta^+$
A <sub>2</sub> F หรือ A <sub>2</sub> FA	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Homozygous $\beta$ -thalassemia	$\beta^0/\beta^0$ หรือ $\beta^0/\beta^+$ หรือ $\beta^+/ \beta^+$
EA, E ร้อยละ 25-35	น้อยกว่า 80 หรือปกติ	น้อยกว่า 27 หรือปกติ	Hb E trait	$\beta/\beta^E$
EA, E ร้อยละ 15-25	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Hb E trait with $\alpha$ -thalassemia-1 carrier	$\beta/\beta^E, --/\alpha\alpha$
EF หรือ EFA	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	$\beta$ -thalassemia/Hb E disease	$\beta^0/\beta^E$ หรือ $\beta^+/ \beta^E$
EE, E มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 80	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Homozygous Hb E	$\beta^E/\beta^E$
A <sub>2</sub> AH หรือ A <sub>2</sub> A Bart's H	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Hb H disease	$--/\alpha$
CSA <sub>2</sub> AH หรือ CSA <sub>2</sub> A Bart's H	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Hb H/CS* disease	$--/\alpha^{CS}\alpha$
CSA <sub>2</sub> A, CS ร้อยละ 2-3 หรือปกติ	น้อยกว่า 80 หรือปกติ	น้อยกว่า 27 หรือปกติ	Hb CS trait	$\alpha\alpha/\alpha^{CS}\alpha$
CSA <sub>2</sub> A, CS ร้อยละ 5	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	Homozygous Hb CS	$\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$
AE Bart's	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	AE Bart's disease	$--/\alpha, \beta/\beta^E$
CS AE Bart's	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	AE Bart's/CS disease	$--/\alpha^{CS}\alpha, \beta/\beta^E$
EF Bart's	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	EF Bart's disease	$--/\alpha, \beta^0/\beta^E$ หรือ $--/\alpha, \beta^E/\beta^E$
CS EF Bart's	น้อยกว่า 80	น้อยกว่า 27	EF Bart's/CS disease	$--/\alpha^{CS}\alpha, \beta^0/\beta^E$ หรือ $--/\alpha^{CS}\alpha, \beta^E/\beta^E$
Bart's มากกว่าร้อยละ 80	96 ± 8	26 ± 2	Hb Bart's hydrops fetalis (ตรวจในทารก)	$--/--$

fL, fetoliter; \*Hb CS, Hemoglobin Constant Spring; HPLC, high pressure liquid column chromatography; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; pg, picogram

## แนวทางการดูแลรักษา

ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาภาวะโลหิตจาง เพื่อให้ผู้ป่วยหายจากอาการเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การรักษาทำได้โดยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ มีวัตถุประสงค์ คือ 1. เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้ใกล้เคียงกับคนปกติ 2. สามารถยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติของผู้ป่วย (suppression of erythropoiesis) 3. ทำให้ผู้ป่วยสามารถเจริญเติบโตได้ และเข้าสู่วัยรุ่นได้ใกล้เคียงกับคนปกติ ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอนี้จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พึ่งพาการให้เลือด (transfusion dependent thalassemia, TDT)

สำหรับแนวทางการรักษาในบทความนี้จะขอกล่าวถึงการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงเท่านั้น นอกจากการให้เลือดสม่ำเสมอ (regular transfusion) แล้ว ปัจจุบันยังมีการรักษาแบบอื่นที่นำมาใช้เป็นการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้อื่น (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) และการรักษาด้วยวิธีใหม่ที่อยู่ในการทดลองทางคลินิก (clinical trial) เช่น การรักษาด้วยพันธุกรรมบำบัด (gene therapy) หรือการใช้ยาบางชนิดเพื่อเพิ่มค่าของฮีโมโกลบินเอฟ (hemoglobin F) และทำให้ผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเลือดที่สูงขึ้น<sup>10</sup>

### 1. การให้เลือดแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินใกล้เคียงระดับปกติ (high transfusion)<sup>11</sup> และการให้ยาขับธาตุเหล็ก<sup>12</sup>

เกณฑ์ในการพิจารณาการรักษาโดยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียที่อายุน้อยกว่า 18 ปี มีดังนี้<sup>13</sup>

1. ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/ดล. ตรวจพบ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์โดยไม่ได้เกิดจากโรคติดเชื้อ
2. ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 8 กรัม/ดล. แต่มีอาการดังต่อไปนี้
  - i. มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกบริเวณใบหน้า
  - ii. การเจริญเติบโตช้าผิดปกติ
  - iii. กระดูกหัก
  - iv. อาการและอาการแสดงอื่น ๆ ของการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis, EMH) เช่น ตับหรือม้ามโตมาก

การรักษาโดยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอนั้นทำได้โดยการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น (red blood cells) ชนิดที่มีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว ได้แก่ เลือดแดงที่แยกเม็ดเลือดขาวออกโดยการปั่น (leukocyte-poor packed red cells, LPRC) และเลือดแดงที่ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวด้วยตัวกรอง (leukocyte-depleted packed red cells,

LDPRC) การให้เลือดแต่ละครั้งควรให้เลือดขนาด 10-15 มล./กก. (1-2 ยูนิตในผู้ใหญ่) เป็นประจำทุก 2-6 สัปดาห์ มีเป้าหมายว่าจะรักษาระดับฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดของผู้ป่วย (pretransfusion hemoglobin) ให้สูงกว่า 9-10.5 กรัม/ดล. และไม่ให้เป็น 14 กรัม/ดล. ซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ชนิดรุนแรง

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับเลือดครั้งแรก ควรมีการตรวจหมู่เลือดของผู้ป่วย (RBC antigen typing) ทั้งหมู่เลือด ABO และหมู่เลือดรอง (minor blood group) ควรตรวจหาแอนติบอดีในเลือดของผู้ป่วยเพื่อลดอัตราการเกิด alloantibody ในอนาคต และควรตรวจหาโรคติดเชื้อที่สามารถติดต่อได้ทางการให้เลือด เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ซี และไวรัสเอชไอวี เพื่อประเมินเป็นข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนการรับเลือด และควรตรวจคัดกรองสม่ำเสมอ ปีละครั้ง

หลังจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 1 ปี หรือ 12-15 ครั้ง จะเริ่มมีภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ได้ จึงจำเป็นต้องมีการตรวจระดับ ferritin ในเลือด ถ้าตรวจพบ ferritin ในเลือดสูงกว่า 1,000 นาโนกรัม/มล. อย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1-3 เดือน จะเป็นข้อบ่งชี้ในการให้ยาขับเหล็ก หรือในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 10 ปี อาจพิจารณาตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI) เพื่อประเมินภาวะธาตุเหล็กเกินที่สะสมในอวัยวะภายใน โดยมีการใช้ T2 และ T2\* ในการตรวจปริมาณธาตุเหล็กในตับ และใช้ Cardiac T2\* ในการตรวจปริมาณธาตุเหล็กในหัวใจ

ยาขับธาตุเหล็กที่ใช้ในปัจจุบัน มี 3 ชนิด คือ

**1. Desferrioxamine (Deferoxamine, DFO)** สามารถใช้ได้ในเด็กอายุมากกว่า 4 ปี ยานี้ขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก 20-40 มก./กก./วัน บริหารยาโดยการฉีดใต้ผิวหนังหรือเข้าเส้นเลือดดำ จำนวน 5-7 วัน/สัปดาห์ และต้องมีการตรวจติดตามระดับ ferritin ในเลือดทุก 3 เดือน เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม และเพื่อคงระดับ ferritin ในเลือดให้ต่ำกว่า 1,000 นาโนกรัม/ดล. นอกจากนี้ ควรตรวจการมองเห็น การได้ยิน และการเจริญเติบโต เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการให้ยา DFO และตรวจติดตามเพื่อประเมินผลข้างเคียงจากยาเป็นประจำทุกปี

**2. Deferiprone (DFP)** เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 6 ปี ยานี้ขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก และส่วนน้อยขับออกทางอุจจาระ ขนาดยาที่ใช้คือ 50-100 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้งรับประทานหลังอาหาร ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้<sup>14</sup> ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา DFP ได้แก่ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (agranulocytosis) ปวดข้อหรือข้ออักเสบ (arthralgia/arthritis) ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (liver transaminitis) จึงควรมีการติดตามทั้งอาการทางคลินิก และตรวจเลือดเป็นระยะ ทั้งการตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) การทำงานของตับและไต และระดับ ferritin ในเลือด

**3. Deferasirox (DFX)** เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ยาตัวนี้ขับธาตุเหล็กส่วนใหญ่ออกทางอุจจาระ ขนาดยาที่ใช้ คือ 20-40 มก./กก./วัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง ขณะท้องว่าง โดยละลายยาในน้ำเปล่า น้ำส้ม หรือ น้ำแอปเปิ้ลได้ ผลข้างเคียงของยา DFX ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง ผื่นคันที่ผิวหนัง การทำงานของตับและไตเพิ่มขึ้น และปัสสาวะมีโปรตีน

## 2. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีข้อบ่งชี้เฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่ต้องพึ่งพาการให้เลือด (TDT) เท่านั้น<sup>15</sup> ในปัจจุบันวิธีการนี้เป็นวิธีการรักษามาตรฐานเพียงวิธีเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคนี้ได้ โดยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ใส่เข้าไปใหม่จะสร้างเม็ดเลือดแดงขึ้นมาทดแทนภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามีโอกาสเสียชีวิตได้ ในการลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น จำเป็นที่จะต้องตรวจหาผู้บริจาคที่เหมาะสม โดยควรเป็นผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่ได้เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย และมีสารพันธุกรรมเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (human leukocyte antigen, HLA) ที่ตรงกันกับผู้ป่วย ซึ่งอาจเป็นพี่น้องพ่อแม่เดียวกันกับผู้ป่วยหรือเป็นบุคคลทั่วไปที่แจ้งความจำนงขอบริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไว้กับศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตควรทำในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 14 ปี และได้รับการรักษาโดยการให้เลือดที่เหมาะสมอย่างสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์ ได้รับการขับธาตุเหล็กเพียงพอ ตับม้ามไม่โตมาก และไม่มีพังผืดที่ตับ (liver fibrosis) เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่ออวัยวะสำคัญต่าง ๆ และการล้มเหลวของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (primary graft failure)<sup>16-19</sup>

ช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ผู้ป่วยจะต้องพักรักษาตัวในห้องปลอดเชื้อที่มีเครื่องกรองอากาศพิเศษระบบ HEPA-filter รวมเป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 4-6 สัปดาห์ ในระยะแรกผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นยากลุ่มเคมีบำบัดขนาดสูงประมาณ 7-10 วันก่อนการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค (conditioning regimen) เพื่อทำลายไขกระดูกเดิม และกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยให้พร้อมที่จะรับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้บริจาคที่ใส่เข้าไป เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะถูกเก็บจากผู้บริจาค ซึ่งอาจได้มาจากไขกระดูก (bone marrow stem cell) จากส่วนประกอบของเซลล์จากเลือดโดยใช้เครื่องปั่นแยก (peripheral blood stem cell) หรือจากเลือดจากสายสะดือ (cord blood stem cell) เมื่อถึงกำหนดวันที่ใส่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เซลล์ของผู้บริจาคที่เก็บไว้จะถูกนำมาให้ผู้ป่วยทางเส้นเลือดดำด้วยการให้เลือด ช่วงระยะนี้จะเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำเนื่องจากปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงยังคงต้องอยู่ในห้องปลอดเชื้อรอให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคเข้าไปในไขกระดูกของผู้ป่วย และแบ่งตัวสร้างเซลล์เม็ดเลือดและเซลล์ภูมิคุ้มกันทดแทน ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 14-21 วันที่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะปลูกถ่ายลงในไขกระดูกสำเร็จ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของเซลล์



ต้นกำเนิด ปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดที่ใส่เข้าไป ในระยะนี้ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันภาวะต่อต้านแบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease, aGVHD) จึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส ไวรัสชนิดต่าง ๆ และเชื้อรา

ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากพี่น้องหรือผู้บริจาคที่ไม่ใช่พี่น้องแต่มี HLA ตรงกัน หากไม่มีภาวะต่อต้านแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host disease, cGVHD) จะสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้เป็นเวลา 6-12 เดือน หลังจากหยุดยากดภูมิคุ้มกันแล้วผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคต่าง ๆ ใหม่ทั้งหมด เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่เคยได้รับจากวัคซีนที่ฉีดมาแล้วถูกทำลายไประหว่างการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

### 3. การรักษาแนวทางใหม่

#### 3.1 การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ

การสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (Hb F) เพิ่มขึ้น จะลดความไม่สมดุลระหว่างปริมาณสายแอลฟาโกลบินและสายเบต้าโกลบิน ทำให้ผู้ป่วยผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียมีความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น และอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น ยาที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ ได้แก่ hydroxyurea, short-chain fatty acids และ 5-azacytidine<sup>20-21</sup>

#### 3.2 การรักษาด้วยพันธุกรรมบำบัด (gene therapy)<sup>22</sup>

การรักษาที่ใช้สเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโลหิต (CD34+ cell) ของผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดเบต้า นำไปผ่านวิธีทางพันธุกรรมบำบัดแล้วปลูกถ่ายกลับไปให้แก่ผู้ป่วย โดยมีหลักการแก้ไขยีนที่ผิดปกติหรือยีนที่หายไป โดยการเติมยีน (เช่น การเติมยีนโดยใช้พาหะเป็นไวรัส เป็นต้น) หรือการแก้การกลายพันธุ์แบบ single-point โดยใช้ designer nucleases ทดแทนยีนด้วย functional  $\beta$  genes เข้าไปในสเต็มเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้ lentivirus เป็นพาหะ วิธีนี้เป็น การเติมยีนทั้งแบบบางส่วนหรือทั้งหมดเพื่อแก้ไขสายโกลบินที่เป็นสาเหตุของโรค

#### 3.3 ยาลดการทำลายของเม็ดเลือดแดง (reduced ineffective erythropoiesis agent)

ยาชื่อ luspatercept เป็นยาตัวใหม่ที่ช่วยให้เม็ดเลือดแดงพัฒนาเป็นเม็ดเลือดแดงเต็มวัย โดยปกติโปรตีนในกลุ่ม TGF- $\beta$  จะยับยั้งการทำงานภายในเม็ดเลือดแดงให้ไม่สามารถพัฒนาเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ได้ และถูกส่งไปทำลาย ยานี้จะลดการทำลายของเม็ดเลือดแดงที่ไม่สมบูรณ์โดยทำงานผ่าน activin II receptor ซึ่งไปลดการส่งสัญญาณของ SMAD2/3 signaling ทำให้ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น<sup>23-25</sup> ยาี้ได้รับอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่ได้รับเลือดเป็นประจำ (transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia) บริหารยาโดยฉีดใต้ผิวหนังทุก 3 สัปดาห์ และในขณะนี้กำลังมีการศึกษาเพิ่มเติมการใช้ยานี้ในผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่พึ่งพาเลือด (NTDT)

#### 4. การดูแลรักษาทั่วไป

4.1 การรับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ ควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีธาตุเหล็กสูง และควรดื่มนมหรือรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูง

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

4.3 แนะนำให้ฉีดวัคซีนให้ครบตามกำหนดอายุเหมือนเด็กปกติ โดยเน้นวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (pneumococcus) วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี

#### เอกสารอ้างอิง

1. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23(Suppl2): 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. Nienhus AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$ -thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2(12): a011726.
4. Thein SL. Pathophysiology of beta thalassemia—a guide to molecular therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 2005(1): 31-7.
5. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 2009(1): 26-34.
6. 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.
7. 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.
8. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. International Journal of Laboratory Hematology 2016; 38(S1): 32-40.
9. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. Front. Mol. Biosci 2020; 7: 74.
10. Porter J. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 361-70.

11. 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 ed. Nicosia: Cyprus Publishers; 2014. p. 28-41.
12. 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 ed. Nicosia: Cyprus Publishers; 2014. p. 42-96.
13. แนวทางการให้เลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ใน กิตติ ต่อจรัส, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2563. หน้า 154-9.
14. Belmont A, Kwiatkowski JL. Deferiprone for the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 493-503.
15. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118: 3479-88.
16. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32: 317-28.
17. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood* 1996; 87: 2082-8.
18. Mathews V, George B, Deotare U, et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 889-94.
19. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 536-41.
20. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2013; 121: 2199-212.
21. Sripichai O, Fucharoen S. Fetal hemoglobin regulation in beta-thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 1129-37.
22. Magrin E, Miccio A, Cavazzana M. Lentiviral and genome-editing strategies for the treatment of beta-hemoglobinopathies. *Blood* 2019; 134: 1203-13.
23. Shav-Tal Y, Zipori D. The role of activin a in regulation of hemopoiesis. *Stem Cells* 2002; 20: 493-500.
24. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 408-14.
25. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood* 2019; 133: 1279-89.

