

การศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมของยีน Glucose-6-phosphase dehydeogenase (G-6-PD) ที่มีผลต่อภาวะเหลืองในทารกแรกเกิด

นางนันทนา ศิริพิพัฒน์มงคล

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมในทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองแรกเกิดในระดับโมเลกุล และเก็บเป็นข้อมูลของผู้ป่วยทารกแรกเกิดของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รวมทั้งจัดทำเป็นคู่มือมาตรฐานในการตรวจระดับยีนของภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ของสาขาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลในอนาคต

วิธีการศึกษาวิจัย: เก็บรวบรวมข้อมูลทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองในช่วงปี พ.ศ. 2547-2548 จำนวน 250 ราย จากการตรวจคัดกรองพบทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD จำนวน 32 คน ได้นำเลือดที่เหลือจากการตรวจหาสาเหตุอื่นของภาวะเหลืองมาสกัด DNA เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°C เพื่อนำมาใช้ในการวิจัย โดยวิธี PCR-Restriction enzyme-based method ตรวจเช็คสายพันธุกรรม (DNA) ด้วยวิธี gel electrophoresis เพื่อตรวจหาว่ามีการกลายพันธุ์หรือไม่ โดยทารกที่ตรวจพบชนิดของการกลายพันธุ์แล้ว จะไม่ถูกนำมาตรวจหาชนิดการกลายพันธุ์ชนิดอื่นๆซ้ำอีก โดยจะตรวจหาชนิดของการกลายพันธุ์เรียงลำดับตามข้อมูลที่มีมาก่อนจากพบมากไปน้อย เมื่อได้ข้อมูลของการกลายพันธุ์แล้วจึงนำมาวิเคราะห์ร่วมกับภาวะเหลืองของทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ในส่วนที่มีความเกี่ยวข้องกับอาการ การรักษาและผลแทรกซ้อน

ผลการศึกษาวิจัย: พบอุบัติการณ์ของ G-6-PD Viangchan มากที่สุด(31.3%) รองลงมาเป็น G-6-PD Mahidol (18.8%), G-6-PD Canton (15.6%), G-6-PD Chinese-4 (9.4%), G-6-PD Kaiping (3.1%), G-6-PD Chinese-5 (3.1%), G-6-PD Gaohe 3.1% โดยตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของชนิด G-6-PD Chinese-3, G-6-PD Union, G-6-PD Coimbra และ G-6-PD Songklanagarind จากการศึกษานี้ตรวจไม่พบชนิดของการกลายพันธุ์ในจำนวน (15.6%) ค่าสูงสุดของบิลิรูบินอยู่ในช่วง 14.1-16.0 มก./ดล. มากที่สุดโดยพบว่าผู้ป่วยที่มี G-6-PD Gaohe มีค่าบิลิรูบินเฉลี่ยสูงสุด และเหลืองให้เห็นเร็วที่สุด โดยทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองจากภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ชนิดต่างๆที่ทำการศึกษา จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟถึง 81.6% เมื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ทางคลินิก อาทิ ภาวะเกิดก่อนกำหนด การไม่เข้ากันของหมู่เลือด การติดเชื้อ ฯลฯ พบว่าจำนวนปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้น ทารกยังต้องการการรักษาด้วยส่องไฟมากขึ้น

สรุปผลการวิจัย: จากการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ของภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD 12.8% โดยพบในเพศชายเป็นส่วนใหญ่ (87.5%) และพบชนิดของการกลายพันธุ์ 3 ชนิดแรกมากที่สุด คือ G-6-PD Viangchan, G-6-PD Mahidol และ G-6-PD Canton โดยพบเป็นอย่างน้อย 70% ของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา โดยการกลายพันธุ์ชนิด Viangchan และ Mahidol เป็นชนิดที่พบมากที่สุด ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ขณะที่ G-6-PD Canton พบมากที่สุดในประเทศจีน แสดงถึงผลจากที่มีการย้ายถิ่นฐานในอดีตของชาวจีนเข้ามาในประเทศไทย และพบว่าผลจากภาวะพร่อง G-6-PD ชนิด Gaohe ทำให้มีค่าของบิลิรูบิน สูงสุดและแสดงอาการเร็วที่สุด นอกจากนี้หากจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยงจะมีผลต่อระยะเวลาการรักษาด้วยการส่องไฟ

Molecular genetics of G-6-PD (glucose-6- phosphate dehydrogenase) causing hyperbilirubinemia in Thai neonates

นางนันทนา ศิริพิพัฒน์มงคล

Objective: We studied G-6-PD mutations in 32 G-6-PD deficient newborns in whom were detected from 250 newborns that developed jaundice after birth in Siriraj hospital by PCR-restriction enzyme-based method. Genetic epidemiology of G-6-PD mutation at Siriraj hospital was evaluated and this will be used to set up our standard protocol to analysis G-6-PD mutation in the future.

Method: The clinical – phenotype correlation in these patient were analysed. Extract DNA from the remaining blood sample after routine blood tests for other causes of jaundice were collect after informed consent and G-6-PD mutations were detected using the PCR-restriction enzyme-based method. Then, the product obtained from previous process were run using the gel electrophoresis method to identify whether the G-6-PD alleles have the specific mutation or not. Babies who have been identified for specific type of G-6-PD mutation will not be re-tested for other types of mutation. We analysed the clinical data such as prematurity, ABO incompatibility, infection etc. in these newborn babies with G-6-PD enzyme deficiency with their severity of jaundice to identify possible correlation between their genotype and phenotype.

Result: The prevalence of G-6-PD deficiency was 12.8% in Thai neonatal hyperbilirubinemia from this study. We successfully developed a PCR-restriction enzyme-based method to identify G-6-PD variants. G-6-PD Viangchan (871G>A) was the most common mutation identified (31.3%) followed by G-6-PD Mahidol (487G>A) (18.8%), G-6-PD Canton (1376G>T) (15.6%), G-6-PD Chinese-4 (392G>T) (9.4%), G-6-PD Kaiping (1388G>A) (3.1%), G-6-PD Chinese-5 (1024C>T) (3.1%) and G-6-PD gaohe(95A>G)(3.1%). None was detected for G-6-PD Chinese-3(493A>G), G-6-PD Coimbra(592C>T), G-6-PD Union(1360C>T) and G-6-PD Songklanagarind(196T>A). It appeared that G-6-PD Gaohe had the maximum level of microbilirubin and earliest visible jaundice. Nearly 82% of newborns with G-6-PD deficiency required phototherapy. Moreover, babies with more than 3 risk factors of jaundice required more hours of phototherapy.

Conclusions: The three most common G-6-PD mutations in our center is G-6-PD Viangchan, G-6-PD Mahidol and G-6-PD Canton which are responsible for nearly 70% of G-6-PD deficiency patients. Therefore, identification of these three mutations could be cover the majority of our patients. G-6-PD Viangchan and G-6-PD Mahidol were the most common found in SEA while G-6-PD Canton was the most common found in China. G-6-PD Gaohe might cause the most severe form of jaundice due to the highest level of bilirubin and earliest onset of anemia.