



Anemia, thalassemia and hemoglobinopathies in northeast Thailand, Lao PDR and Vietnam

ภาวะโลหิตจาง ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในภาคอีสาน ลาว และเวียดนาม

สุพรรณ พูเจริญ

ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมียเมื่ออุบัติการณ์ ความชุก และความหลากหลายสูง เกิดจากสาเหตุได้หลายสาเหตุและก่อให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรงมากน้อยแตกต่างกัน เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของไทยและประเทศอื่นๆ ในอาเซียน การควบคุมและป้องกันโรคให้ได้ผล จำเป็นต้องศึกษาถึงสาเหตุและความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้อง การศึกษาพื้นฐานการเกิดโรคธาลัสซีเมียในระดับโมเลกุลจึงมีส่วนสำคัญต่อการให้การดูแลรักษา ให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม แก่ผู้ที่เป็พหะ ผู้ป่วย ครอบครัว ญาติพี่น้องและผู้ที่เกี่ยวข้อง การพัฒนาเทคนิคการตรวจวินิจฉัยยีนทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนการศึกษาทางด้านประชากรพันธุศาสตร์ จากการศึกษาในภาคอีสานของไทยพบว่าธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะโลหิตจางในประชากร มีความผิดปกติของยีนได้หลายชนิด ข้อมูลความชุก ความผิดปกติของยีนและปฏิกริยาระหว่างยีนในประชากรเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคในพื้นที่ ในที่นี้ขอสรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยและบางส่วนจากการขยายการศึกษาไปที่ประเทศลาวและเวียดนาม

1. ธาลัสซีเมียกับปัญหาภาวะโลหิตจางในประชากรอีสาน

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของไทยและประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก สำหรับประเทศไทย เชื่อว่าสาเหตุสำคัญเกิดจากการขาดธาตุเหล็ก จึงมีการณรงค์แก้ปัญหาด้วยการให้ยาเสริมธาตุเหล็ก โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์² อย่างไรก็ตามในบริเวณที่มีความชุกของโรคธาลัสซีเมียสูงเช่นในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สาเหตุของโลหิตจางอาจมีความซับซ้อนมากขึ้น การศึกษาให้ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริง จึงมีความสำคัญต่อการควบคุมและป้องกัน

ปัญหาโลหิตจางในประชากร ข้อมูลจากการศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย ทั้งในหญิงตั้งครรภ์ เด็กวัยรุ่น และเด็กนักเรียน³⁻⁶ ให้ข้อมูลตรงกันว่าในปัจจุบัน ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะโลหิตจางในประชากรมากกว่าสาเหตุจากการขาดธาตุเหล็ก ตัวอย่างข้อมูลจากการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 412 รายในพื้นที่อำเภอชุมแพและน้ำพอง ตรวจพบภาวะโลหิตจาง 77 ราย (ร้อยละ 17.2) ในจำนวนนี้ 42 ราย เกิดจากธาลัสซีเมีย 5 ราย มีภาวะขาดธาตุเหล็ก 18 รายเป็นธาลัสซีเมียร่วมกับ การขาดธาตุเหล็ก และอีก 6 รายที่ไม่ทราบสาเหตุ ด้วยเหตุนี้เองที่ทำให้การแก้ปัญหาโลหิตจางด้วยการให้ยาเสริมธาตุเหล็กไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ข้อมูลยังชี้ให้เห็นว่าการควบคุมปัญหาโลหิตจางในประชากรให้ได้ผลดี จำเป็นต้องดำเนินการควบคู่ไปกับการรณรงค์ควบคุมและป้องกันธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติไปด้วย

2. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในคนอีสาน

ข้อมูลในอดีตแสดงให้เห็นในภาพรวมว่าประชากรไทยโดยรวมมีอัตราความชุกของธาลัสซีเมียชนิดต่างๆประกอบด้วย อัลฟาธาลัสซีเมียอยู่ระหว่างร้อยละ 20-30 ปีตาธาลัสซีเมีย ร้อยละ 3-9 ฮีโมโกลบินอีประมาณร้อยละ 30 และฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงร้อยละ 4 ปฏิสัมพันธ์ของยีนธาลัสซีเมีย เหล่านี้ก่อให้เกิดธาลัสซีเมียชนิดต่างในคนไทยได้มากกว่า 60 ชนิดที่มีอาการมากน้อยแตกต่างกัน การดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในแต่ละพื้นที่ให้ได้ผลดี จำเป็นต้องทราบข้อมูลเฉพาะของแต่ละพื้นที่ จากการสำรวจข้อมูลในระดับชุมชนในพื้นที่ 10 จังหวัดภาคอีสาน พบว่ามีอัตราความชุกแตกต่างจากข้อมูลโดยรวมอย่างมาก โดยพบค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินอีอยู่ที่ร้อยละ 41.7 ปีตาธาลัสซีเมีย

ร้อยละ 0.9 และอัลฟาธาลัสซีเมียร้อยละ 5.8 ทำให้สภาพปัญหาและวิธีดำเนินการแตกต่างกันไปจากภูมิภาคอื่น⁷ และพบโรคบีตาธาลัสซีเมียในน้อยกว่าอัลฟาธาลัสซีเมียมาก แต่ที่พบบ่อยกว่าคือธาลัสซีเมียที่เกิดจากปฏิกิริยาร่วมของ ฮีโมโกลบินอีและอัลฟาธาลัสซีเมีย เช่น AEBart's disease, EEBart's disease, EFBart's disease เป็นต้น^{8,9}

2.1 ยีนบีตาธาลัสซีเมีย

การศึกษายีนบีตาธาลัสซีเมียในประชากรอีสาน ส่วนหนึ่งศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วย b-thalassemia / Hb E ที่เข้ารับ การตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่นโดยตรง อีกส่วนหนึ่งได้จากการตรวจยีน b - thalassemia ในคู่สมรสที่เข้ารับบริการการตรวจคัดกรองและ วินิจฉัยก่อนคลอด ทั้งที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์และที่คณะ เทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่โรงพยาบาลอื่น ๆ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือส่งไปขอรับการตรวจ จากการ รวบรวมผลจากการศึกษาและให้บริการตรวจมาแล้วมากกว่า 15 ปี จากจำนวนยีนที่ได้รับการตรวจรวมทั้งสิ้น 850 ยีน ตรวจ พบมีเวกเตอร์จำนวน 18 ชนิด มีความถี่ของการตรวจพบ แตกต่างกันไป แยกเป็น mild b⁺ - thalassemia 3 ชนิด คือ - 28 A-G, -87 C-A, -31 A-G และ codon 19 (Hb Malay) และ severe b⁺ - thalassemia คือ IVS1#5 G-C ที่เหลือเป็น b⁰ - thalassemia ทั้งหมด และมีที่ยังไม่เคยมีรายงานที่ใดมาก่อน 2 อัลลีล คือ ชนิด codons 33/34 (-G) ซึ่งทำให้เกิด b⁰ - thalassemia และชนิด IVS2#815 C-T ซึ่งเชื่อว่าจะเป็นชนิด severe b⁺ - thalassemia เนื่องจากตรวจพบในผู้ป่วย Hb E-b-thalassemia ที่มีอาการรุนแรง ข้อมูลทั้งหมดสรุปไว้ใน ตารางที่ 1 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของยีนบีตาธาลัสซีเมีย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมากกว่าที่เคยมีรายงานไว้และ ส่งผลต่อการพัฒนาแนวทางการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ และแม้จะมีสัดส่วนของ b⁰ - thalassemia มากกว่า b⁺ - thalassemia ก็ตาม แต่ความชุกของการตรวจพบ b⁺ - thalassemia โดยเฉพาะชนิดที่มีอาการไม่รุนแรงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือก็มีสูงพอสมควร ซึ่งส่งผลกระทบโดยตรงต่อการ ดำเนินการด้านการศึกษาและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม¹⁰⁻

12

ตารางที่ 1 ยีนบีตาธาลัสซีเมียที่ตรวจพบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือเรียงตามความถี่ที่ตรวจพบ

b-thalassemia mutation	Type	No.	%
CD 41/42; (-TTCT)	b ⁰	307	36.16
CD 17; (A-T)	b ⁰	215	25.32
NT-28; (A-G)	b ⁺	191	22.50
CD 71/72; (+A)	b ⁰	36	4.24
IVS1-1; (G-T)	b ⁰	26	3.06
IVSII-654; (C-T)	b ⁰	19	2.23
3.4 kb deletion	b ⁰	19	2.23
IVS1-5; (G-C) Severe	b ⁺	14	1.65
CD 43; (G-T)	b ⁰	6	0.71
CD 35; (C-A)	b ⁰	4	0.47
CD 26; (C-T)	b ⁰	4	0.47
NT-87; (C-A)	b ⁺	2	0.24
CD 15; (-T)	b ⁰	2	0.24
CD 27; (+C)	b ⁰	1	0.12
CD19; (A-G), Hb Malay	b ⁺	1	0.12
CD 95; (+A)	b ⁰	1	0.12
CD 123-125 (-8 bp, Hb Khon Kaen)	b ⁰	1	0.12
NT-31 (A-G)	b ⁺	1	0.12
Total		850	100

2.2 ยีนอัลฟาธาลัสซีเมีย

ข้อมูลพื้นฐานการเกิดโรคอัลฟาธาลัสซีเมีย ส่วนหนึ่ง ได้จากการศึกษาผู้ป่วย Hb H และ AEBart's disease ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์^{13,14} พบข้อมูลเช่นเดียวกับที่ตรวจ พบในภูมิภาคอื่น คือ ตรวจพบทั้ง α - thalassemia 1 และ α - thalassemia 2 และส่วนใหญ่เป็นชนิด deletion โดยในส่วนของ α - thalassemia 1 ตรวจพบทั้งชนิด SEA และ THAI deletion แม้จะพบ THAI deletion ในสัดส่วนที่น้อยกว่า SEA มาก^{15,16} แต่เนื่องจากมีรายงานตรวจพบภาวะ Hb Bart's hydrops fetalis ที่เกิดจาก homozygous α - thalassemia 1 ชนิด SEA deletion ร่วมกับ THAI deletion ในคนไทย¹⁷ การตรวจหา ภาวะ α - thalassemia 1 ในคู่สมรสในงานประจำวันจึงควร ต้องตรวจหาความผิดปกติทั้งสองชนิดด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในพาหะ Hb E และโฮโมซัยกัส Hb E ในกรณีของพาหะ Hb E อาจใช้ปริมาณ Hb E < 25 % เป็นเกณฑ์ประกอบการ พิจารณาได้ แต่สำหรับโฮโมซัยกัส Hb E ไม่มีพารามิเตอร์ใดช่วยวินิจฉัยการมี α - thalassemia 1 ร่วมด้วยได้ จำเป็นต้อง ได้รับการตรวจยีน α - thalassemia 1 หากมีคู่สมรสเป็นพาหะ α - thalassemia 1¹⁸



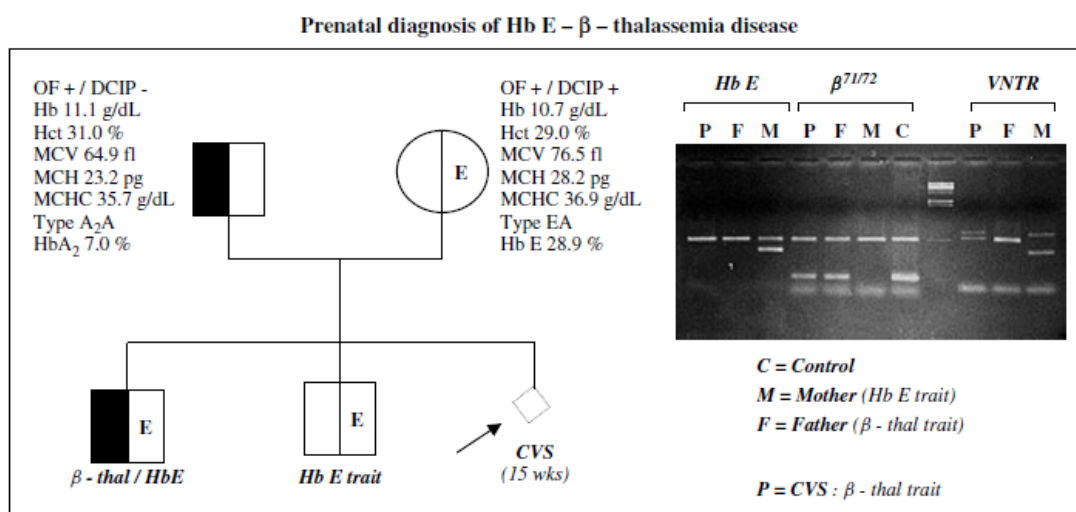
สำหรับ α - thalassemia 2 นั้น ตรวจพบทั้งชนิด 3.7 kb deletion และ 4.2 kb deletion โดยชนิด 3.7 kb deletion พบได้บ่อยกว่า ในส่วนของ α - thalassemia 2 ชนิด non deletion นั้น ตรวจพบ 5 ชนิด คือ Hb Constant Spring ($\alpha 2$:Term-Gln) และ Hb Pakse' ($\alpha 2$:Term-Tyr) ซึ่งมีลักษณะผลการตรวจ Hb เหมือนกันและจำแนกไม่ออกต้องอาศัยการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอในการวินิจฉัยแยก พบได้ทั้งในคนไทย ลาวและกัมพูชา โดยจากการศึกษา α -globin gene haplotype ที่สัมพันธ์กับยีน Hb Constant Spring และ Hb Pakse' พบว่า Hb Constant Spring มีหลายแหล่งกำเนิดที่ต่างจากที่รายงาน ในทวีปยุโรป ส่วน Hb Pakse' พบเฉพาะในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยพบว่าเกิดจากแหล่งกำเนิดเดียวกันทั้งหมด^{19,20} นอกจากนี้ยังตรวจพบความผิดปกติอื่น เช่น Hb Quang Sze ($\alpha 125$ Leu - Pro), Hb Q-Thailand [$\alpha 74$ Asp - His & ($-\alpha^{4,2}$)]²¹ และชนิด codon 30 (GAG deletion) ซึ่งพบในผู้ป่วย AE Bart's disease ที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง α - thalassemia 2 ชนิด non deletion เหล่านี้ มักพบร่วมกับ Hb E และ α - thalassemia ชนิดอื่นๆ ทำให้มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนและอาจวินิจฉัยผิดพลาดได้หากไม่ได้รับการตรวจดีเอ็นเอเพิ่มเติม

2.3 ความผิดปกติอื่นๆที่พบในคนอีสาน

ความผิดปกติอย่างอื่นที่เกี่ยวข้องกับธาลัสซีเมียที่ตรวจพบในคนอีสานและส่งผลให้การวินิจฉัยในผู้ป่วยทำได้

ยากและมีความซับซ้อนมากขึ้น ได้แก่ ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆที่สามารถรบกวนการแปลผลและการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการได้ ปัจจุบันเนื่องจากการส่งตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบินและมีเทคโนโลยีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่หลากหลายมากขึ้น จึงมีโอกาสตรวจพบฮีโมโกลบินผิดปกติได้บ่อยขึ้น ทำให้การวินิจฉัยธาลัสซีเมียผิดพลาดได้ง่าย ซึ่งผู้ปฏิบัติงานต้องให้ความสำคัญและอาจจำเป็นต้องใช้การตรวจหลายๆอย่างร่วมกัน ตลอดจนการศึกษาในครอบครัวร่วมด้วยในการวินิจฉัย²² จากการศึกษาในคนอีสานพบว่า มีฮีโมโกลบินผิดปกติหลายชนิดทั้งที่เคยมีและไม่เคยมีรายงานการตรวจพบในคนไทยมาก่อน รวมทั้งฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดใหม่ๆหลายชนิดที่ไม่เคยมีรายงานที่เคยมาก่อนในโลก เช่น Hb Nakorn Ratchasima, Hb Phimai และ Hb St's Thailand²³⁻²⁵ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติอื่นๆอีกหลายชนิด เช่นภาวะ db-thalassemia และ hereditary persistence of fetal Hb (HPFH)²⁶ ซึ่งล้วนส่งผลให้ผู้ป่วยมีฟีโนไทป์ซับซ้อนและทำให้การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความยุ่งยากมากขึ้น

โดยสรุป ลักษณะพื้นฐานการเกิดโรคธาลัสซีเมียในระดับโมเลกุลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความหลากหลายและมีความถี่ที่ตรวจพบแตกต่างจากภูมิภาคอื่นและมีโอกาสพบความผิดปกติหลายอย่างร่วมกันสูง ข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ต่อการวางแผนงานการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียตลอดจนการให้บริการการตรวจวินิจฉัยทารก



รูปที่ 1 ตัวอย่างการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์โรค β -thalassemia/Hb E ด้วยการตรวจเนื้อรกขณะอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ ซึ่งผลการตรวจพบว่าทารกในครรภ์เป็นพาหะของ β -thalassemia¹⁰



ในครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ดังแสดงตัวอย่างในรูปที่ 1¹⁰

3. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศลาวและเวียดนาม

จากความสำเร็จในการศึกษาวิจัยและดำเนินงานเพื่อการควบคุม และป้องกันธาลัสซีเมียในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย ทำให้มีผู้ป่วยชาวลาวเข้ามารับบริการตรวจรักษาธาลัสซีเมียในระดับต่างๆเป็นจำนวนมากรวมถึงการขอรับบริการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ในรายที่เสี่ยงต่อการให้กำเนิดบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเป็นสาเหตุให้มีการขยายผลการศึกษาไปยังประเทศลาว มีการศึกษาในพื้นที่เขตนครหลวงเวียงจันทน์โดยนำแนวทางการดำเนินงานที่ได้ผลดีในประเทศไทยไปประยุกต์ใช้กับหญิงตั้งครรภ์ชาวลาวพบว่าธาลัสซีเมียในประชากรลาวมี ความซับซ้อนและพื้นฐานการเกิดโรคคล้ายกับคนไทยอย่างมาก แต่มีความถี่ของการตรวจพบแตกต่างกัน โดยพบ Hb E ร้อยละ 30.1 a-thalassemia 1 สูงถึงร้อยละ 8.6 ส่วน b-thalassemia พบร้อยละ 2.3 ซึ่งสูงกว่าที่พบในภาคอีสานของไทย จึงมีโอกาสพบธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้บ่อยกว่าและต้องการการดำเนินงานเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคอย่างจริงจัง^{7,27} สำหรับที่ประเทศเวียดนามได้เข้าไปทำการศึกษานำร่องไว้ที่เมืองเว้ (Hue) ตอนกลางของประเทศเวียดนาม โดยศึกษาในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 410 ราย พบความถี่ของธาลัสซีเมียแตกต่าง จากคนไทยและคนลาว โดยพบ a-thalassemia 1 และ b-thalassemia ร้อยละ 2.7 และ 1.2 ตามลำดับ พบ Hb E เพียงร้อยละ 3.2 และพบ Hb Constant Spring ร้อยละ 3.7²⁸ ผลการศึกษาภาวะโลหิตจางในหญิงตั้งครรภ์ชาวเวียดนามจำนวน 399 ราย พบภาวะโลหิตจางในหญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 19.3 เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก ร้อยละ 31.2 เกิดจากธาลัสซีเมียร้อยละ 26.0 และไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 42.9 ซึ่งแตกต่างจากที่พบในคนไทยและลาว²⁹ อย่างไรก็ตามเนื่องจากประชากรเวียดนามประกอบด้วยกลุ่มชนเผ่าต่าง ๆ เป็นจำนวนมาก จำเป็นต้องศึกษา ให้ทราบข้อมูลพื้นฐานของแต่ละชนเผ่าให้ชัดเจน จึงจะสามารถดำเนินการควบคุมและป้องกันภาวะโลหิตจาง และโรคธาลัสซีเมียในประเทศอย่างได้ผลต่อไป จากผลการศึกษาเบื้องต้นที่ได้ เชื่อว่าแนวทางที่ใช้ในการดำเนินงานได้ผลดีในคนไทยและลาว อาจไม่ใช่แนวทางที่เหมาะสมสำหรับประเทศเวียดนาม

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยในกลุ่มของผู้เขียนได้รับงบประมาณสนับสนุนจากหลายแหล่งทุน ประกอบด้วย ทุนกลุ่มวิจัย สกว. ประจำปี 2551 – 2554 ทุนโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปี 2554-2556 และทุนศูนย์วิจัยเฉพาะทางมหาวิทยาลัยขอนแก่นตั้งแต่ปี 2545 ถึงปัจจุบัน รวมทั้งทุน คปก. ของสกว. สำหรับนักศึกษาปริญญาเอกที่ร่วมในโครงการหลายคน ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์กุลณภา พู่เจริญ และรองศาสตราจารย์ ดร.กนกวรรณ แสนไชยสุริยา ที่มีส่วนร่วมในงานวิจัยมาโดยตลอด

เอกสารอ้างอิง

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ 2001; 79: 704-712.
2. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control for program manager. 2001, Geneva, WHO/NHD 01.3
3. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Dietz E, Schelp FP. Thalassemia and hemoglobinopathies rather than iron deficiency are major causes of pregnancy-related anemia in northeast Thailand. Blood Cells Mol Dis 2006; 37: 8-11.
4. Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, Wasantwisut E, Pongcharoen T, Bailey KB, Gipson RS. Only a small proportion of anemia in northeast Thai school children is associated with iron deficiency. Am J Clin Nutr 2005; 82: 380-387.
5. Panomai N, Sanchaisuriya K, Yamsri S, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Schelp FP. Thalassemia and iron deficiency in a group of northeast Thai school children: relationship to the occurrence of anemia. Eur J Pediatr 2010; 169: 1317-1322.
6. Pansuwan A, Fucharoen G, Fucharoen S, Himakhun B, Dangwiboon S. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in northeast Thailand: results from two independent surveys. Acta Haematol 2011; 125: 186-192.
7. Tritipsombut J, Sanchaisuriya K, Phollarp P, Bouakhasith D, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Schelp FP. Micromapping of thalassemia and hemoglobinopathies in different regions of northeast Thailand and Vientiane, Lao PDR. Hemoglobin 2012; 36: 47-56.
8. Boonsa S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. The diverse molecular basis and hematologic features of Hb H and AEBart's diseases in northeast Thailand. Acta Haematol 2004; 111: 149-154.



9. Fucharoen S, Fucharoen G, Sae-ung N, Sanchaisuriya K. Thalassemia intermedia associated with the Hb Constant Spring EE Bart's disease in pregnancy: a molecular and hematological analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 195-198.
10. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Ratanasiri T, Fucharoen S. Prevention of severe thalassemia in northeast Thailand: 16 years of experience at a single university center. *Prenat Diagn* 2010; 30: 540-546.
11. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Fucharoen S. Genotype and phenotype characterizations in a large cohort of β -thalassemia heterozygote with different forms of α -thalassemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47: 120-124.
12. Nuntakam L, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Jetsrisuparb A, Wiangnon S. Molecular, hematological and clinical aspects of thalassemia major and thalassemia intermedia associated with Hb E- β -thalassemia in northeast Thailand. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42: 32-35.
13. Boonsa S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Wiangnon S, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. The diverse molecular basis and hematologic features of Hb H and AEBart's diseases in northeast Thailand. *Acta Haematol* 2004; 111: 149-154.
14. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S. Hb Pakse' [(α 2) codon 142 (TAA-TAT or Term-Tyr)] in Thai patients with EABart's disease and Hb H disease. *Hemoglobin* 2002; 26: 227 - 235.
15. Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. α^0 -thalassemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. *Acta Haematol* 2007; 117: 78-82.
16. Chaibunruang A, Prommetta S, Yamsri S, Fucharoen G, Sae-ung N, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Molecular and hematological studies in a large cohort of α^0 -thalassemia in northeast Thailand: data from a single referral center. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51: 89-93.
17. Siriratmanawong N, Pinmuang-ngam C, Fucharoen G, Fucharoen S. Prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis caused by a genetic compound heterozygosity for two different α^0 - thalassemia determinant. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 264-268.
18. Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-ung N, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematologic features of hemoglobin E heterozygotes with different forms of α -thalassemia in Thailand. *Ann Hematol* 2003; 82: 612-616.
19. Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Panyasai S, Devenish R, Luy L. Interaction of hemoglobin E and several forms of α -thalassemia in Cambodian families. *Haematologica* 2003; 88: 1092-1098.
20. Singsanan S, Fucharoen G, Savongsy O, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Molecular characterization and origins of Hb Constant Spring and Hb Pakse' in Southeast Asian populations. *Ann Hematol* 2007; 86: 665-669.
21. Singsanan S, Kampean R, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Fucharoen S. Hemoglobin Q-Thailand related disorders: origin, molecular, hematological and diagnostic aspects. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 45: 210-214.
22. Fucharoen G, Srivorakun H, Singsanan S, Fucharoen S. Presumptive diagnosis of common haemoglobinopathies in Southeast Asia using a capillary electrophoresis system. *International J Lab Hematol* 2011; 33: 424-433.
23. Srivorakun H, Fucharoen G, Puangplruk R, Kheawon N, Fucharoen S. Complex interaction of Hb Nakhon Ratchasima [a63(E12)Ala-Val], a novel α 2-globin chain variant with Hb E [b26(B8)Glu-Lys] and a deletional α^+ - thalassemia. *Eur J Haematol* 2011; 87: 68-72.
24. Singsanan S, Srivorakun H, Fucharoen G, Puangplruk R, Fucharoen S. Hemoglobin Phimai [b72(E16)Ser !Thr]: a novel β -globin structural variant found in association with Hb Constant Spring in pregnancy. *Hemoglobin* 2011; 35: 103-110.
25. Singha K, Fucharoen G, Jetsrisuparb A, Fucharoen S. Molecular and hematological characteristics of a novel form of α -globin gene triplication: the hemoglobin St Luke's Thailand [a95(G2)pro-Arg] or Hb St. Luke's [A2] *HbA2*. *Clin Biochem* 2013; 46: 675-680.
26. Panyasai S, Fucharoen S, Surapot S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K. Molecular basis and hematologic characterization of $\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in Thailand. *Haematologica* 2004; 89: 777-781.
27. Savongsy O, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N. Thalassemia and hemoglobinopathies in pregnant Lao women: carrier screening, prevalence and molecular basis. *Ann Hematol* 2008; 87: 647-654.
28. Nguyen HV, Sanchaisuriya K, Nguyen D, Phan HTT, Siridamrongvattana S, Sanchaisuriya P, Fucharoen S, Fucharoen G, Schelp FP. Thalassemia and hemoglobinopathies among Vietnamese pregnant women in Thua Thien Hue province, Central Vietnam. *Hemoglobin* 2013; 37: 333-342.
29. Siridamrongvattana S, Hoa NV, Sanchaisuriya K, Dung N, Hoa PTT, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S, Schelp FP. Burden of anemia in relation to thalassemia and iron deficiency among Vietnamese pregnant women. *Acta Haematol* 2013; 130: 281-282.