

หัวข้อวิทยานิพนธ์ : การวิเคราะห์ลักษณะของโรคฮีโมโกลบิน A+Bart's

ชื่อ : นางสาว ปราณี วิจิระกุล

ระดับ : ปริญญาโท

แผนกวิชา : ชีวเคมี

คณะ : วิทยาศาสตร์

วันที่สอบป้องกันวิทยานิพนธ์ : 15 มิถุนายน 2522

### บทคัดย่อ

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มหนึ่งมีชนิดของฮีโมโกลบินเป็น Hbs A+Bart's ซีนโครมนี้ ได้พบมาเป็นเวลากว่า 10 ปี การศึกษาที่แลดูมายังไม่ทราบว่า ซีนโครม A+Bart's นี้เกิดจากลักษณะยีน (genotype) อะไรแน่ จุดประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาถึงลักษณะยีน ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคนี้ขึ้น

การศึกษารุ่นนี้ทำในผู้ป่วยและพ่อแม่ รวม 6 ครอบครัว โดยศึกษาทั้งลักษณะอาการทางคลินิกและการวิเคราะห์เลือด ได้ศึกษาอัตราการสังเคราะห์เส้นโกลบิน โดยใช้  $^3\text{[H]}$ -leucine และแยกสายโกลบินโดย CM-Cellulose chromatography แล้ววัดกัมมันตภาพรังสีและคำนวณหาอัตราสังเคราะห์  $\alpha/\beta$

ผู้ป่วยทุกคนมีอาการดีซ่านร่วมกับม้ามโต การวิ่งของฮีโมโกลบินในสนามไฟฟ้าแสดงว่ามีฮีโมโกลบิน A และ Bart's และตรวจหา inclusion bodies ได้ในผู้ป่วย 3 คน การตรวจวิเคราะห์เลือดภายหลังจากที่ระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้นพบว่า Y.N. เป็นโรค Hb H ที่เกิดจากยีน  $\alpha$ -thalassemia 1/ $\alpha$ -thalassemia 2 และ P.P. เป็นโรค Hb H ที่เกิดจากยีน  $\alpha$ -thalassemia 1/Hb Constant Spring โดยมีอัตรา  $\alpha/\beta$  เท่ากับ 0.6 และ 0.7 ตามลำดับ การศึกษารอบครัวในผู้ป่วยยืนยันว่าผู้ป่วยเป็นโรค Hb H ลักษณะ A+Bart's

ที่แสดงออกในผู้ป่วยครั้งแรกนั้นก็เนื่องมาจากผู้ป่วยมีการขาดเหล็ก ซึ่งทำให้ Hb H และ inclusion body—ลดน้อยลง ปรากฏให้เห็นเป็นฮีโมโกลบิน A+Bart's แต่เมื่อได้รับการรักษาจนระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้น ฮีโมโกลบิน H จึงปรากฏให้เห็นเป็นลักษณะของโรค Hb H

ผู้ป่วย D.J. มีลักษณะเป็น Hb A+Bart's คอนข้างคงที่ ในอิเล็กโตรโฟรีสิสบางครั้งตรวจพบ Hb Constant Spring โคจาง ๆ แต่ไม่สามารถตรวจพบ Hb H แม้ว่าจะมี inclusion body ถึง 15 % อย่างไรก็ตามอัตรา  $\alpha/\beta$  มีค่า 0.6 ซึ่งเหมือนกับที่พบในผู้ป่วยโรค Hb H ลงความเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น double heterozygosity ระหว่าง  $\alpha$ -thalassemia 1 กับ Hb Constant Spring โดยได้รับเป็น  $\alpha$ -thalassemia 1 จากแม่ และ Hb Constant Spring จากพ่อ การที่ผู้ป่วยรายนี้แสดงออกเป็น Hb A+Bart's ยังหาเหตุผลไม่ได้แน่ เหตุหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้ก็คือ ผู้ป่วยมี silent  $\beta$ -thalassemia ร่วมกับ  $\alpha$ -thalassemia 1 และ Hb Constant Spring.

ผู้ป่วยอีก 3 คนคือ S.S., P.T. และ T.I. มี Hb Constant Spring 5-7 % ร่วมกับ Hb A และ Bart's แม้ว่าอัตรา  $\alpha/\beta$  ในผู้ป่วยจะมีค่า 1.3 แต่การศึกษาครอบครัวและการวิเคราะห์เลือดผู้ป่วยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเป็น homozygous Hb Constant Spring.

ดังนั้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า โรคธาลัสซีเมียที่มีการแสดงออกเป็น Hb A+Bart's นั้นเกิดขึ้นจากลักษณะยีนหลายชนิดแตกต่างกัน อย่างน้อยก็คือ

- (1)  $\alpha$ -thalassemia 1/Hb Constant Spring บางราย
- (2)  $\alpha$ -thalassemia 1/ $\alpha$ -thalassemia 2 หรือ  $\alpha$ -thalassemia 1/Hb Constant Spring เมื่อมีการขาดเหล็กร่วมด้วย
- (3) Homozygous Hb Constant Spring.

Thesis Title : Characterization of Hemoglobin A + Bart's syndrome.  
Name : Miss Franee Winichagoon  
Degree : Master of Science  
Department : Biochemistry  
Faculty : Faculty of Graduate Studies  
Date of Thesis Defense : 15 June 1979

#### ABSTRACT

For over ten years patients with Hbs A+Bart's phenotype in adulthood have been observed. Genotypes responsible for this syndrome have remained unknown. This study was undertaken to establish the genotypes which lead to this syndrome.

Six patients with A+Bart's pattern and their family members were studied. Besides clinical and hematologic examinations globin chain synthesis study was performed by incorporating  $^3\text{[H]}$ -leucine into the peripheral blood reticulocytes, counting the radioactivity of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -chains separated by CM-Cellulose column chromatography and calculating the total radioactivity  $\alpha/\beta$  ratio.

All of the patients had jaundice with splenomegaly. The main feature of hemoglobin electrophoresis is that of A+Bart's. Hb H inclusion bodies were detected in 3 patients :- Y.N., P.P. and D.J. Repeated examination after the hemoglobin levels had increased revealed typical findings of Hb H disease with the genotype of  $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 2 in patient Y.N. and Hb H with Hb Constant Spring in patient P.P.

The radioactivity  $\alpha/\beta$  ratios of 0.6 and 0.7 and family studies confirmed that they had Hb H disease. It is known that in patients with Hb H disease superimposed by iron deficiency Hb H and inclusion bodies are less expressed or disappear. After elevation of hemoglobin levels characteristic findings of Hb H disease return.

The patient D.J., unlike the above two patients, had persistent Hbs A+Bart's pattern inspite of iron supplementation. Hb Constant Spring was faintly noticeable in some hemoglobin electrophoregrams. Hb H was not apparent in the electrophoresis, but inclusion bodies were demonstrable in 15 % of the red cells. However, the radioactivity  $\alpha/\beta$  ratio of 0.6 suggested that she had Hb H disease. Her mother had hemoglobin types of  $A_2+A$  and the globin chain synthesis  $\alpha/\beta$  ratio was 0.7, compatible with  $\alpha$ -thal 1 trait. Since Hb Constant Spring was detected in the patient, her dead father should have contributed Hb Constant Spring gene. Why should this patient manifest as A+Bart's syndrome is unclear. Whether the patient had a silent  $\beta$ -thalassemia along with the  $\alpha$ -thal 1 and Hb Constant Spring or not is not known.

Other 3 patients S.S., P.T. and T.I. had 5-7 % Hb Constant Spring in addition to Hb A and Bart's. Although the  $\alpha/\beta$  ratio were 1.3, the family studies and the hematologic findings indicated that they were homozygous for Hb Constant Spring.

Thus this study has established that the Hbs A+Bart's syndrome can occur from heterogeneous genotypes, i.e.

- (1) some cases of  $\alpha$ -thal 1/Hb Constant Spring.
- (2)  $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 2 or  $\alpha$ -thal 1/Hb Constant Spring when there is superimposing anemia.
- (3) Hb Constant Spring homozygosity.