



ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

อิศรางค์ นุชประยูร

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพมหานคร 10332

Email: issarangn@yahoo.com

บทนำ

ภาวะพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (Glucose-6-phosphate dehydrogenase: G6PD) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยทั่วโลก มีลักษณะพิเศษหลายประการ ผู้ที่พร่องเอนไซม์ส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรือผลเสียต่อสุขภาพ เว้นแต่เมื่อได้รับยา อาหาร หรือสารบางอย่าง อาจเกิดโลหิตจางเฉียบพลัน ปัสสาวะมีเลือดปน เด็กทารกแรกเกิดที่พร่องเอนไซม์มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตัวเหลืองหลังคลอดมากกว่าเด็กปกติ

บทความนี้จะกล่าวถึงชนิดของ ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ชนิดที่พบบ่อยในประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และแสดงให้เห็นว่าภาวะพร่องเอนไซม์นี้มีประโยชน์ต่อประชากรในดินแดนแถบนี้ จึงได้ถูกคัดเลือกตามธรรมชาติให้มีความชุกสูง

เอนไซม์ G6PD และภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

เอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส มีความสำคัญต่อการรักษาสมดุลปฏิกิริยาให้และรับออกซิเจน (oxidation-reduction) ภายในเซลล์ (Cappellini and Fiorelli, 2008) โดยทำหน้าที่สร้างนิโคตินาไมด์แอดีนีนไดนิวคลีโอไทด์ รีดิวซ์ (NADPH) ในวิถีเพนโทสฟอสเฟต ในการเพื่อใช้ในเติมโปรตอนให้แก่กลูตาไธโอน (glutathione) รีดิวซ์ (GSSG) ให้กลับมายู่ในรูปรีดิวซ์ (GSH) อีกครั้ง และกำจัดสารอนุมูลอิสระอื่นๆ ภายในเซลล์ โดยเฉพาะในเม็ดเลือดแดงซึ่งสัมผัสออกซิเจนมากเป็นพิเศษกว่าเซลล์อื่น เสี่ยงต่อการเกิดอนุมูลอิสระในสารประกอบออกซิเจน (oxygen radical) ตลอดเวลา และเนื่องจากไม่มีนิวเคลียสจึงไม่สามารถสร้างโปรตีนขึ้นมาใหม่ได้ ด้วยเหตุนี้เอนไซม์ G 6-PD จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง (Mason *et al.*, 2007)

ในสภาวะปกติของเซลล์เม็ดเลือดแดง เอนไซม์ G6PD ทำงานเพียงร้อยละ 2 ของศักยภาพของเอนไซม์ทั้งหมด แต่เมื่อใดระดับของ GSH ลดลงเพราะถูกออกซิไดซ์ เอนไซม์ G6PD จะทำงานเพิ่มขึ้นจนระดับ GSH เพิ่มขึ้นปกติ ก็มัมตภาพของเอนไซม์ G6PD จะลดลงจากการเสื่อมสภาพตามธรรมชาติของโปรตีนตามอายุเม็ดเลือดแดง

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มักเกิดจากการกลายพันธุ์ที่ทำให้กรดแอมิโนผิดปกติ เอนไซม์ผิดปกติเหล่านี้สามารถทำงานได้แต่ก็มัมตภาพลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากโปรตีนที่ผิดรูปไม่เสถียร เม็ดเลือดแดงจึงอยู่ในสภาวะที่เสี่ยงต่อความเสียหายจากสารอนุมูลอิสระ ในขณะที่เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนยังสามารถจัดการกำจัดอนุมูลอิสระได้บ้าง

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* โดยปัจจุบันมีรายงานกว่า 186 ชนิดทั่วโลก (Manucci *et al.*, 2012) การกลายพันธุ์มีทั้งชนิดที่สร้างเอนไซม์ที่ทำงานได้เป็นปกติหรือไม่แสดงอาการใดๆ ชนิดสร้างเอนไซม์ไม่เสถียรจึงแสดงอาการโลหิตจางอย่างเฉียบพลันต่อเมื่อได้รับสารก่ออนุมูลอิสระ และชนิดที่สร้างเอนไซม์ที่ทำงานไม่ได้ ทำให้เกิดโรคโลหิตจางเรื้อรังแบบเม็ดเลือดแดงไม่กลม (chronic nonspherocytic hemolytic anemia) การกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* สามารถแบ่งได้เป็นหลายกลุ่ม มีความสัมพันธ์

กับความผันแปรของเอนไซม์ซึ่งได้การศึกษาทางชีวเคมีและตั้งชื่อตามเมืองที่พบ และสัมพันธ์กับลักษณะอาการทางคลินิก

การกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความผันแปรของเอนไซม์ประเภทที่ 1 (class I) มีความหลากหลาย คือมีรายงานมากกว่า 50 ชนิด แต่ละชนิดมีไม่ถี่หาย การกลายพันธุ์อาจเปลี่ยนกรดแอมิโนในตำแหน่งที่จับกับ NADPH หรือตำแหน่งที่จับกลูโคส-6-ฟอสเฟต ก็มมันตภาพเอนไซม์ต่ำมากจนวัดไม่ได้ ผู้ที่มีการกลายพันธุ์มักมีอาการโลหิตจางเรื้อรังแบบเม็ดเลือดแดงไม่กลม ยกตัวอย่างเช่น 'G6PD บางกอกน้อย' (1376G>T, 1502T>G; Arg459Leu, Phe501Cys, Tanphaichitr *et al.*, 2011)

การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในประชากรและจำเพาะต่อเชื้อชาติ (ethnic-specific mutations) เกิดขึ้นที่หลายตำแหน่งของยีน *G6PD* ส่วนใหญ่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดแอมิโนหนึ่งหรือสองตำแหน่ง มีรายงานการขาดหายของยีนบ้างแต่จะทำให้หายไป 3 เบสคือขาดกรดแอมิโนเพียงหนึ่งตัว แต่ไม่เคยมีรายงานการขาดหายของยีนในลักษณะที่จะทำให้เกิดการเลื่อนเฟรม หรือการขาดหายทั้งยีน ทำให้สร้างเอนไซม์ไม่เสถียร ผู้ที่มีการกลายพันธุ์เหล่านี้มักไม่มีอาการ แต่อาจเกิดภาวะโลหิตจางอย่างเฉียบพลันต่อเมื่อได้รับสารก่ออนุมูลอิสระจากอาหารบางอย่าง ได้แก่ ถั่วปากอ้า เรียกกันว่า Favism หรือจากยาบางอย่าง เช่น ไพรมาควิน ซัลฟา การกลายพันธุ์อาจทำให้สร้างเอนไซม์ที่วัดกัมมันตภาพได้ต่ำมาก คือ 0-10% ของปกติ เรียกว่า ความผันแปรของเอนไซม์ประเภทที่ 2 ได้แก่ 'G6PD เวียงจันทน์' (871G>A; Val291Met) หรือสร้างเอนไซม์ที่ยังสามารถวัดกัมมันตภาพได้ระหว่าง 10-60% เรียกว่าประเภทที่ 3 ได้แก่ 'G6PD มหิดล' (487G>A; Gly163Ser)

ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการกลายพันธุ์ของยีน G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้แต่ละประเทศมีหลายชาติพันธุ์ แต่ละชาติพันธุ์มีความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD สูง โดยเฉพาะในชายชาวเขมร ลาว ไทย พม่า มอญ การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนทำให้ค้นพบภาวะวิวิธพรรณของยีน *G6PD* (heterogeneity) และพบการกลายพันธุ์ที่จำเพาะต่อชาติพันธุ์ การกลายพันธุ์บ่อยที่สุดมี 2 ชนิด คือ ชนิดมหิดล (G6PD Mahidol) และชนิดเวียงจันทน์ (G6PD Viangchan) การกลายพันธุ์ชนิดมหิดลพบได้มากที่สุดในกลุ่มชาติพันธุ์ที่อาศัยอยู่บริเวณฝั่งตะวันตกของคาบสมุทรอินโดจีน คือ พม่า มอญ กะเหรี่ยง ส่วนการกลายพันธุ์ชนิดเวียงจันทน์เป็น G6PD ประจำชาติพันธุ์ที่อาศัยอยู่บริเวณฝั่งตะวันออกของคาบสมุทรอินโดจีน โดยมีความชุกสูงสุดในชาวเขมร และลาว และปานกลางในชาวไทย และมาเลย์ ซึ่งอยู่ตอนกลางของคาบสมุทร ส่วนการกลายพันธุ์ชนิดอื่นที่พบมากในชาวจีน และอินเดีย สามารถพบประปรายได้ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เช่นกัน (ตารางที่ 1) การกลายพันธุ์ชนิดที่พบได้บ่อยในคนจีนสามารถพบได้ในชาวจีนโพ้นทะเลในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ไทย สิงคโปร์ และมาเลเซีย เป็นต้นแต่มักพบในปริมาณที่ไม่มากเมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ชนิดมหิดลและเวียงจันทน์ แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ในภูมิภาคนี้ส่วนหนึ่งมาจากบรรพบุรุษจึงทำให้พบได้ในปริมาณที่สูง แต่อีกส่วนที่พบได้ไม่มากนักได้รับอิทธิพลมาจากการอพยพของคนจีนและคนอินเดีย หรือการแต่งงานระหว่างชาติพันธุ์ จึงทำให้ยีน *G6PD* ของประชากรในภูมิภาคนี้มีลักษณะผสมผสาน

วิวัฒนาการของการกลายพันธุ์ชนิดเวียงจันทน์ และมหิดล

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD พบได้มากในพื้นที่ที่มalaria ระบาด รวมทั้งเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Howes *et al.*, 2012) ซึ่งเกิดจากความได้เปรียบในการอยู่รอด หรือเรียกกันว่าการคัดเลือกตามธรรมชาติ (natural selection) ของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD โดยมาเลเซีย

ตารางที่ 1 แสดงความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน G6PD ที่สำคัญในแต่ละชาติพันธุ์ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ชาติพันธุ์	การกลายพันธุ์ประจำชาติ	ความถี่ของอัลลีล	เอกสารอ้างอิง
เขมร	G6PD Viangchan (871G>A; Val291Met)	0.12-0.21	Iwai <i>et al.</i> 2001, Matsuoka <i>et al.</i> 2005, Louichareon & Nuchprayoon 2005,
ลาว	G6PD Viangchan (871G>A; Val291Met)	0.07	Iwai <i>et al.</i> 2001
ไทย	G6PD Viangchan (871G>A; Val291Met)	0.06	Nuchprayoon <i>et al.</i> 2002
มาเลเซีย	G6PD Viangchan (871G>A; Val291Met) G6PD Mediterranean (563C>T) G6PD Mahidol (487G>A; Gly163Ser)	0.02 0.01 <0.01	Yusoff <i>et al.</i> 2003, Ainoon <i>et al.</i> 2003.
พม่า	G6PD Mahidol (487G>A; Gly163Ser)	0.07-0.14	Iwai <i>et al.</i> 2001, Nuchprayoon <i>et al.</i> 2008, Phompradit <i>et al.</i> 2001, Matsuoka <i>et al.</i> 2004, Than <i>et al.</i> 2005.
มอญ	G6PD Mahidol (487G>A; Gly163Ser)	0.07	Nuchprayoon <i>et al.</i> 2008
กะเหรี่ยง	G6PD Mahidol (487G>A; Gly163Ser)	0.20	Louichareon <i>et al.</i> 2009
จีน (เวียดนาม)	G6PD Viangchan (871G>A; Val291Met) G6PD Canton (1376G>T; Arg459Leu) Kaiping (1388G>A; Arg463His)	0.03 0.02 0.01	Matsuoka <i>et al.</i> 2007
อัมบอย (อินโดนีเซีย)	Vanua Lava (383T>C; Leu128Pro)	0.06	Kawamoto <i>et al.</i> 2006
จีน (มาเลเซีย, สิงคโปร์)	G6PD Canton (1376G>T; Arg459Leu) G6PD Kaiping (1388G>A; Arg463His) G6PD Union (1360C>T; Arg454Cys) G6PD Gaohe (95A>G; His32Arg) G6PD Chinese-5 (1024C>T; Leu342Phe)	0.01 0.01 <0.01 <0.01 <0.01	Saha <i>et al.</i> 1994, Ainoon <i>et al.</i> 1999,

เราได้ทำการศึกษาความหลากหลายของพหุสัณฐานของนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (SNP) บริเวณรอบยีน G6PD พบว่าผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดเวียดนามมีความหลากหลายของ SNP สูงมาก บ่งว่าเป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในอดีตมานานมาแล้ว คือหลายพันปีก่อน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดมหิดล ซึ่งมีความหลากหลายของ SNP น้อยกว่า บ่งว่าเป็นการกลายพันธุ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นไม่นานนัก เมื่อเปรียบเทียบกับยีนอื่นแล้ว สามารถคำนวณได้ว่าน่าจะเกิดขึ้นประมาณ 1,500 ปี (Louichareon *et al.*, 2009)

การศึกษาเปรียบเทียบความหลากหลายของ SNP โดยรอบยีน *G6PD* กับตำแหน่งอื่นทั่วจีโนม ในชาวกะเหรี่ยงซึ่งอาศัยอยู่ในเขตชายแดนไทย-พม่าซึ่งยังคงมีมาเลเรียชุกชุมพบว่า ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดมติดล จะมี ความหลากหลายของ SNP โดยรอบยีน *G6PD* น้อยกว่าตำแหน่งอื่นทั่วจีโนมเป็นอย่างมาก แสดงว่าการกลายพันธุ์แบบมติดลนั้นได้ถูกคัดเลือกให้อยู่รอดในประชากร ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ล้มป่วยด้วยมาเลเรียเช่นเดียวกับ ‘คนปกติ’ แต่ความหนาแน่นของจำนวนปรสิตชนิดไวแวกซ์จะต่ำกว่า ‘คนปกติ’ แต่เมื่อป่วยด้วยมาเลเรียชนิด พิลาชิปาร์ม ความหนาแน่นของจำนวนปรสิตไม่แตกต่างจาก ‘คนปกติ’ อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นเราจึงสรุปได้ว่า มาเลเรียชนิดไวแวกซ์เป็นตัวคัดเลือกภาวะพร่องเอนไซม์ *G6PD* ชนิดมติดล (Louichareon *et al*, 2009)

บทสรุป

ภาวะพร่องเอนไซม์ *G6PD* และภาวะกรรมพันธุ์แฝงอื่น ๆ ที่พบบ่อยในประชากรแถบนี้ เช่น ธาลัสซีเมียแฝง จึงเป็นพันธุ์ที่เราควรภาคภูมิใจ ว่าช่วยให้บรรพบุรุษของเราอยู่รอดได้จนถึงปัจจุบัน แต่เนื่องจากเรามียามาเลเรียที่มีประสิทธิภาพแล้ว เราจึงมองไม่เห็นประโยชน์ของพันธุ์กรรมแฝงเหล่านี้ เราจึงนำเสนอความ จริ่งข้อนี้ให้แก่ประชาชนเพื่อให้มีทัศนคติต่อเชิงบวกโรคเลือดกรรมพันธุ์ที่พบบ่อย คลายกังวลและความรู้สึกผิด ที่อาจเกิดขึ้น และช่วยกันดูแลผู้ป่วยอย่างดีที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร. ซาลิสา หลุยเจริญ ชีพสุนทร อาจารย์ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ที่ได้ทำวิจัยเรื่องนี้ร่วมกันมาตลอด 15 ปี ขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) โครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก สกว. และกองทุนกระจกอาซาฮี ที่ได้สนับสนุนทุนวิจัย ขอขอบคุณ ดร. เขาวรีย์ กิตติกุลยาวงศ์ คุณถาวร ร่วมศักดิ์ คุณนิตยา ทองอุ้น จากหน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวช ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และผู้ร่วมวิจัยจากคณะเวชศาสตร์เขตร้อน ม.มหิดล, ดร. อนวัช ศกุนตาทัย และทีมนักวิจัยสถาบัน ปาสเตอร์ ฝรั่งเศส และนิสิตคณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ร่วมงาน วิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- Ainon O, Yu YH, Muhriz ALA, Boo NY, Cheong SK, Hamidah NH. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Malays*. Hum Mutat 2003; 21: 101
- Ainon O, Joyce J, Boo NY, Cheong SK, Zainal ZA, Hamidah NH. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Chinese*. Hum Mutat 1999; 14(4): 352
- Cappellini MD, Fiorelli G. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Lancet 2008; 371(9606): 64-74
- Chiu DT, Zuo L, Chao L, Chen E, Louie E, Lubin B, Liu TZ, Du CS. *Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency inpatients of Chinese descent and identification of new base substitutions in the human G6PD gene*. Blood 1993; 81(8): 2150-2154
- Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, *et al*. *G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map*. PLoS Medicine 2012; 9(11): e1001339
- Iwai K, Hirono A, Matsuoka H, Kawamoto F, Horie T, Lin K, *et al*. *Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia*. Hum Genet 2001; 108(6): 445-449
- Kawamoto F, Matsuoka H, Kanbe T, Tantular IS, Pusarawati S, Kerong HI, *et al*. *Further investigations of glucose-6-phosphatedehydrogenase variants in Flores Island, eastern Indonesia*. J Hum Genet 2006; 51(11): 952-957

- Louicharoen C, Nuchprayoon I. *G6PD Viangchan (871G>A) is the most common G6PD-deficient variant in the Cambodian population.* J Hum Genet 2005; 50(9): 448-452.
- Louicharoen C, Patin E, Paul R, Nuchprayoon I, Witoonpanich B, Peerapittayamongkol C, et al. *Positively selected G6PD-Mahidol mutation reduces Plasmodium vivax density in Southeast Asians.* Science 2009; 326(5959): 1546-1549
- Manucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations.* Blood Cells, Molecules, and Diseases 2012; 48(3): 154-165
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. *G6PD deficiency: the genotype-phenotype association.* Blood Reviews 2007; 21(5): 267-283.
- Matsuoka H, Wang J, Hirai M, Arai M, Yoshida S, Kobayashi T, et al. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Myanmar: G6PD Mahidol (487G>A) is the most common variant in the Myanmar population.* J Hum Genet 2004; 49(10): 544-7
- Matsuoka H, Nguon C, Kanbe T, Jalloh A, Sato H, Yoshida S, Hirai M, Arai M, Socheat D, Kawamoto F. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population.* J Hum Genet. 2005; 50(9): 468-72
- Matsuoka H, Thuan DT, van Thien H, Kanbe T, Jalloh A, Hirai M, Arai M, Dung NT, Kawamoto F. *Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam.* Acta Med Okayama. 2007; 61(4): 213-9
- Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population.* Hum Mutat 2002; 19(2): 185
- Nuchprayoon I, Louicharoen C, Charoenwej W. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Mon and Burmese of southern Myanmar.* J Hum Genet 2008; 53(1): 48-54
- Phompradit P, Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rueangweerayut R, Hongkaew Y, Yamnuan R, Na-Bangchang K. *Prevalence and distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Thai and Burmese populations in malaria endemic areas of Thailand.* Malar J 2011; 15(10): 368
- Saha S, Saha N, Tay JS, Jeyaseelan K, Basair JB, Chew SE. *Molecular characterisation of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore Chinese.* Am J Hematol. 1994; 47(4): 273-7
- Tanphaichitr VS, Hirono A, Pung-amritt P, Treesucon A, Wanachiwanawin W. *Chronic nonspherocytic hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: report of two families with novel mutations causing G6PD Bangkok and G6PD Bangkok Noi.* Ann Hematol 2011; 90(7): 769-775
- Than AM, Harano T, Harano K, Myint AA, Ogino T, Okadaa S. *High incidence of 3-thalassemia, hemoglobin E, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in populations of malaria-endemic southern Shan State, Myanmar.* Int J Hematol. 2005; 82(2): 119-23
- Yusoff NM, Shirakawa T, Nishiyama K, Ee CK, Isa MN, Matsuo M. *G6PD Viangchan and G6PD Mediterranean are the main variants in G6PD deficiency in the Malay population of Malaysia.* Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003; 34 Suppl 3: 135-7