

บทความพื้นฐาน

Hemophilia

จุฬารัตน์ มหาสันทนะ

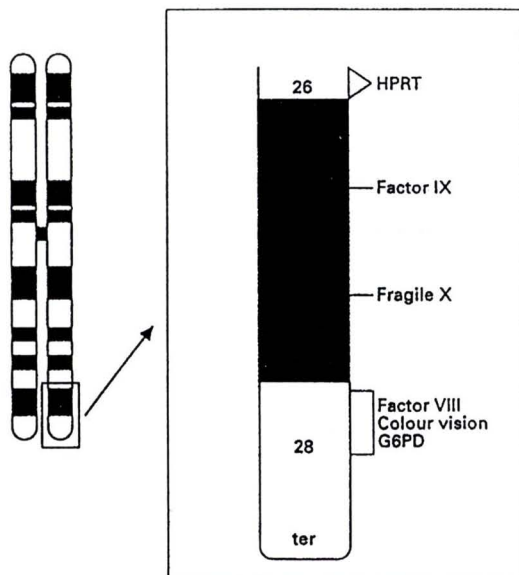
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ประวัติ

โรคเลือดออกง่ายแต่หยุดยากในเพศชาย มีอาการเป็นๆ หายๆ ตลอดชีวิต ที่รู้จักกันมานานแล้วคือโรค hemophilia (แปลว่า love of blood) เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม ซึ่งพบมากที่สุดในทุกเชื้อชาติทั่วโลก ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ประมาณ 1 : 20,000 ของประชากรที่เป็นชาย¹ ในสหรัฐอเมริกา ยุโรป ญี่ปุ่น พบประมาณ 1 : 5,000 ถึง 1 : 10,000^{2,3,4} จากรายงานของ WHO เกี่ยวกับการสำรวจหาโรค hemophilia ในทวีปต่างๆ ทั่วโลก สรุปว่ามีอุบัติการณ์ ประมาณ 15-20 คนต่อเด็กแรกเกิดที่เป็นชาย 100,000 คน⁵

Hemophilia เป็นโรคที่เก่าแก่ที่สุดโรคหนึ่ง มีบรรยายไว้ในคัมภีร์ของพระยิวตั้งแต่ศตวรรษที่ 2 ก่อนคริสตกาล² คือ ครอบครัวใดที่เคยมีลูกชายเสียชีวิตเนื่องจากเลือดไหลไม่หยุดหลังจากการทำ circumcision ลูกชายคนต่อไปของครอบครัวนั้น ได้รับการยกเว้นไม่ต้องรับการผ่าตัดดังกล่าว เดิมเข้าใจว่ามีโรคเดียว จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1952^{6,7} จึงพบว่ามี 2 โรค โรคที่พบก่อนเรียกชื่อว่า hemophilia A โรคซึ่งพบทีหลังเรียก hemophilia B อุบัติการณ์ของ hemophilia A : B เท่ากับ 5 : 1⁵ hemophilia A เกิดจากการขาด plasma factor ชื่อ antihemophilic globulin (AHG หรือ factor

VIII)² และ hemophilia B เกิดจากการขาด plasma thromboplastin component (PTC หรือ factor IX หรือ Christmas factor)⁷ ต่อมาก็ค้นพบว่าสาเหตุที่แท้จริงของโรค hemophilia เกิดจากความผิดปกติของ gene ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการสร้าง factor VIII, factor IX proteins^{8,9} ทำให้สร้าง proteins ไม่ได้เลยหรือสร้างได้น้อยมาก และทราบว่า factor VIII gene อยู่บนแขนยาวของ X-chromosome ตำแหน่งที่ Xq 28 ส่วน factor IX gene อยู่ที่ตำแหน่ง Xq 27 (ดูรูปที่ 1)



Evans DIK. Twenty-one years of haemophilia. Haemophilia 1997;3:32.

รูปที่ 1 Location of F VIII and F IX genes on the X chromosomes

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 10 พฤศจิกายน 2541 ให้ตีพิมพ์ 20 พฤศจิกายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ. พญ. จุฬารัตน์ มหาสันทนะ สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เลขที่ 2 ถนนพหลโยธิน เขตบางกอกน้อย กทม. 10700

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรค hemophilia A และ B จะเหมือนกัน คือ มารดาเป็น carrier (พาหะ) ถ้าบิดาปกติ 50% ของลูกชาย จะมีโอกาสเป็นโรค hemophilia และ 50% ของลูกสาว จะมีโอกาสเป็นพาหะของโรคเหมือนมารดา (ดูรูปที่ 2)

		ชายปกติ	
		X	Y
หญิงปกติ	X	XX	XY
	X ^h	XX ^h	X ^h Y

รูปที่ 2 การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรค hemophilia

อย่างไรก็ตาม เมื่อซักประวัติเกี่ยวกับโรค hemophilia ในครอบครัว พบว่าส่วนมากมีประวัติอาการของโรคในพี่น้องผู้ชาย ญาติผู้ชาย แสดงว่าเป็น familial case แต่มีผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งไม่มีประวัติโรคเลือดออกง่ายในครอบครัวเลย เพิ่งจะพบเป็นในผู้ป่วยเป็นคนแรก แสดงว่าเป็น sporadic case สาเหตุ ก็เนื่องจากมี gene mutations (การกลายพันธุ์) ซึ่งทำให้ต้องมีการตรวจค้นต่อไปว่า mutation เกิดขึ้นในมารดา หรือเกิดขึ้นในตัวผู้ป่วยเอง

ปัจจุบัน

มีการศึกษาเกี่ยวกับ gene และ proteins ในโรค hemophilia มากมาย ที่สำคัญและควรทราบ พอสรุปได้ดังนี้

I. Factor VIII gene และ factor VIII protein⁹⁻¹³

F VIII gene มีความยาว 186 kilobases (kb) อยู่บนแขนยาวของ X-chromosome ตำแหน่งที่ Xq 28 ประกอบด้วย 26 exons และ 25 introns มี messenger RNA (mRNA) ขนาด 9 kb ซึ่งจะไปควบคุมการสร้าง F VIII protein อีกทีหนึ่ง

F VIII protein ประกอบด้วย amino acid 2,332 ตัว เป็น plasma glycoprotein ที่มี molecule ใหญ่มาก MW 265 kDa (kilodaltons) เรียงตัวกันเป็น single polypeptide chain ซึ่งมี 5 domains คือ A₁-A₂-B-A₃-C₁-C₂ domains A, C จะมี amino acid เหมือนกับ domains A, C ของ F V ประมาณ 40% ใน plasma F VIII จะจับอยู่กับ von Willebrand factor (vWF) โดยมีอัตราส่วน F VIII : vWF = 1 : 50 ถ้าไม่มี vWF F VIII จะถูกสลายและกำจัดออกไปจาก circulation โดยเร็ว แสดงว่า vWF ทำหน้าที่เป็น stabilizer ให้ F VIII ในภาวะปกติ plasma half-life activity ของ F VIII จะเท่ากับ 12-14 ชั่วโมง

ความผิดปกติของ F VIII gene ที่พบในผู้ป่วย hemophilia A ปัจจุบันพบมากกว่า 1,000 ชนิด และยังศึกษาได้ไม่หมด เนื่องจากเป็น gene ที่มีขนาดใหญ่มากเท่าที่ทราบแล้วมีดังนี้

1. Gene deletions แบ่งเป็น

1.1 Large deletions คือ gene แห้งหายไปมากกว่า 100 base pairs (bp) เท่าที่เคยมีการรายงาน พบว่าการแห้งหายไปของ gene มีขนาดตั้งแต่ 1 kb จนถึง complete gene deletions

ผลตามมาก็คือ ไม่มีการสร้าง F VIII protein ผู้ป่วยจึงเป็น severe hemophilia A

1.2 Small deletions คือ gene แห้งหายไปไม่มาก ตั้งแต่หายไปเพียง single base (1 nucleotide) จนถึง 100 bp การแห้งหายไปแม้เพียงเล็กน้อย ก็ทำให้โครงสร้างของ gene เปลี่ยนไป (frameshifts) ผลตามมาก็คือการหยุดสร้าง protein (termination or STOP codon)

2. Gene insertions มี nucleotide เพิ่มขึ้นใน gene อาจเพิ่มเพียงตัวเดียวหรือเพิ่มเป็นชุด ทำให้เกิด frameshifts แล้วหยุดการสร้าง protein ทันที หรืออาจมีการสร้าง protein ต่อไปได้บ้างแล้วจึงหยุด ความผิดปกติชนิดนี้พบไม่มาก

3. Point mutations มีการเปลี่ยนที่ของ nucleotide (nucleotide or base substitutions) ทำให้รหัสการสร้าง amino acid เปลี่ยนไป ถ้า nucleotide เปลี่ยนที่แล้วไปตรงกับรหัส ให้หยุดการสร้างทันที เรียก nonsense mutation ก็จะไม่มีการสร้าง F VIII protein ต่อ แต่ถ้า nucleotide เปลี่ยนที่แล้วทำให้สร้าง amino acids ได้ต่อไปอีก ถึงแม้ชนิดของ amino acids จะต่างไป แต่ยังมีโครงสร้างไปจนถึงรหัสให้หยุดการสร้าง mutation ชนิดนี้เรียก missense mutations F VIII protein ที่มีการสร้างต่อได้บ้างนี้จะมี activity ต่ำ เสื่อมสลายง่าย (poorly expressed and unstable) และมีอายุสั้นมาก (very short plasma survival time)

4. F VIII gene rearrangements หรือ inversions ใน intron 22 ซึ่งพบประมาณ 50% ของ severe cases

II. Factor IX gene และ factor IX protein^{3,9,14}

F IX gene อยู่บนแขนยาวของ X-chromosome ตำแหน่งที่ Xq 27 มีความยาว 34 kb ประกอบด้วย 8 exons และ 7 introns มี mRNA ขนาด 2.8 kb ความผิดปกติของ F IX gene เท่าที่ตรวจพบในปัจจุบัน มี mutations หลายแบบ คือ missense, nonsense, frameshifts, gross deletion/ rearrangement, ฯลฯ

F IX protein เป็น vitamin K-dependent factor ประกอบด้วย amino acid 415 ตัว MW 56,000 Da มี 6 domains คือ signal peptide, Gla (γ -carboxylation), hydrophobic, epidermal growth factor-like (EPDGF), activation peptide และ catalytic domains. มี plasma half-life activity ประมาณ 24 ชั่วโมง

การศึกษาเกี่ยวกับ factor VIII, factor IX genes ในประเทศไทย

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ได้เริ่มทำการศึกษา factor VIII gene mutation ในผู้ป่วย hemophilia A ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 ความผิด

ปกติซึ่งพบมีความหลากหลาย ทั้งที่เคยพบแล้วในรายงานของต่างประเทศ และยังไม่เคยพบรายงานที่ใดมาก่อน ดังนี้

1. พบ large gene deletion > 2 kb ตั้งแต่ exon 26 ของ factor VIII gene เป็นต้นไป ในผู้ป่วย 1 ราย จากจำนวน 80 ราย¹⁵

2. พบ intron 22 gene inversions ในผู้ป่วย 15 ราย จากจำนวน 65 ราย (23%)¹⁶

3. ศึกษา mRNA analysis ใน hemophilia A 10 ครอบครัว พบว่ามี gene mutations ในผู้ป่วย 6 ราย คือ nonsense mutation 2 ราย missense mutation 3 ราย อีก 1 รายมี insertion ซึ่งผลตามมาก็คือ frameshift และ STOP codon¹⁷

สำหรับ hemophilia B ได้เริ่มทำการศึกษา gene mutation โดยวิธี mRNA analysis เมื่อต้นปี ค.ศ. 1998 ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการรวบรวมผลของการศึกษา

การรักษา

ตามมาตรฐานสากล^{18,19} การรักษาผู้ป่วยโรค hemophilia ต้องเป็น comprehensive care จากแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์หลายสาขา คือ กุมารแพทย์ อายุรแพทย์ ทันตแพทย์ ศัลยแพทย์ (ทั่วไปและศัลยกรรมกระดูก) แพทย์เวชพันธุศาสตร์ จิตแพทย์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู พยาบาล นักสังคมสงเคราะห์ และในประเทศไทยต้องมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางการธนาคารเลือดร่วมด้วย เนื่องจากต้องมีการเตรียม factor concentrate (cryoprecipitate) และ fresh frozen plasma (FFP) เอาไว้รักษาผู้ป่วยของเรา²⁰ แต่ในต่างประเทศได้มีการทำ clotting factor concentrates (CFCs)¹⁸⁻²⁴ สำหรับรักษาผู้ป่วย hemophilia ทั้ง 2 ชนิด เวลามีอาการเลือดออกเป็นการให้ทดแทน (replacement therapy) สำหรับใช้ใน home therapy โดยตัวผู้ป่วยหรือผู้ปกครองบริหารยาเอง และสำหรับป้องกันไม่ให้มี

เลือดออก (prophylactic therapy) คุณภาพของ CFCs ก็มีการพัฒนาการเตรียมให้ดีขึ้นเรื่อยๆ ไม่ให้มีเชื้อไวรัสปนเปื้อน

คุณสมบัติของ CFCs ชนิดต่างๆ ที่ควรรู้จัก แสดงไว้ในตารางที่ 1

นอกจาก CFCs แล้ว ปัจจุบันได้มีการใช้การห้ามเลือดเฉพาะที่ในการผ่าตัด ถอนฟัน ให้ผู้ป่วย hemophilia โดยการทำ fibrin glue²⁵⁻²⁷ ซึ่งประกอบด้วย fibrinogen, tranexamic acid, thrombin และ calcium chloride ในสัดส่วนที่เหมาะสม นำมาพ่นลงบนแผล fibrin glue จะยึดติดบนผิว ช่วยไม่ให้เลือดไหล เป็นการช่วยประหยัดการใช้ CFCs ด้วย

ในระยะเวลา 10 กว่าปีที่ผ่านมา ขณะที่มีการพัฒนาคุณภาพของ CFCs ให้ดีขึ้น ก็ได้มีการศึกษาค้นคว้าวิธีการรักษาโรค hemophilia ด้วยวิธี gene therapy²⁸⁻³¹ เนื่องจากการรักษาที่ปฏิบัติกันอยู่ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ โรค hemophilia เกิดจาก single gene disorder จึงน่าจะเป็นโรคที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาด้วยการให้ gene therapy ปัจจุบันกำลังอยู่ใน

ระยะทดลองหาวิธีที่เหมาะสมที่จะนำ gene ปกติ มาให้ผู้ป่วยโดยใช้พาหะที่ไม่ทำอันตรายต่อผู้ป่วย และให้ gene ปกตินั้น สามารถทำหน้าที่ควบคุมให้มีการสร้าง factor VIII หรือ factor IX proteins ได้ตลอดไป

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ที่สำคัญที่สุด คือ การเกิด inhibitors ต่อ factor VIII หรือ factor IX ที่ใช้รักษา ใน hemophilia A พบประมาณ 20-35% และใน hemophilia B พบประมาณ 2-4%^{32,33} ผู้ป่วยที่สร้าง inhibitors ส่วนมากเป็น severe hemophilia จากการศึกษากลุ่ม gene ในผู้ป่วย hemophilia A พบว่า พวกที่สร้าง inhibitors มักมี gene mutations เป็นชนิด large gene deletion (> 200 bp), gene inversion และ point mutation³⁴ ส่วนผู้ป่วยชนิด mild และ moderate hemophilia A พบว่าการสร้าง inhibitors น้อยกว่า คือ ประมาณ 3-15%³⁵ การรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยที่มีระดับ inhibitors ไม่สูง (น้อยกว่า 10 Bethesda units) สามารถให้ CFC กดการสร้าง inhibitors ได้ แต่ถ้ามีระดับ inhibitor สูงกว่า 10 Bethesda units การรักษายาก

ตารางที่ 1 Purity levels of clotting factor concentrates

Clotting factor concentrates	Order of purification	Protein contamination	Viral contamination
FFP (F VIII, F IX) cryoprecipitate (F VIII)	low	มาก	viral free
Intermediate purity plasma products (F VIII, F IX)	100-300x plasma	ปานกลาง	viral free
High purity plasma products (F VIII, F IX)	10-100x intermediate purity products	น้อยมาก	viral free
Very high purity plasma products (F VIII, F IX) และ Recombinant products (F VIII)	≥ 1,000x intermediate purity products	below level of detection	viral free

มาก ปัจจุบันสามารถใช้ recombinant factor VIIa (rF VIIa) ได้ผลดีมาก แต่ราคาแพงมากเช่นเดียวกัน³⁶ ผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบว่ามีระดับ inhibitors สูงมาก จึงต้องพยายามลดระดับ inhibitors ลงให้ได้ ในต่างประเทศใช้วิธี immune tolerance^{36,37} โดยการกระตุ้นให้สร้าง inhibitors ไปเรื่อยๆ ด้วยการให้ factor VIII หรือ factor IX บ่อยๆ จนในที่สุดร่างกายของผู้ป่วยจะมี tolerance หรือ unresponsive (การไม่ตอบสนองต่อการถูกกระตุ้น) เมื่อผู้ป่วยไม่สร้าง inhibitors เวลามีอาการเลือดออก ก็รักษาเหมือนผู้ป่วย hemophilia ทั่วไป การทำ immune tolerance จะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากเช่นเดียวกัน เพราะต้องใช้เวลานานเป็นปี หรือหลายๆ ปี กว่าร่างกายจะมี tolerance

ในประเทศไทย การรักษาผู้ป่วย hemophilia A หรือ B ที่มี inhibitors ระดับสูงมากๆ ยุ่งยาก เพราะเราไม่สามารถใช้วิธี immune tolerance หรือให้ rF VIIa ได้ ดังนั้นวิธีการรักษาเวลามีอาการเลือดออกรุนแรงหรือจำเป็นต้องทำการผ่าตัด จะต้องลดระดับ inhibitors ก่อน โดยการทำ plasmapheresis³⁸ หรือ exchange transfusion³⁹ ก่อน แล้วจึงให้ factor ทดแทนขนาดสูงในเวลาอันสั้น

การวินิจฉัยหญิงที่เป็นพาหะของโรค hemophilia

จากการชักประวัติครอบครัว และการตรวจการแข็งตัวของเลือดจะสามารถวินิจฉัยพาหะของ hemophilia ได้เพียงส่วนหนึ่ง สำหรับหญิงที่เป็นพี่น้องของ sporadic cases ของ hemophilia หรือที่เป็นญาติลูกพี่ลูกน้องของ familial cases จะต้องใช้วิธี DNA analysis จึงจะบอกได้ดีที่สุด ดังนั้นปัจจุบันใน hemophilia centers ทุกแห่ง จึงใช้การตรวจ DNA ทุกราย Goodeve AC ในปี ค.ศ. 1998⁴⁰ ได้รวบรวมวิธีการตรวจ DNA หลายๆ วิธีไว้โดยละเอียด

ในประเทศไทย จึงต้องมีการพัฒนาห้องปฏิบัติการ ในการตรวจ DNA เพื่อให้สามารถใช้วิธีนี้ในการตรวจ

วินิจฉัยหญิงที่เป็นพาหะของโรค hemophilia ในปี ค.ศ. 1993 คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ได้เริ่มตรวจ DNA ของผู้ป่วย hemophilia A และครอบครัว ปัจจุบันตรวจไปแล้วรวม 80 ครอบครัว โดย Mahasandana C และคณะ⁴¹ การศึกษาใช้วิธี DNA linkage study โดย PCR technic และ Chuansumrit A และคณะ⁴²⁻⁴⁴ จากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ก็ได้ใช้วิธีการตรวจ DNA วินิจฉัยหญิงที่เป็นพาหะของโรค hemophilia A (24 ครอบครัว) และ hemophilia B (10 ครอบครัว) จากประเทศไทยร่วมกับการศึกษาในครอบครัวผู้ป่วยที่ประเทศอังกฤษ ดังนั้นวิธีการตรวจ DNA ในโรค hemophilia จึงเป็นเรื่องจำเป็นและสำคัญ เมื่อทำการวินิจฉัยหญิงที่เป็นพาหะของโรคนี้ได้อย่างแม่นยำและรวดเร็ว ก็จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic counselling) การวางแผนครอบครัว (family planning) และการวินิจฉัยทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis-PND) ต่อไป

การป้องกันโรค hemophilia

ในต่างประเทศ ใช้วิธีการตรวจ DNA และทำ PND เป็นส่วนมาก ถ้าพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคชนิดรุนแรงส่วนมากจะได้รับการทำ therapeutic abortion วิธีนี้ยังไม่ได้ปฏิบัติในประเทศไทย Chuansumrit A และคณะ ในปี ค.ศ. 1996⁴³ ได้รายงานวิธีการป้องกันโรค hemophilia ด้วยการเลือกเพศบุตรในครอบครัวที่มีบุตรเป็นโรค hemophilia A 2 คน โดยการเลือกเอา X-chromosome จากอสุจิของบิดา ไปทำ insemination ในวันที่มารดามีไข่ตก เมื่ออายุครรภ์ 8 สัปดาห์ ได้เอา chorionic villi ไปตรวจ DNA ปรากฏว่าทารกเป็นพาหะหญิง และเป็นพาหะของโรคเหมือนมารดา ดังนั้น วิธีการนี้อาจเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งของครอบครัวที่ไม่ต้องการบุตรที่เป็นโรค hemophilia

สรุป

Hemophilia เป็นโรคที่วินิจฉัยง่าย มีอาการเลือดออกเรื้อรังเสี่ยงต่อความพิการของร่างกาย การรักษาที่ทำให้เลือดหยุดก็สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก ในต่างประเทศถือว่า โรคนี้เป็นโรคที่ราคาแพงที่สุด ดังนั้น แนวโน้มของการศึกษาเกี่ยวกับโรค hemophilia ในปัจจุบันจึงมุ่งไปที่วิธีการทำ gene therapy อย่างเดียว และการป้องกันโรคโดยวิธี therapeutic abortion คงจะไม่จำเป็น ถ้าสามารถรักษาโรค hemophilia ด้วย gene therapy ได้สำเร็จตามที่ต้องการ

เอกสารอ้างอิง

1. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. โรคฮีโมฟีเลีย. ใน พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาในเด็ก. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ : ชัยเจริญ, 2538:206-42.
2. Hilgartner MW, Corrigan Jr JJ. Classic hemophilia. In : Miller DR, Baehner RL, eds. Blood Diseases of Infancy and Childhood. 7th ed. St. Louis : Mosby, 1995:933-44.
3. Nilsson IM. Haemophilia. Stockholm: Pharmacia, 1994:2-5.
4. Ingram GIC. The history of haemophilia. Haemophilia 1997;3:5-15.
5. WHO Bulletin 1991;69:1-148.
6. Schulman I, Smith CH. Hemorrhagic disease in an infant due to deficiency of a previously undescribed clotting factor. Blood 1952;7:794-807.
7. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, et al. Christmas disease: a condition previously mistaken for hemophilia. Br Med J 1952;2:1378-82.
8. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia A and hemophilia B. In : Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998:1632-44.
9. Furie B, Furie BC. Molecular basis of hemophilia. Semin Haematol 1990;27:270-85.
10. Gitschier J, Kogan S, Diamond C, Levinson B. Genetic basis of hemophilia A. Thromb Haemost 1991;66:37-9.
11. O' Brien D. The purification of factor VIII and the characterization of the human factor VIII gene. Hemophilia 1995;1:3.
12. Peake I. The molecular basis of haemophilia A. Haemophilia 1998;4:346-9.
13. Antonarakis SE. Molecular genetics of coagulation factor VIII gene and haemophilia A. Haemophilia 1998;4:1-11.
14. Lillicrap D. The molecular basis of haemophilia B. Haemophilia 1998;4:350-7.
15. Pungamritt P, Treesucon A, Petrarat S, et al. Factor VIII gene deletion in a Thai hemophilia A patient. Will be published in Asia Pacific J Molecular Biology & Biotechnology 1998;2:6.
16. Thonglairoam V, Yenchitsomanus P, Pung-amritt P, et al. Study of factor VIII gene inversion in Thai hemophilia A patients. Presented at the 10th Seminar in Genetic Diseases in Thailand 1997; Mar 19-21.
17. Yenchitsomanus P. Development of method for detection of mutations in factor VIII gene by mRNA analysis. October, 1998. (Personal communication).
18. Bloom AL. Progress in the clinical management of haemophilia. Thromb Haemost 1991;66:166-77.
19. Lusher JM. Considerations for current and future management of hemophilia and its complications. Hemophilia 1995;1:2-10.
20. Chuansumrit A. Meeting the needs of haemophilic children in developing countries. Haemophilia 1998; 4:19-23.
21. Seremetis SV. Modern treatment of haemophilia : choice of products for the treatment of haemophilia A and B. Haemophilia 1995;1:21-5.
22. Hoots K, Canty D. Clotting factor concentrates and immune function in haemophilic patients. Haemophilia 1998;4:704-13.
23. Kaufman RJ, Pipe SW. Can we improve on nature? "Super molecules" of factor VIII. Haemophilia 1998;4: 370-9.
24. Recombinant factor VIII. In : Miescher PA, Jaffe ER, eds. Seminars in Hematology. Philadelphia : WB Saunders, 1991;28:1-56.
25. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery

- of patients with hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74:486-92.
26. Martinowitz U, Spotnitz WD. Fibrin tissue adhesives. *Thromb Haemost* 1997;76:661-6.
 27. Suwanuraks M, Chuansumrit A, Sriudomporn N. The use of fibrin glue as an operating sealant in dental extraction of bleeding disorder patients. *Haemophilia* 1996;2:47.
 28. Peake I. The role of gene therapy in hemophilia. *Haemophilia* 1995;1:40-3.
 29. Connelly S, Kaleko M. Haemophilia A gene therapy. *Haemophilia* 1998;4:380-8.
 30. Kay MA. Hepatic gene therapy for hemophilia B. *Haemophilia* 1998;4:389-92.
 31. Fields PA, Pasi KJ. Gene therapy for haemophilia : how far have we come? *Haemophilia* 1998;4:699-703.
 32. Ehrenforth S, Kreutz W, Scharer I, et al. Incidence of development of factor VIII and IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992;339:594-8.
 33. Addiego J, Kasper CK, Abildgaard C, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 1993;342:462-4.
 34. Tuddenham EGD, Mcvey JH. The genetic basis of inhibitor development in hemophilia A. *Haemophilia* 1998;4:543-5.
 35. Hay CRM. Factor VIII inhibitors in mild and moderate severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4:558-63.
 36. Brettler DB. Inhibitors of factor VIII and IX. *Haemophilia* 1995;1:35-9.
 37. Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M, et al. Immune tolerance therapy in pediatric hemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995;1:24-32.
 38. Mahasandana C, Tanphaichitr VS, Suvatte V, et al. Treatment of severe bleeding in hemophilia A with factor VIII inhibitor. *J Med Assoc Thai* 1988;71:154-8.
 39. Chauansumrit A, Krutvecho T, Isarangkura P, et al. Exchange transfusion and pulse steroid therapy in a hemophiliac with inhibitor. *J Med Assoc Thai* 1989;72:139-43.
 40. Goodeve AC. Advances in carrier detection in hemophilia. *Haemophilia* 1998;4:358-64.
 41. Mahasandana C, Veerakul G, Yenchitsomanus P, et al. DNA linkage analysis studies in 52 Thai hemophilia A families. Presented at the Siriraj Scientific Congress. 4-8 Mar 1996.
 42. Winship PR, Nichols CE, Chuansumrit A, Peake IR. An Mse I RFLP in the 5 flanking region of the factor IX gene : its use for haemophilia B carrier detection in Caucasian and Thai populations. *Br J Haematol* 1993;84:101-5.
 43. Goodeve AC, Chuansumrit A, Sasanakul W, et al. A comparison of the allelic frequencies of ten DNA polymorphisms associated with factor VIII and factor IX genes in Thai and Western European populations. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:29-35.
 44. Chuansumrit A, Goodeve A, Sasanakul W, et al. DNA polymorphisms for carrier detection of hemophilia in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1995;26:201-6.
 45. Chuansumrit A, Sugkaroek P, Sasanakul W, et al. Prevention of hemophilia by sex selection. *Thai J Hematol Transf Med* 1996;6:39-42.

“การศึกษาจะต้องสร้างชีวิตให้มีดุลยภาพระหว่าง “การได้” กับ “การให้” ด้วยการฝึกคนให้รู้จักคิด ตั้งเจตน์ จำนนงในการที่จะ “ให้” ซึ่งจะทำให้สภาพจิตของคนเปลี่ยนแปลงในเชิงคุณภาพ เวลาเราคิดจะ “ให้” ใจของเราจะมุ่งไปที่ “คน” พอเรามุ่งไปที่คน เราจะมองหน้ามองตาเขา แล้วเราจะเห็น “สุข” เห็น “ทุกข์” ของเขา และเห็นความต้องการของเขา เราจะเกิดความเข้าใจเพื่อนมนุษย์ แล้วคุณธรรมคือความสงสารและความเห็นใจจะตามมา ฉะนั้นเราเพียงตั้งใจจะ “ให้” เท่านั้น สภาพจิตก็เปลี่ยน ความสัมพันธ์กับเพื่อนมนุษย์ก็เปลี่ยนแล้วมนุษย์ก็จะพัฒนาคุณธรรมขึ้นมา ความเมตตากรุณาก็เกิด พร้อมกันนั้นก็จะมี การพัฒนาความสุขอีกแบบหนึ่งขึ้นมาด้วย คือนอกเหนือ จากความสุขจากการได้ หรือการเอาแล้วแล้ว มนุษย์จะมี ความสุข จากการให้ด้วย นั่นคือ มนุษย์ได้พัฒนาพฤติกรรมเหนือ “การเอา” ขึ้นไปให้มี “การให้” ด้วยพร้อมกับการ พัฒนาสภาพจิตใจควบคู่ไปด้วยกัน”

จากหนังสือเรื่อง “การศึกษาเพื่ออารยธรรมที่ยั่งยืน”

พระธรรมปิฎก (ป.อ.ปยุตฺโต)