

บทความพิเศษ

ประวัติการศึกษา

โรคธาลัสซีเมียในระยะบุกเบิก*



ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงสุคนธ์ วิสุทธิพันธ์

ประธานจัดประชุมวิชาการและจุลสารสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

พุทธศักราช 2524-2526

โรคโลหิตจาง ธาลัสซีเมีย เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทย การศึกษาได้เริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2494¹ และได้กระทำอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน มีเอกสารบทความตีพิมพ์ทั้งในวารสารสากลและภายในประเทศเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียในคนไทยนับร้อยบทความ การศึกษาค้นคว้าเรื่องโรคธาลัสซีเมียนั้นเริ่มต้นเป็นครั้งแรกที่โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ ท่านผู้บุกเบิกการศึกษาค้นคว้าคือ **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ฤน นคร** **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณหญิงสุดศารท์ จินดา (จงเจริญสุข)** และ **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประเวศ วะสี** ได้เข้าร่วมศึกษาค้นคว้าในเวลาต่อมาโดยได้ประสานและดำเนินการให้ศึกษาค้นคว้าโรคธาลัสซีเมียในด้านต่างๆ เปิดกว้างและลึกซึ้งมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ Professor Virginia Minnich¹ จาก Washington University เมือง St. Louis Missouri สหรัฐอเมริกา ซึ่งได้เดินทางมาปฏิบัติงานในประเทศไทย ระหว่าง พ.ศ. 2494-2498 ในโครงการแลกเปลี่ยนบุคลากรทางการแพทย์ ระหว่างมหาวิทยาลัย Washington และมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ เป็นผู้โลหิตแพทย์ไทยทุกคนและวงการแพทย์ไทยยกย่องว่าเป็นผู้ช่วยทำให้เกิดการศึกษาค้นคว้าเรื่องโรคธาลัสซีเมียขึ้นในประเทศ

ไทยอย่างจริงจังและต่อเนื่อง ผลการศึกษาได้เผยแพร่ตีพิมพ์จนเป็นที่ยอมรับของวงการแพทย์ทั้งในและต่างประเทศ การศึกษาพบความชุก (prevalence) ของยีน α - และ β -thalassemia 20-30% และ 5-10% ตามลำดับ ส่วนฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยคือ ฮีโมโกลบิน E ซึ่งพบความชุกในคนไทยแตกต่างกันตามภาคต่างๆ ของประเทศระหว่าง 8-32.7% มีค่าความชุกเฉลี่ย 13.6% โดยพบบ่อยที่สุดในภาคอีสานซึ่งบางจังหวัดอาจพบมากถึง 50% สำหรับโรคธาลัสซีเมียประเภทร่วมกันทั้งประเทศไทยจะมีผู้ป่วยถึง 600,000 คน ชนิดที่พบบ่อยคือ β -thalassemia/hemoglobin E disease, hemoglobin H disease ส่วน homozygous β -thalassemia นั้นพบน้อยกว่า และโดยการดำเนินการของ **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประเวศ วะสี** สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล จึงได้รับการแต่งตั้งจากองค์การอนามัยโลก หรือ World Health Organization ให้เป็น WHO Collaborating Centre for the Control of Haemoglobinopathies เป็นเวลา 4 ปี ระหว่าง พ.ศ. 2540-2543

ในโอกาสที่สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยได้ก่อตั้งมาครบ 25 ปี ในปีนี้ คณะกรรมการบริหาร

* เรียบเรียงจาก "ประวัติการศึกษาวิจัยโรคธาลัสซีเมียของศิริราช" สารศิริราช 2542;50:878-91.

สมาคมฯ มีความประสงค์จะรวบรวมประวัติเกี่ยวกับการศึกษาค้นคว้าทางโลหิตวิทยาต่าง ๆ ไว้เป็นเอกสารหลักฐานสำหรับคนรุ่นหลัง การศึกษาวิจัยค้นคว้าเรื่อง thalassemia นับได้ว่าเป็นการศึกษาค้นคว้าวิจัยทางโลหิตวิทยาเรื่องแรกที่ได้กระทำโดยแพทย์ไทย ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ท่านเป็นปรมาจารย์ของแพทย์และโลหิตแพทย์ ที่ได้รับการยกย่องเป็นอย่างสูง ฉะนั้นประวัติการศึกษาโรค thalassemia จึงสมควรจะได้รับการบันทึกไว้ เพื่อให้แพทย์รุ่นใหม่ได้รับทราบว่าการศึกษาค้นคว้านั้น สามารถกระทำได้ทุกสถานภาพ แม้จะมีได้มีเครื่องมือเครื่องใช้ที่ทันสมัย เพียงการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจค้นเท่าที่ทำได้ และประการสำคัญคือการติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอต่อเนื่อง ก็สามารถแก้ไขปัญหา เกิดความรู้ใหม่ขึ้นได้

หลักฐานการพบโรคธาลัสซีเมียในคนดึกดำบรรพ์ในประเทศไทย

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งพบมากในประเทศไทยนั้น ทุกคนคงอยากทราบว่าใครเป็นผู้เห็นโรคนี้เป็นคนแรกและเมื่อใด ประวัติศาสตร์ของชาติไทยยาวนานนับได้เป็นพันปี **สุด แสงวิเชียร**² ได้ศึกษาโครงกระดูกของคนโบราณก่อนประวัติศาสตร์ สมัยหินใหม่ที่พบที่หมู่บ้านเก่า จังหวัดกาญจนบุรี จำนวน 37 โครง ได้พบกระดูกซี่โครงที่กระดูกมีลักษณะหนามาก หน้าตัดส่วนกระดูก parietal ได้ความหนาถึง 11 มม. คล้ายกระดูกซี่โครงผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่พบในปัจจุบัน ผู้ศึกษาให้ความเห็นว่าเป็นเรื่องที่น่าสนใจมาก หากจะสามารถหาวิธีการมาพิสูจน์ได้ว่า กระดูกซี่โครงดังกล่าวเป็นของผู้ป่วยธาลัสซีเมียจริง จะเป็นหลักฐานชี้ชัดว่าโรคนี้มีอยู่ในดินแดนแห่งนี้มาแต่ดั้งเดิมนับพันปีแล้ว จากประวัติศาสตร์ความเป็นมาของชนชาติไทย มีนักวิเคราะห์บางท่าน ให้ความเห็นเกี่ยวกับทฤษฎีของฝรั่งที่อ้างว่าไทยอพยพมาจากจีนตอนใต้ นั้น ดูจะเป็นไปได้ยากมาก ที่คนจำนวนมากจะเดินทางจากประเทศจีนลงมาในแหลมทอง และมาก่อตั้งกรุงสุโขทัยขึ้น ในปี พ.ศ. 1800 คนไทยน่าจะได้อาศัยอยู่ในแผ่นดิน

นี้แต่เดิมแล้ว การไปมาหาสู่และย้ายถิ่นฐานของชนชาติก็คงจะดำเนินไป อย่างไม่รู้จบ การเดินทางในสมัยโบราณมักจะใช้การเดินทางทางน้ำเป็นหลัก การเดินทางทางบกนั้นลำบาก ยุ่งยาก เป็นอันตราย หลักฐานในด้านอื่นๆ เช่น การพบโบราณวัตถุและเครื่องมือโบราณในดินแดนต่างๆ ของสยาม เป็นการพบอย่างรวมศูนย์มีลักษณะต่อเนื่อง ตั้งแต่เครื่องมือหินเก่าถึงหินใหม่ เครื่องมือโลหะสัมฤทธิ์จนถึงเครื่องมือเหล็ก เหล่านี้ ที่เห็นให้เข้าใจว่าคนไทยได้มีถิ่นฐาน มีวิวัฒนาการอยู่ในแหลมทองมานานนับพันปีด้วย^{3,4} การพบกระดูกซี่โครงของคนก่อนประวัติศาสตร์ที่มีลักษณะเหมือนของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียดังกล่าว นั้น น่าจะเป็นไปได้ว่า ได้มีโรคธาลัสซีเมียในแผ่นดินที่เป็นที่ตั้งของประเทศไทยในปัจจุบันมาแต่โบราณแล้ว

โรคป้าง เป็นโรคที่เรารู้จักมานานมาก กล่าวคือ ในประเทศไทยมีผู้ป่วยจำพวกหนึ่งมีอาการซีด เหลือง ส่วนมากเติบโตไม่สมอายุ ตับและม้ามโต ชาวบ้านเรียกรวมกันไปว่าเป็น ป้าง ในทางการแพทย์สมัยก่อนเข้าใจกันว่าเป็นมาลาเรียเรื้อรัง⁵ โรคธาลัสซีเมียอาจจะร่วมอยู่ในโรคกลุ่มนี้ด้วย

อย่างไรก็ตาม โรคโลหิตจางนั้นแพทย์ทราบดีว่าพบได้ในคนไทย แต่ไม่ได้กล่าวถึงผู้ป่วยที่จะเข้าได้กับโรคธาลัสซีเมีย วารสารจดหมายเหตุทางแพทย์แห่งประเทศไทย (จพสท) เริ่มเมื่อ พ.ศ. 2461 ซึ่งเป็นวารสารทางการแพทย์เล่มแรก มีรายงานโรคโลหิตจางในคนไทย โดย **พระอภันตราชวาฬพิศาล**⁶ ได้รวบรวมผู้ป่วยโลหิตจางของแผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช ระหว่าง พ.ศ. 2472-2474 จำนวน 176 ราย พบว่าสาเหตุสำคัญของผู้ป่วยที่มีโลหิตจางนี้ ร่วมกับการติดเชื้อต่างๆ ถึง 71 ราย ได้แก่ โรคบิด มาลาเรีย วัณโรค กามโรค เป็นต้น พบในหญิงมีครรภ์ 8 ราย พยาธิปากขอ 5 ราย และที่น่าสนใจคือพบผู้ป่วย 2 ราย มีม้ามโต แต่ไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดอื่น ๆ **หลวงสุริยพงศ์พิสุทธิแพทย์**⁷ เสนอแนะการรักษาภาวะโลหิตจาง ด้วยการให้บริโภคน้ำที่

ครบหมู่ ให้ยาเสริมเหล็ก ดับ ยาเข้าสารหนู ซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มเม็ดโลหิตแดง จึงดิ้นสูลินถ้ารับประทานไม่ได้ **ไฟบูลย์ สิทธิคุณ** ใน พ.ศ. 2480 ได้รายงานผู้ป่วยโลหิตจางรุนแรง 2 ราย ตรวจพบไขเปวพยาธิปากขอและได้รับผลดีมากหลังได้รับยาเหล็ก คือ ferri ammonium citrate

สำหรับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย นั้น มีรายงานที่กล่าวถึงผู้ป่วยที่น่าจะเป็นโรคธาลัสซีเมียเป็นครั้งแรก โดย **นายแพทย์ไช่ ยูนิพันธ์** ผู้ซึ่งได้รับทุนเล่าเรียนหลวงไปศึกษาตั้งแต่ระดับปริญญาตรี ณ ประเทศอังกฤษ ตั้งแต่ พ.ศ. 2466 เมื่อสำเร็จวิชาแพทยศาสตร์ที่มหาวิทยาลัย Edinburgh สก็อตแลนด์ ใน พ.ศ. 2473 ได้เข้าศึกษาระดับหลังปริญญา และได้เข้ารับการศึกษาต่อทางด้านอายุรศาสตร์ทั่วไป และด้านโลหิตวิทยา จากมหาวิทยาลัยหลายแห่งแล้ว กลับมารับราชการเป็นอาจารย์ แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช เมื่อ 11 กันยายน 2477 ถึงปี พ.ศ. 2487 จึงลาออกจากราชการไปประกอบอาชีพส่วนตัว **นายแพทย์ไช่ ยูนิพันธ์** นับเป็นโลหิตแพทย์คนแรกในประเทศไทย ได้เขียนบทความเกี่ยวกับโรคโลหิตจางที่พบในคนไทย¹⁰ โดยจำแนกออกเป็นหลายประเภทตามสาเหตุของการเกิดโลหิตจาง คือกลุ่มโรคโลหิตจางที่เกิดจากเหตุภายในร่างกาย เรียกว่า chronic hemolytic anemia พบในผู้ป่วยราว 10 ราย มีม้ามโตทุกราย ถ้าเป็นในเด็กจะมีร่างกายไม่เติบโต มี jaundice เล็กน้อย ไม่พบน้ำดีในปัสสาวะ มองเห็นๆ คล้ายเป็นมาลาเรียเรื้อรัง เชื่อว่าม้ามทำลายเม็ดโลหิตแดงมากกว่าธรรมดา ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการรักษาโดยตัดม้าม พบว่าเห็นผลทันใจ **ระดับโลหิตเพิ่มจาก 40% เป็น 80%** ภายใน 2-3 เดือน ผู้ป่วยเติบโตดี jaundice หายไป ส่วนกลุ่มผู้ป่วยโลหิตจางอีกกลุ่ม สาเหตุไม่ทราบแน่ เรียก erythroblastic anemia ผู้ป่วยมีลักษณะคล้ายคลึงกับกลุ่ม chronic hemolytic anemia มาก แต่ตรวจเลือดพบมีเม็ดเลือดแดงอ่อน (erythroblasts) มาก พบได้ตลอดเวลา ผู้ป่วยอายุ 1 ปี และอายุ 5-10 ปี มีม้ามโตมาก ตับโตพอประมาณ เด็กเหล่านี้ตั้งจุมูกบิ่แทบทุกราย รักษายาก พบ

โลหิตคงอยู่ที่ระดับ 30-40% รักษาแล้วไม่ดีขึ้น บางรายมีไข้เล็กน้อยเป็นครั้งคราว กลุ่มนี้ น่าจะเป็นโรคธาลัสซีเมียได้ นอกจากนี้ยังได้กล่าวถึงผู้ป่วยโลหิตจางสาเหตุไม่ทราบแน่อีกพวกหนึ่ง เรียก splenic anemia พบ 2-3 ราย ม้ามโตมากเกือบจดขอบกระดูกเชิงกราน ตับโตไม่มาก เม็ดโลหิตแดง hypochromic เล็กน้อย หรือ normochromic เม็ดโลหิตขาวต่ำในระดับ 2,000 หรือน้อยกว่า ระดับฮีมาโตคริต 30-40% ได้ทำการรักษาโดยการตัดม้าม ผู้ป่วยอาการดีขึ้น สมบัติทั้ง 2 ราย ตรวจพบพยาธิสภาพของม้ามพบ chronic passive congestion with marked dilatation of venous sinuses โดยไม่พบมาลาเรีย หรือ malarial pigment เลย

ในโอกาสที่อาจารย์ **นายแพทย์ไช่ ยูนิพันธ์** มีอายุครบ 80 ปี เมื่อวันที่ 9 มีนาคม 2529 ท่านได้เล่าว่า “แต่ก่อนนั้น คนไข้คนโตม้ามโตก็ว่าเป็นมาลาเรีย ได้พยายามตรวจเลือด ตรวจแล้วตรวจอีก ก็ไม่พบเชื้อเลือดมีลักษณะเป็น hemolytic anemia คนไข้มีตัวเหลือง พบเม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียส และเรติคูลอไซต์ คนไข้บางคนก็มีไข้ โรคแบบนี้โดยมากเป็นในเด็ก เคยอ่านพบในตำราเยอรมัน เรียกว่า von Jaksch's anemia ได้ลองตั้งชื่อเอาเองในใจว่า erythroblastic anemia ทำเรื่องนี้อยู่ 2-3 ปี ผลที่สุดก็รู้ว่า เป็นโรคเดียวกับ Cooley's anemia ซึ่งเคยตีพิมพ์ในวารสารทางกุมารเวชศาสตร์ แต่ตอนนั้นไม่มีใครเรียกอย่างนั้นและยังไม่ค่อยรู้จักโรคนี้กัน แม้แต่ต่างประเทศก็ไม่รู้จัก ต่างคนต่างก็เรียกกันไป เคยเอาเรื่องนี้ไปเสนอในที่ประชุมวิชาการประจำเดือนของคณะ (คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล) ตอนนั้นเรียกว่า von Jaksch's anaemia พบคนไข้แบบนี้เรื่อยๆ แต่ไม่ได้มีมากมายเพราะอาจไปอยู่ที่แผนกอื่น เช่น แผนกเด็ก”

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา วนนคร จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต กรมมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ใน พ.ศ. 2486 ได้รับบรรจุเข้ารับราชการเป็นอาจารย์โท แผนกอายุร

ศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ใน พ.ศ. 2489 ได้รับมอบหมายหน้าที่ให้เป็นหัวหน้าหน่วยโลหิตวิทยาสืบต่อจากนายแพทย์ใช้ ยูนิพันธ์ อาจารย์แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร เล่าว่า “ท่านอาจารย์ใช้ ยูนิพันธ์ ได้ทำการสอนผู้ป่วยดังกล่าวใน ward round และให้นักศึกษาแพทย์ทำ class ด้วย” อาจารย์แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร จะจดบันทึกผู้ป่วยที่น่าสนใจลงใน diary ส่วนตัวของอาจารย์ ผู้ป่วยรายหนึ่งที่ได้รับการบันทึกไว้ ได้มารับการตรวจรักษาเมื่อวันที่ 17 กันยายน 2490 (ค.ศ. 1947) และ 4 ปีต่อมาได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย เป็นผู้ป่วยรายที่ 1 ในตารางของบทความ¹ ผู้ป่วยรายนี้จึงนับได้ว่าเป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียรายแรกของประเทศไทย ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการตัดม้าม ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์สุด แสงวิเชียร ได้ทำการตรวจหาพยาธิสภาพในม้าม ท่านอาจารย์ได้บันทึกว่า มี congestion มาก มี iron pigment เห็นได้ทั่วไป แต่ไม่พบ parasite เลย

การพบโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia/hemoglobin E disease

ใน พ.ศ. 2494 Miss Virginia Minnich (ต่อมาได้รับการแต่งตั้งเป็น Professor) เป็นนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ Washington University, St. Louis Missouri สหรัฐอเมริกา ได้เดินทางมาปฏิบัติงานที่แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช ในโครงการแลกเปลี่ยนบุคลากรทางแพทย์ ระหว่างมหาวิทยาลัยดังกล่าว กับ มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ ได้ร่วมศึกษาผู้ป่วยกับแพทย์หญิงสุภา ณ นคร และแพทย์หญิงสุด สวรร จงเจริญสุข จากแผนกกุมารเวชศาสตร์ ร่วมกับนายแพทย์สุเอ็ด คชเสนี ระหว่างเดือนมิถุนายน 2494 ถึงเดือนมิถุนายน 2495 ได้พบผู้ป่วยซีด ตับม้ามโต จำนวน 46 ราย จากจำนวนผู้ป่วยมารับการตรวจรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยาทั้งหมด 367 ราย ได้เพิ่มเติมการตรวจสอบได้แก่ alkali resistant hemoglobin sickling test, inclusion body และวัดระดับ bilirubin เป็นต้น

ได้ผลการตรวจต่างๆ สรุปว่าผู้ป่วยดังกล่าวเข้าได้กับโรค Mediterranean anaemia หรือ Cooley's anaemia โดยอาศัย criteria 5 ประการคือ

1. อาการแสดงคือ ซีด เหนื่อยง่าย ม้ามโต เต็บโตไม่สมอายุ Mongoloid facies
2. การตรวจพบการเปลี่ยนแปลงทางเลือด คือ hypochromic anaemia, anisocytosis, elliptocytosis, reticulocytosis, target cell, erythroblastosis decreased osmotic fragility test, elevated icterus index และ total bilirubin
3. พบ alkali resistant hemoglobin เพิ่มสูงกว่าปกติ
4. พบความผิดปกติภาพรังสีของกระดูก ได้แก่ กระดูกกระดูกไหปลาร้า กระดูกแขน เป็นต้น
5. ด้านพันธุกรรม (genetic aspects) คือตรวจบิดา มารดา พบความผิดปกติของเลือดประการต่างๆ ดังกล่าวไว้ในข้อ 2

คณะผู้ศึกษา จึงได้รายงานผู้ป่วยที่ได้ผลการศึกษาค้นคว้าว่าเป็น Mediterranean anemia ในคนไทย จำนวน 32 ราย ซึ่งได้รับตีพิมพ์ในวารสาร Blood¹ ใน พ.ศ. 2497 และคณะผู้ศึกษาได้เห็นว่า Mediterranean anaemia เป็น hemolytic anaemia ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม คณะผู้ศึกษามีข้อสังเกตว่า ผู้ป่วยทั้ง 32 รายดังกล่าว หลายรายมีการตรวจพบที่ต่างจากผู้ป่วย Mediterranean anaemia ที่ได้มีรายงานไว้แต่เดิมในชาวอิตาลีและกรีกอยู่บางประการ กล่าวคือ ผู้ป่วยคนไทยจะพบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง ดังกล่าวในข้อ 2 ในผู้ให้กำเนิดของผู้ป่วยเพียงฝ่ายเดียว คือ พบแต่ในบิดาหรือมารดา และในเวลานั้นได้มีรายงานการพบฮีโมโกลบินผิดปกติ คือ ฮีโมโกลบิน C และ D คณะผู้ศึกษาได้เสนอข้อคิดเห็นว่าเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะมี single thalassemia gene แล้วมี interactions กับ gene ที่ผิดปกติอื่นๆ

ในปีเดียวกันคือ พ.ศ. 2497 (ค.ศ. 1954) สุดสวคร

จงเจริญสุข¹¹ ได้ร่วมทำการศึกษากับ **Chernoff** และ **Minnich** ที่ Washington University, St. Louis Missouri สหรัฐอเมริกา โดยส่งเลือดจากครอบครัวหนึ่ง ซึ่งมี 5 คน และมีลูกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Mediterranean anaemia 2 คน ไปตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบิน ได้พบฮีโมโกลบินชนิดใหม่ ซึ่งคล้ายกับที่ **Itano** และคณะ¹² จากแคลิฟอร์เนียพบในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการซีด เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติลำดับที่ 4 ให้ชื่อว่า hemoglobin E (Hb E) คณะผู้ศึกษา¹¹ ยังได้ส่งตัวอย่างเลือดจากครอบครัวไทยดังกล่าวไปตรวจกับ Itano ด้วย พบว่าเป็นฮีโมโกลบินชนิดเดียวกันคือ ฮีโมโกลบิน E การตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบินในคนไทยทั้ง 5 รายนั้น พบมารดามีฮีโมโกลบิน A และมีการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงเข้าได้กับ Mediterranean trait บิดาและพี่สาวคนโต อายุ 7 ปี พบฮีโมโกลบิน E และ A จึงเป็นฮีโมโกลบิน E trait ส่วนน้องสาวอายุ 2 ปีครึ่ง และน้องชายอายุ 1 ปี ซึ่งวินิจฉัยว่าเป็น Mediterranean anaemia ตรวจพบมีฮีโมโกลบิน E และ F จึงสรุปว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายเป็น Mediterranean hemoglobin E disease คือ β -thalassemia hemoglobin E disease (β -thal/Hb E) ในปัจจุบัน ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการพิสูจน์ชัดเจนว่าเป็น β -thal/Hb E สองรายแรกของประเทศไทย

สุภา ณ นคร และ **สุดสาคร ตูจินดา** ร่วมกับ **Chernoff** และ **Minnich** ทำการศึกษาเกี่ยวกับฮีโมโกลบิน E ในคนไทยเพิ่มเติมในเวลาต่อมา^{13,14,15} พบว่า 36 ราย ที่พบว่าเป็น Hb E trait ไม่พบความผิดปกติในสเมียร์เลือด จึงได้สรุปว่า ฮีโมโกลบิน E trait ไม่ทำให้มีความผิดปกติใดๆ ส่วนภาวะ homozygous E นั้นจะพบซีดเล็กน้อยได้ และผู้ป่วย 1 ราย จาก 6 ราย คล้าม้มได้ 2 เซนติเมตรต่ำกว่าชายโครงซ้าย ตรวจเลือดพบ microcytic normochromic anaemia MCV เล็กคือมีค่า 65-72 fL พบ target cell มากราว 25-75% osmotic fragility ลดลง

การศึกษาด้าน incidence ของฮีโมโกลบิน E ในคนไทย¹⁴ พบว่าพบได้ในทุกภาคของประเทศในอัตรา 8-32.7% มีค่าเฉลี่ย 13.6% โดยพบสูงสุดในภาคอีสานที่น่าสนใจยิ่ง คือ เรื่องเชื้อชาติ จากการศึกษาไม่พบฮีโมโกลบิน E ในคนจีนแท้ และคนญวนแท้ที่อาศัยอยู่ในประเทศไทย คณะผู้ศึกษาเรื่องฮีโมโกลบิน E กลุ่มนี้ยังได้ศึกษาหาชนิดของฮีโมโกลบินในผู้ป่วย 32 ราย เป็นหญิง 14 ราย ชาย 18 ราย อายุ 1 1/2 ปี ถึง 31 ปี โดยมี 17 ราย อายุต่ำกว่า 10 ปี ที่เชื่อว่าน่าจะเป็น thalassemia-hemoglobin E (เริ่มราว พ.ศ. 2498 ได้มีผู้เสนอให้ใช้ thalassemia แทน Mediterranean anaemia) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการผิดปกติตั้งแต่อายุก่อน 10 ปี อาการผิดปกติแรกคือ คล้ำได้ก้อนที่ชายโครงซ้ายและอาการต่อมา คือ ซีด 24 รายที่ได้รับการตรวจภาพรังสี และพบมีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกทุกราย คล้าม้มไม่ได้เพียง 2 ราย ตับโตทุกราย ระดับฮีโมโกลบิน 2.3 ถึง 9.0 กรัม/ดล. และพบฮีโมโกลบินเป็นชนิด E และ F จากการศึกษเลือดยของสมาชิกอื่นในครอบครัวผู้ป่วยทั้ง 32 ราย จาก 28 ครอบครัว รวมจำนวน 56 คน คณะผู้ศึกษาได้ให้ข้อคิดเห็นของการสืบทอดทางพันธุกรรมของโรค thal-Hb E ไว้ว่า ถ้าผู้ให้กำเนิดฝ่ายหนึ่งมีฮีโมโกลบิน E trait อีกฝ่ายต้องมีเป็นธาลัสซีเมีย ซึ่งจะเป็นผลให้ความเสี่ยงของลูกในครรภ์จะเป็น thal-Hb E ได้ 25% หรือ 1 ใน 4 และถ้าผู้ป่วย thal-Hb E แต่งงานกับคนที่ดูเป็นปกติ อาจมีลูกดูเป็นปกติ เป็นฮีโมโกลบิน E trait หรือ ธาลัสซีเมีย trait และเป็น thal-Hb E ได้¹³

การศึกษารโรคธาลัสซีเมียนั้น ในต่างประเทศได้มีการค้นคว้าศึกษากันอย่างกว้างขวาง จากบทความทบทวนเรื่องโรคธาลัสซีเมีย^{15,16} ได้ทราบมาตั้งแต่ ค.ศ. 1959 ภาวะธาลัสซีเมียจัดเป็น 2 กลุ่ม คือ α -thalassemia จะสังเคราะห์ α -globin chain ได้น้อยลง และ β -thalassemia จะสังเคราะห์ β -globin chain ได้น้อยลง สำหรับในบ้านเรานั้น กลุ่ม β -thalassemia โรคที่พบ

บ่อยคือ β -thalassemia/hemoglobin E disease ผู้ป่วยจะมีใบหน้าเปลี่ยนแปลงชัดเจน สำหรับ Mediterranean anaemia หรือ homozygous β -thalassemia (Cooley's anemia) นั้นพบได้น้อยกว่าผู้ป่วยอาการรุนแรงจะถึงแก่กรรมเสียตั้งแต่ยังเป็นเด็ก พบเติบโตมาเป็นผู้ใหญ่บ่อยมาก¹⁶ ในคนไทยมีความชุกของยีน β -thalassemia 5-10%

การพบ hemoglobin H disease และการพบการสืบทอดทางพันธุกรรม

โรคฮีโมโกลบิน H หรือปัจจุบันคือ α -thal-1/ α -thal-2 disease เป็น α -thalassemia สังเคราะห์ α -globin chain ได้น้อยลง ในประเทศไทยพบ α -thal gene ได้บ่อยมาก มีความชุก 20-30% เป็นโรคดีที่ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน H นั้น มีอาการไม่รุนแรงมาก และผู้ป่วยส่วนใหญ่ใบหน้าจะไม่ต่างจากปกติ หรือไม่แสดงรอยโรคชัดเจนเช่นผู้ป่วย β -thal Hb E และที่หน้าภาคภูมิใจคือ ลักษณะทางพันธุกรรมในการเกิดโรคนี้ได้ข้อสรุปจากการศึกษาในผู้ป่วยคนไทย¹⁷ ซึ่งจะได้อธิบายรายละเอียดต่อไป

ย้อนกลับไปถึงการศึกษานี้ พบผู้ป่วย Mediterranean anemia ครั้งแรกในคนไทย 32 คน และได้รายงานในวารสาร Blood ใน ค.ศ. 1954¹ นั้น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการศึกษาภายหลังว่าเป็น β -thal Hb E และยังคงพบว่ามีผู้ป่วย 4 รายที่ได้ตรวจพบ inclusion bodies ในเม็ดเลือดแดง ดูคล้าย Heinz body แต่ทุกรายไม่ได้รับสารที่จะเป็นพิษต่อเม็ดเลือดแดงเลย ทุกรายมีม้ามโต ชีต มีใบหน้าเป็น mongoloid 2 ราย inclusion body นี้ไม่พบใน Mediterranean anemia ที่รู้จักกันทั่วไป ขณะนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการตั้งชื่อว่า hereditary inclusion body anemia¹⁸ ขณะเดียวกันมีรายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁹ ได้พบโรคแบบนี้ในคนจีนแท้ที่นั่น และตรวจพบฮีโมโกลบินแตกต่างจากปกติ คือ hemoglobin H และให้ชื่อโรคว่า thalassemia-hemoglobin H เพื่อการพิสูจน์โรค hereditary inclusion

body anemia ที่พบในคนไทย แพทย์หญิงสุภา อนุคร และแพทย์หญิงสุดสาคร ตูจันดา¹⁸ จึงส่งน้ำละลายฮีโมโกลบินของผู้ป่วยไปยังคณะผู้ศึกษา ณ สหรัฐอเมริกา¹⁹ และพบว่าผู้ป่วยคนไทยเป็นธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบิน H เช่นเดียวกัน โรคนี้พบได้ในหลายชาติในเอเชีย คือ ฟิลิปปินส์ มาเลเซีย รวมทั้งในประเทศไทย ซึ่งพบผู้ป่วยไม่น้อย พบทั้งในคนไทย คนจีน²⁰ และมีรายงานโรคนี้ในชาวกรีกด้วย ดังนั้นการพบโรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H ครั้งแรกในประเทศไทย คือพบผู้ป่วย 4 ราย ดังกล่าวซึ่งพบระหว่าง พ.ศ. 2494-2495 และรายงานใน พ.ศ. 2497¹

แพทย์หญิงสุภา อนุคร และคณะ ได้ทำการศึกษาอาการทางคลินิกเพิ่มเติมในผู้ป่วยธาลัสซีเมียฮีโมโกลบิน H จำนวน 28 ราย²¹ พบว่าประวัติการดำเนินโรคคล้ายธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน E คือมีไข้ มีอาการเหลืองเป็นครั้งคราว แต่ใบหน้าเป็นแบบ mongoloid มีเพียง 3 ราย จาก 28 ราย มีม้ามโต 21 ราย จาก 28 ราย ภาพรังสีพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูก 9 ราย ไม่พบการเปลี่ยนแปลง 11 ราย และที่น่าสนใจยิ่ง คือ ผู้ป่วย 2 ราย เกิด aplastic crisis และ 1 ราย ถึงแก่กรรม ผู้ป่วยทั้ง 28 รายนี้ พบ inclusion bodies ในเม็ดเลือดแดง 7-100% การตรวจหาชนิดของฮีโมโกลบิน พบฮีโมโกลบิน H ร่วมกับ A และฮีโมโกลบิน F (alkali resistant hemoglobin) ซึ่งพบสูงกว่าปกติ 18 ราย ปกติ 10 ราย

การศึกษาว่า inclusion bodies คืออะไร ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง สำหรับในประเทศไทยผู้ทำการศึกษาในขณะนั้นคือ แพทย์หญิงสุภา อนุคร โดยเริ่มศึกษาอย่างจริงจังในปี พ.ศ. 2498 เพื่อจะแยกจาก Heinz body และให้ทราบว่า inclusion bodies ที่พบนี้มีสารธรรมชาติเป็นสารอะไร แพทย์หญิงสุภา อนุคร ได้ทำงานวิจัยและเสนอวิทยานิพนธ์แพทย์ศาสตร์ดุจฎิบัณฑิต²² เมื่อ พ.ศ. 2501 เรื่องโรคธาลัสซีเมียฮีโมโกลบิน H เจเนติคส์ของโรคนี้ และศึกษาธรรมชาติของอินทูลูชันบอดี

แพทย์หญิงสุภา ณ นคร ได้ทำการศึกษาแยกชนิดของฮีโมโกลบินด้วยวิธี paper electrophoresis ขึ้นเป็นครั้งแรกในประเทศไทย และได้สังเกตเห็นฮีโมโกลบินผิดปกติในผู้ป่วย hereditary inclusion body anaemia แล้วตั้งแต่ พ.ศ. 2497 แต่ไม่ได้ให้ชื่อไว้ พ.ศ. 2499 Rigas และคณะ¹⁹ จึงได้รายงานการพบฮีโมโกลบิน H ดังกล่าวข้างต้น

พบว่า inclusion body มีส่วนเหมือนและไม่เหมือน Heinz body กล่าวคือ การเตรียมเลือดดูฟิล์มเปียกไม่ย้อมสี ต้องตั้งทิ้งไว้มากกว่า 2 ชั่วโมงขึ้นไปจึงจะเห็น inclusion bodies และจะพบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียฮีโมโกลบิน H เฉพาะบางราย แต่ภายหลังตัดม้ามจะเห็นได้หลังเตรียมทันที แยกไม่ได้จาก Heinz body แต่จะพบในเม็ดเลือดแดงเกือบทุกเม็ด การดูหลังการย้อมสีชนิดต่างๆ เช่น methylene blue, brilliant cresyl blue, methyl violet เป็นต้น พบว่า inclusion bodies จะเห็นได้หลังการย้อมราว 2 นาที ส่วน Heinz bodies จะเห็นได้ทันที สำหรับ Heinz body มีขนาดประมาณ 1-2 ไมครอน หรือประมาณ 1 ใน 4 ของเม็ดเลือดแดง ส่วน inclusion body มีขนาดตั้งแต่จุดเล็กถึงขนาด Heinz body และข้อแตกต่างอีกประการหนึ่งคือ inclusion body จะพบใน reticulocyte และ nucleated redcell ส่วน Heinz body นั้นจะไม่พบ หรืออาจพบได้บ้างใน reticulocyte สำหรับ Heinz body นั้น ได้มีการศึกษาและทราบกันมานานแล้วว่าเป็น denatured globin จากผลการศึกษาดังกล่าว **แพทย์หญิงสุภา ณ นคร** ได้เสนอแนะว่า เป็นไปได้ที่ inclusion body ก็อาจเป็น denatured globin ได้เช่นกัน แต่อาจไม่ใช่สารแบบเดียวกัน เพราะการเกิดมี Heinz body นั้น เกิดจากการที่มีสารที่เป็นพิษต่อเม็ดเลือดแดง แต่ inclusion body นั้นเกิดจากความเสื่อมในเม็ดเลือดแดงเอง ซึ่งในปัจจุบันก็ได้ทราบแล้วว่า inclusion body นั้นก็คือ globin β_4 นั้นเอง ซึ่งเป็นสารไม่ค่อยคงสภาพ จะตกตะกอนได้เองและโดยเฉพาะเมื่ออยู่ในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง เช่นเป็นไข้

ก็ยิ่งตกตะกอนมาก เป็นเหตุให้เม็ดเลือดแดงนั้นๆ ถูกทำลายโดยระบบ R-E ของร่างกาย เกิดภาวะซีดเฉียบพลัน หรือ hemolytic crisis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญของโรคนี้

การศึกษาในด้านพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H **แพทย์หญิงสุภา ณ นคร**²² ได้ร่วมทำการศึกษาใน 19 ครอบครัว มีการตรวจพบที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง คือพบว่าเฉพาะผู้ป่วยบิดาหรือมารดา คนใดคนหนึ่งของผู้ป่วยเท่านั้น ที่มีการเปลี่ยนแปลงในเลือดเป็นลักษณะธาลัสซีเมีย trait คือ พบ hypochromia และมี osmotic fragility ลดลง แต่อีกฝ่ายหนึ่งจะไม่มีอาการผิดปกติ และไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเลือดด้วย ทั้งตรวจไม่พบฮีโมโกลบิน H ทั้งในบิดาและมารดา อย่างไรก็ตาม การตรวจอย่างละเอียด สามารถพบ inclusion bodies ในผู้ให้กำเนิดของผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของเลือดเป็นธาลัสซีเมีย trait ด้วยและครอบครัวเดียวกันนี้พบธาลัสซีเมียฮีโมโกลบิน H ต่อเนื่องกัน 3 generations จากผลการตรวจพบต่างๆ ดังกล่าว **แพทย์หญิงสุภา ณ นคร** ได้สรุปว่า แนวทางการสืบทอดทางพันธุกรรมของฮีโมโกลบิน H ว่าไม่เป็นที่สืบทางพันธุกรรมได้ อย่างไรก็ตาม เพราะพบครอบครัวที่เป็นโรคต่อเนื่องกัน 3 generations ดังได้กล่าวไว้แล้ว แต่น่าจะถ่ายทอดแบบฮีโมโกลบินที่ผิดปกติอื่น เช่น S C D E G และ I ซึ่งสามารถพบฮีโมโกลบินผิดปกติอื่นๆ ในคนที่เป็น trait แต่ฮีโมโกลบิน H trait มีปริมาณฮีโมโกลบินที่ผิดปกติน้อยมากจนวัดไม่ได้ แต่การแสดงออกของยีนฮีโมโกลบิน H จะเพิ่มขึ้นได้ เมื่อร่วมกับยีนของธาลัสซีเมีย ปรากฏเป็นโรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H

ในขณะนั้นในต่างประเทศก็สนใจศึกษาค้นคว้าในด้านการสืบทอดทางพันธุกรรมของฮีโมโกลบิน H กันมาก ว่ากลไกนั้นเป็นไปอย่างไร จากการศึกษาครอบครัว ได้มีผู้เสนอกลไกการสืบทอดทางพันธุกรรมไว้หลายแบบ แต่ไม่มีหลักฐานชัดเจนที่จะสรุปได้ ใน พ.ศ. 2502 ได้ทราบแล้วว่า ฮีโมโกลบิน H ประกอบด้วยสาย β -globin

chain 4 สาย คือ เป็น β_4 ผลการศึกษาในผู้ป่วยก็คล้ายที่พบในผู้ป่วยคนไทย คือ ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H นั้น จะมีบิดาหรือมารดาฝ่ายเดียวที่พบความผิดปกติของเลือดแบบธาลัสซีเมีย trait การเกิดเป็นโรคนี้ อาจเนื่องจากฝ่ายที่ไม่พบผิดปกติของเลือด น่าจะมี H-gene เมื่อร่วมกันเป็นผลให้สังเคราะห์ α -globin chain ได้น้อย ทำให้ β -globin chain เกิน จึงจับกันเป็น β_4 หรือการเกิดเป็นโรค อาจเนื่องจาก ยีน α -thalassemia ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของยีน 2 ยีนมารวมกัน ทำให้ผู้ป่วยสังเคราะห์สาย α -globin chain ลดลง มี β -globin chain เกิน หรือการเกิดเป็นโรค อาจเนื่องจากเกิด mutation ให้ผู้ป่วย ทำให้สังเคราะห์ β -globin chain ได้มากเกินไป อย่างไรก็ตามได้พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H นอกจากพบฮีโมโกลบิน H ยังพบ γ_4 หรือ ฮีโมโกลบิน Bart's และ δ_4 ด้วย แสดงถึงการมี α -globin chain ไม่พอ จึงสนับสนุนไปในด้านการสังเคราะห์ α -globin chain ได้ลดลง มีรายงานที่น่าสนใจในขณะนั้นคือ ยีน α -thalassemia นั้นพบบ่อยในคนผิวดำ แต่ไม่พบโรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H แสดงว่าชาติอื่นหนึ่งที่มาเสริมการเกิดโรค การตรวจเลือดจากสายสะดือของเด็กผิวดำเกิดใหม่เหล่านี้ พบฮีโมโกลบิน Bart's 2-7%

ในประเทศไทยพบผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน H หรือโรคฮีโมโกลบิน H (Hb H) มาก **สุภา ณ นคร** ร่วมกับ **ประเวศ วะสี** และคณะ^{23,24,25} ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยและครอบครัวเพิ่มจำนวนจากที่ **แพทย์หญิงสุภา ณ นคร** ได้ศึกษาไว้แล้ว เพื่อจะได้ข้อมูลเพิ่มเติมเติมสำหรับในด้านการวิเคราะห์กลไกการสืบทอดทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรค Hb H ผู้ป่วยที่ได้ศึกษามีจำนวนมากกว่า 350 ราย จาก 42 ครอบครัว ที่ไม่มีความสัมพันธ์กันสำหรับความผิดปกติของ α -thal trait นั้น ได้ตรวจพบเช่นเดิม^{21,22} คือ เม็ดเลือดแดงมี hypochromia osmotic fragility ลดลง ร่วมกับการพบระดับเหล็ก และฮีโมโกลบิน A_2 ปกติ (ที่น่าสนใจคือ ในคนที่ตรวจเลือด

พบว่า เป็น α -thalassemia Hb E ไม่มีอาการผิดปกติ) คณะผู้ศึกษาได้เชื่อในข้อเสนอแนะการเกิดเป็นโรคว่า การเกิดโรค Hb H นั้น ผู้ป่วยนั้นต้องได้รับยีน 2 ยีน คือ α -thalassemia และ H ยีน และ H gene นั้น ทำให้เกิดความผิดปกติของยีน ในคนที่มี gene นี้ จึงไม่พบความผิดปกติใดๆ

การศึกษาได้มีการตรวจพบที่ช่วยสนับสนุนข้อเสนอดังกล่าวข้างต้นคือ การตรวจวัดระดับฮีโมโกลบิน Bart's ใน offspring เกิดใหม่ จำนวน 30 รายของผู้ป่วย Hb H^{24,25} พบถึง 29 ราย และสามารถแยกได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีฮีโมโกลบิน Bart's 5-6% ซึ่งจะรวมกับการพบเลือดผิดปกติแบบคนมี α -thalassemia trait และอีกกลุ่มพบเพียง 1-2% โดยไม่พบความผิดปกติในเลือด คือ H-ยีน คณะผู้ศึกษาจึงเสนอให้ชื่อใหม่ คือยีนที่ทำให้เกิดผิดปกติมากกว่าเป็น α -thalassemia-1 (α -thal-1) ส่วนที่มีความผิดปกติของยีนเป็น α -thalassemia-2 (α -thal-2) ตามลำดับ คณะผู้ศึกษาได้เสนอแนะไว้ว่า การวัดหาระดับฮีโมโกลบิน Bart's ในเด็กเกิดใหม่ ช่วยบอกได้ว่าเด็กจะได้รับยีนของ α -thal แบบใดได้ เมื่อเป็นเช่นนี้คำถามที่ตามมาคือ ยีนทั้ง 2 นั้นการควบคุมการสร้าง α -globin chain นั้นจะอิสระต่อกัน หรือ allelic กัน ซึ่งคณะผู้ศึกษามีข้อมูลการตรวจพบในผู้ป่วยว่ายีน α -thal-1 และยีน α -thal-2 นั้นน่าจะ allelic หรือ linked มากกว่าอิสระต่อกัน แต่ก็ยังไม่สามารถได้ข้อสรุปชัดเจน

ในเวลานั้นได้พบฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดใหม่คือ ฮีโมโกลบิน Thai ซึ่งตรงกับฮีโมโกลบิน Constant Spring (CS) ที่ได้มีผู้รายงานไว้แล้ว และพบว่าเป็นฮีโมโกลบินที่มีความผิดปกติที่ α -globin chain คือมีการดัดแปลงเพิ่มเติมมากกว่า α -globin chain ปกติอีก 31 กรด ซึ่งน่าจะเป็นผลจาก mutation ที่ terminating codon ของยีน α ปกติ ในภาวะ heterozygosity จะพบมีปริมาณ CS น้อยมาก ส่วนภาวะ compound heterozygosity ของ CS และยีน α -thal ทำให้ได้ผู้ป่วยซึ่งมีอาการเหมือนโรค Hb H โดยพบฮีโมโกลบิน คือ A

ร่วมกับ H และร่วมกับพบบีโมโกลบิน CS 1-2 เฮอร์เซ็นต์ด้วย ให้ชื่อโรคว่า α -thalassemia Constant Spring อธิบายว่า มีการลดการสังเคราะห์ของ α -globin chain มีผลทำให้ปริมาณฮีโมโกลบิน CS ลดลงไปด้วยกัน สิ่งสำคัญในผู้ป่วยโรคนี้คือการพบบีโมโกลบิน A ด้วย

จากข้อมูลที่พบดังกล่าวข้างต้น **นายแพทย์ประเวศ วะสี**²⁷ จึงได้เสนอสมมติฐานเกี่ยวกับยีน α กล่าวคือ ยีนที่ควบคุมการสร้าง α -chain ถ้าเป็นแบบ one-locus model ยีน-CS ควรจะมีผลของ α -thal-1 และส่วนยีน α -thal คือ α -thal-2 และ homozygosity ของ CS จะต้องไม่สังเคราะห์ฮีโมโกลบิน A เนื่องจากฮีโมโกลบิน CS นั้นสังเคราะห์ได้น้อย ฉะนั้น hydrops foetalis ควรต้องพบบีโมโกลบิน Bart's ร่วมกับ CS แต่ถ้าเป็นแบบ two-loci model chromosome ที่มียีน CS ควรจะมีผลของ α -thal-2 เพราะมียีน α ปกติอยู่ชิดกันกับยีน-CS อยู่แล้ว ฉะนั้น heterozygosity ของฮีโมโกลบิน CS จะมีลักษณะเม็ดเลือดแดงปกติเหมือน α -thal-2 และ homozygosity ของ CS จะเป็นผลให้เกิดความผิดปกติในระดับเหมือน α -thal-1 trait และจะไม่พบ CS ใน Bart's hydrops foetalis ซึ่งในความเป็นจริงได้พบว่าเป็นเช่นนั้น ดังนั้น α -chain locus น่าจะเป็นแบบ two-loci สมมติฐานที่ **นายแพทย์ประเวศ วะสี**²⁷ ได้นำเสนอว่า ยีน α ควรเป็นแบบ duplication คือ two-loci model นั้น ได้กลายเป็นทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับทั่วไป นับเป็นการค้นพบที่น่าชื่อเสียงมาสู่ประเทศไทยด้วย

การเริ่มต้นศึกษาฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย

ฮีโมโกลบินผิดปกติ อาจเกิดได้จากความผิดปกติในส่วนของ heme ได้ส่วนหนึ่ง และจากความผิดปกติในส่วนของโกลบิน ซึ่งความผิดปกติในส่วนของโกลบิน ที่เกิดเนื่องมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรมนั้น ได้รับการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ฮีโมโกลบินแรกที่พบผิดปกติคือ ฮีโมโกลบิน-S ซึ่งพบโดย Pauling ใน พ.ศ. 2492 ไม่เพียงแต่ทำให้ได้เข้าใจถึงพยาธิสภาพของโรค sickle

cell anemia เท่านั้น แต่เปิดทางให้รู้จักเข้าใจ molecular diseases อื่นๆ ในเวลาต่อมา

สำหรับในประเทศไทย ฮีโมโกลบินผิดปกติตัวแรกที่พบคือ ฮีโมโกลบิน E พบใน พ.ศ. 2497 ผู้มีบทบาทสำคัญที่ร่วมพบบีโมโกลบิน E ในคนไทยเป็นครั้งแรกคือ **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณหญิง สุดสาคร ตูจินดา** จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต ธรรมมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ใน พ.ศ. 2491 ได้รับบรรจุเข้ารับราชการเป็นอาจารย์โท แผนกกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลใน พ.ศ. 2493 นับเป็นโลหิตแพทย์ทางกุมารเวชศาสตร์คนแรกของประเทศไทย และได้มีบทบาทสำคัญร่วมในการศึกษาโรคธาลัสซีเมีย ตั้งแต่แรกเริ่มดังกล่าวแล้วข้างต้น **ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณหญิง สุดสาคร ตูจินดา** ได้มีส่วนร่วมสำคัญยิ่งในการพบบีโมโกลบินผิดปกติครั้งแรกของประเทศไทย¹¹ จากการศึกษาผู้ป่วยและส่งเลือดจากครอบครัวไทยที่มีลูกเป็น Mediterranean anemia 2 คน ไปทำการตรวจที่ Washington University, St. Louis, Missouri และได้พบบีโมโกลบิน E ใน พ.ศ. 2497 ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินผิดปกติลำดับที่ 4 การพบบีโมโกลบิน E นี้ทำให้ช่วยคลี่คลายให้คำอธิบายโรค Mediterranean anemia ที่พบในคนไทยส่วนหนึ่ง ซึ่งแตกต่างจากที่พบในชาวอิตาลีและกรีกว่า ในผู้ป่วยเด็กคนไทยดังกล่าวนั้นเป็น β -thalassemia/Hb E ไม่ใช่ homozygous β -thalassemia หรือ thalassemia major หรือ Cooley's anemia และผู้ป่วย Mediterranean anemia คนแรกที่ได้รับวินิจฉัยเป็น thalassemia-Hb E คือผู้ป่วยเด็ก 2 คนดังกล่าว พร้อมกับ**ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ธนนคร** ได้ร่วมทำการศึกษเกี่ยวกับฮีโมโกลบิน E เพิ่มเติมทั้งด้านอุบัติการณ์ในคนไทย การทำให้เกิดพยาธิสภาพ และการศึกษาด้านพันธุกรรม¹³⁻¹⁵ ดังกล่าวแล้วข้างต้น **แพทย์หญิงสุดสาคร ตูจินดา** และคณะ²⁹ ใน พ.ศ. 2508 ยังพบบีโมโกลบินผิด

ปกติในคนไทย ซึ่งไม่ได้พบที่ใดมาก่อน ได้ให้ชื่อฮีโมโกลบินว่า ฮีโมโกลบิน Siriraj และยังได้ร่วมพบฮีโมโกลบิน Q²⁹ ด้วย

การตรวจแยกชนิดและวัดปริมาณแต่ละชนิดของฮีโมโกลบินในประเทศไทย หน่วยโลหิตวิทยา แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช ได้เริ่มทำการตรวจวัดตั้งแต่ พ.ศ. 2497 คือในวันที่ 9 กรกฎาคม 2497 แพทย์หญิงสุภา ฤ นคร ได้เริ่มใช้ paper electrophoresis เพื่อตรวจแยกหาชนิดของฮีโมโกลบินเป็นครั้งแรกในประเทศไทย²² สำหรับเทคนิค starch-gel electrophoresis และ cellulose acetate electrophoresis ได้ถูกนำเข้ามาในเวลาต่อมา โดยเฉพาะ starch-gel electrophoresis นั้นเมื่อเริ่มทำการ แพทย์หญิงสุภา ฤ นคร เล่าว่า “ต้องไปเลือกหาซื้อแป้งด้วยตนเอง อาจารย์ประเสริฐ กังสดาลย์ (ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประเสริฐ กังสดาลย์ หัวหน้าแผนกอายุรศาสตร์ ในขณะนั้น) ให้อาจารย์มงคล เครือตราฐ (นายแพทย์มงคล เครือตราฐ ในขณะนั้นเพิ่งกลับจากการไปศึกษาต่อจากประเทศอังกฤษ) ไปเป็นผู้ช่วย”

แพทย์หญิงสุภา ฤ นคร นายแพทย์ประเวศ วะสี และได้มี นายแพทย์สง่า ภูตระกูล ซึ่งจบแพทยศาสตรบัณฑิต ในปี 2505 เข้าร่วมงาน ได้พบฮีโมโกลบินผิดปกติตามลำดับ คือ ฮีโมโกลบิน Thai³⁰ ซึ่งเหมือนกับฮีโมโกลบิน Constant Spring (CS) ที่มีผู้ได้รายงานไว้แล้ว ได้พบ hemoglobin-J Bangkok³¹ ในการศึกษาฮีโมโกลบินในเลือดจากสายสะดือของเด็กเกิดใหม่ 2 ราย และได้ทำการศึกษาสมาชิกอื่นในครอบครัวรวม 9 คน พบว่า carrier ของฮีโมโกลบินชนิดนี้ ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติแต่อย่างใด พบ hemoglobin D β Los Angeles³² หรือ D Punjab ในครอบครัวไทย-จีน พบ 5 คน จาก 16 คน ในสภาวะ heterozygosity มีระดับฮีโมโกลบิน D Punjab 36-40% โดยไม่ทำให้เกิดมีความผิดปกติแต่อย่างใด พบ hemoglobin Mahidol^{33,34} ซึ่งเหมือนฮีโมโกลบิน G-Taichung ที่ได้พบก่อนแล้วในคน

จีน และคือ ฮีโมโกลบิน Q โดยพบและรายงานพร้อมกับอาจารย์แพทย์หญิงสุดสาคร ตูจินดา ซึ่งได้ร่วมพบและรายงานดังกล่าวข้างต้น²⁹ พบฮีโมโกลบิน New York³⁵ พบฮีโมโกลบิน Siam³⁶ ฮีโมโกลบิน Anantharaj^{36,37} และฮีโมโกลบิน Thailand³⁸ ตามลำดับ ส่วนฮีโมโกลบิน Tak (Tak) นั้น พบโดยคณะผู้เข้ามศึกษา³⁹ เรื่องนี้ในประเทศไทย

ฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบดังกล่าวนี้ ที่ทำให้เกิดเป็นโรคคือ ฮีโมโกลบิน Thai (CS) และฮีโมโกลบิน Mahidol (G-Taichung) ซึ่งเมื่อร่วมกับ ยีน α จะเกิดเป็นโรคที่มีอาการคล้ายโรคฮีโมโกลบิน H สำหรับฮีโมโกลบิน Mahidol นั้น นอกจากจะได้พบว่าคนไทยมีฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดนี้แล้ว ยังเป็นฮีโมโกลบินชนิดแรกที่คนไทยคือ นายแพทย์สง่า ภูตระกูล สามารถนำวิธีการมาประยุกต์ทำ sequencing เพื่อหาตำแหน่งที่ผิดปกติ (structural identification) ในสายของโกลบินได้เอง และทราบว่าฮีโมโกลบิน Mahidol นั้น ตำแหน่งที่ผิดปกติอยู่ที่ α -globin chain คือกรดอะมิโนลำดับที่ 74 เปลี่ยนจากกรด aspartic เป็น histidine หรือโครงสร้างของ globin คือ α ^{74 asp} \rightarrow his β ₂ ทำให้การพบฮีโมโกลบินผิดปกติต่อมานั้น สามารถทราบตำแหน่งที่ผิดปกติในสายโกลบินได้ด้วย กล่าวคือ ฮีโมโกลบิน Siam คือ α ₂^{15 gly} \rightarrow Arg β ₂ ฮีโมโกลบิน Anantharaj คือ α ₂^{11 Lys} \rightarrow glu β ₂ และมีฮีโมโกลบิน Thailand คือ α ₂^{56 lys} \rightarrow thr β ₂ ซึ่งเทคนิคการศึกษาเพื่อหาตำแหน่งผิดปกติในสายโปรตีนนี้ นายแพทย์สง่า ภูตระกูล ได้ทำการถ่ายทอดให้ผู้ร่วมทำการวิจัยรุ่นหลังได้รับทราบวิธีการและสามารถทำได้ นับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในด้านการศึกษาวิจัยอื่นๆ นอกจากการศึกษาฮีโมโกลบินที่ผิดปกติอีกด้วย

การให้การบำบัดรักษาผู้ป่วยและบทสรุป

ในสมัยนั้นการคมนาคมต่างๆ ยังไม่สะดวก จึงเชื่อว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ส่วนใหญ่คงจะเป็นผู้ป่วยที่มีอาการมาก หรือมีความผิดปกติมาก การให้การรักษาที่ได้กระทำกันมากในระยะแรก คือ การ

ตัดม้าม ในสมัยอาจารย์นายแพทย์ใช้ ยูนิพันธ์¹⁰ ผู้ป่วยที่คาดว่าป็นโรคธาลัสซีเมียหนึ่งราย เมื่อตัดม้ามแล้วพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น ระดับฮีโมโกลบินขึ้นเป็นที่น่าพอใจมาก และผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น Mediterranean anemia รายแรก เป็นผู้ป่วยตัวอย่างที่ได้กล่าวข้างต้น ซึ่งแพทย์หญิงสุภา ผนคร ได้บันทึกไว้ใน พ.ศ. 2490 นั้น ภายหลังการตัดม้ามผู้ป่วยแข็งแรง ทำงานหนักได้ไม่น้อยกว่าคนปกติ ผู้ป่วยคงต้องพอใจและประทับใจ เพราะต่อมาได้นำน้องอีก 2 คน ซึ่งเป็นโรคเดียวกันมารับการรักษาด้วย จนถึง พ.ศ. 2512 ได้มีผู้ป่วยของหน่วยโลหิตวิทยา แผนกอายุรศาสตร์ในขณะนั้น ได้รับการตัดม้ามจำนวน 143 ราย พบว่าไม่ได้ผลดีทุกราย การศึกษาติดตามประเมินผู้ป่วยในขณะนั้น สรุปว่าผู้ป่วยที่ได้ผลดีจากการตัดม้ามคือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypersplenism¹⁷

ประมาณ พ.ศ. 2512 ได้นำยา folic acid⁴⁰ ให้ผู้ป่วย โดยคาดหวังว่าจะช่วยในด้านการสร้างเม็ดเลือดและอาจช่วยเร่งการเจริญเติบโต และได้ใช้มาจนตราบเท่าทุกวันนี้ นอกจากนี้ได้นำยาขับเหล็ก (iron chelation) เข้ามาใช้ด้วย แต่เนื่องจากยาราคาแพง และการใช้ยาก็ไม่ค่อยสะดวก ต้องให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จึงไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยทั่วไป การเข้าขับเหล็กจึงไม่แพร่หลายเท่าที่ควร

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ใน พ.ศ. 2523 ได้เริ่มการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เป็นรุนแรง โดยวิธีที่เรียกว่า hypertransfusion program ขึ้นเป็นครั้งแรกในประเทศไทย ผู้ป่วยส่วนมากเป็นโรค β -thal/Hb E มีผู้ป่วยโรค homozygous β -thal และโรค α -thal Hb CS บ้างเป็นส่วนน้อย ผู้ป่วยจะได้รับการให้เลือดทุก 2-3 สัปดาห์ เพื่อให้ระดับฮีโมโกลบินเกิน 10 กรัมเปอร์เซ็นต์ เป็นการรักษาที่ให้ผลดีเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยอย่างยิ่ง ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโต และการดำเนินชีวิตที่ปกติ และใน พ.ศ. 2528 ได้ให้ยาขับเหล็กร่วมกับการให้เลือดดังกล่าว ช่วยป้องกันภาวะเหล็กเกิน เพื่อให้การรักษาได้ผลดีมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันได้มีผู้ป่วยได้รับการรักษาดังกล่าวประมาณ

ถึงมากกว่า 100 รายแล้ว การรักษาวินิจฉัยนี้ต้องกระทำอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง นับเป็นภาระหนักและต่อเนื่อง ผูกพันของแพทย์ผู้รักษาเป็นอย่างยิ่ง ใน พ.ศ. 2531 และ พ.ศ. 2536 ได้เริ่มมีการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในเด็ก ให้หายขาดโดยการปลูกถ่าย stem cells จากไขกระดูกและจากเลือดสายสะดือ ตามลำดับ

ข้อมูลต่างๆ ที่ได้เรียบเรียงในบทนี้ รวบรวมจากเอกสารหลักฐานที่ได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับการค้นพบโรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติ รวมทั้งการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมในระยะเริ่มแรกที่ได้กระทำ ณ โรงพยาบาลศิริราชในขณะนั้น ซึ่งปัจจุบันคือ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ซึ่งได้พบโรคธาลัสซีเมียและพบฮีโมโกลบินผิดปกติแห่งแรกในประเทศไทย เป็นความภาคภูมิใจแก่ศิษย์ทุกคน เป็นแบบอย่างสำคัญดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า การศึกษาค้นคว้าและวิจัยนั้น สามารถกระทำได้ แม้จะมีเครื่องมือเครื่องใช้ไม่บริบูรณ์ก็ตามความสำเร็จขึ้นอยู่กับความตั้งใจจริง มุ่งมั่นของบุคคลนั้นๆ เป็นปัจจัยสำคัญ การศึกษาโรคธาลัสซีเมียที่ได้กระทำไปแล้วนี้ ได้นำมาซึ่งความเข้าใจ กลไกการเกิดโรค อำนวยประโยชน์แก่ผู้ป่วย ได้ช่วยทำให้การรักษาพยาบาลนั้นดีขึ้นได้ในระดับหนึ่ง

ในปัจจุบันการศึกษาค้นคว้าโรคธาลัสซีเมีย ได้ดำเนินต่อมาและได้กระทำกันอย่างกว้างขวางแทบทุกสถาบันการแพทย์ในประเทศไทย ทั้งมีเงินทุนวิจัยจากแหล่งต่างๆ จำนวนมากช่วยสนับสนุนให้สามารถกระทำการศึกษาค้นคว้าทั้งในระดับกว้างและลึก นักศึกษาหลังปริญญาได้ศึกษาทำวิทยานิพนธ์กันอย่างต่อเนื่อง และพบว่าการศึกษาในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ว่าจะกระทำในด้านใด มักจะให้ผลในด้านบวก สร้างความชื่นชมพอใจแก่ผู้ทำการศึกษาเป็นอย่างมาก นับว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียนั้นให้ประโยชน์แก่นักวิจัยได้ทุกระดับ

นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียและครอบครัว ให้ความร่วมมือในการศึกษาค้นคว้าอย่างดียิ่ง ซึ่งเห็นได้จากที่ได้ช่วยกันพาดนเอง ลูกหลาน มารับ

การตรวจค้นกันอย่างมุ่งมั่น และตั้งใจ เชื่อว่าผู้ป่วยเหล่านี้ คงมีความมุ่งหวังว่าสักวันหนึ่ง ผลการศึกษาวีจียจะยังประโยชน์ให้แก่พวกเขาเพิ่มขึ้นบ้าง โดยเฉพาะในด้านการบำบัดรักษาโรคให้พัฒนาขึ้น ความคุ้มครองโรคที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะช่วยลดความปวดร้าวใจ กังวลใจ และความทุกข์ทรมานใจของพ่อแม่ที่ต้องเฝ้ามองลูกที่อ่อนแอ เจ็บป่วยบ่อย ด้อยในการประกอบอาชีพ การงาน และยังต้องพามาหาแพทย์เป็นระยะๆ แต่เลิกจนเติบโต

หวังว่าการศึกษาค้นคว้าเรื่องโรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบิน ที่ผิดปกติของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และสถาบันต่างๆ ในประเทศไทยของเรา จะได้ดำเนินรุดหน้าต่อไป โดยควรให้มุ่งเน้นที่จะกระทำเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลัก อีกทั้งให้เป็นแหล่งที่จะให้ความรู้ในด้านต่างๆ ของโรคธาลัสซีเมีย ช่วยพัฒนาปรับปรุงในด้านการดูแลรักษา และการป้องกันควบคุมโรคให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ยังประโยชน์ให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งพบทั่วไปทุกภาคของประเทศสืบต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เรียบเรียงบทความขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงคุณสุภา ฤณ นคร ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำให้เอกสารข้อมูล และตรวจแก้ต้นฉบับ ส่วนดีและเป็นประโยชน์ของบทความนี้ เป็นของท่านผู้ริเริ่มค้นคว้าเรื่องธาลัสซีเมียของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และขอขอบคุณ คุณสุชีรา กาญจนพิบูลย์ ที่ช่วยในการพิมพ์ต้นฉบับไว้ ณ ที่นี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Minnich V, Na-Nakorn S, Chongchareonsuk S, Kochaseni S. Mediterranean anemia. A study of thirty-two cases in Thailand *Blood* 1954;9:1-23.
- สุด แสงวิเชียร. รายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะที่วัดไม่ได้ของโครโมโซม ๖ จากงานบุรี สมัยหินใหม่ที่จุดพบที่หมู่บ้านเก่า (แปลจากต้นฉบับภาษาอังกฤษที่พิมพ์ในวารสารของสยามสมาคม เล่มที่ 54 ค.ศ. 1966. สารศิริราช 39 (ฉบับพิเศษ) : 693-70, 1987.
- จิตร ภูมิศักดิ์. ความเป็นมาของคำ สยาม ไทย ลาว และขอม และลักษณะทางสังคม ชื่อชนชาติ มูลนิธิโครงการตำราสังคมศาสตร์และมนุษยศาสตร์ สมาคมสังคมศาสตร์ แห่งประเทศไทย กรุงเทพมหานคร พ.ศ. 2519 บทที่ 9 หน้า 110-127.
- สรรพ รังสฤษดิ์. วิวัฒนาการแห่งสังคมสยาม (ภาคต้น). เจริญวิทย์การพิมพ์, สำนักพิมพ์, สหศึกษานัดเกล้า, กรุงเทพฯ พ.ศ. 2518 บทที่ 2 หน้า 17-61.
- ประเวศ วะสี. ความผิดปกติของฮีโมโกลบินกับคนไทย. *จพสท* 46:61-66, 2506 (1993).
- อัพันตราพาพิศาล, พระ. โรคโลหิตจาง (แอนเมีย). *จพสท* 15:343-61, 2475 (1932).
- สุริยพงศ์พิสุทธิแพทย์, หลวง. วิธีการรักษาโรคโลหิตจางต่างๆ. *จพสท* 15:362-72, 2475.
- Siddhigu B. Two cases of severe hookworm anemia. *จพสท* 20:189-195, 2480.
- สิบปีที่จารึกไว้ในอายุรศาสตร์ รวบรวมโดย จินตนา ศิรินาวิน, ทองน่าน วิภาตะวณิช. ศิริยอดการพิมพ์ บางรัก, กรุงเทพฯ 10500 หน้า 1 และ 9 พ.ศ. 2429.
- ใช้ ภูมิพันธ์. โรคโลหิตจางบางชนิดที่มีในเมืองไทย. *จพสท* 20 :531-549, 2480.
- Chernoff AI, Minnich V, Chongchareonsuk S. Hemoglobin E, a hereditary abnormality of human hemoglobin. *Science* 120:605-606, 1954.
- Itano HA, Bergren WR, Sturgeon P. A fourth abnormal hemoglobin. *J Am Chem Soc* 1954;76:2278.
- Chernoff AL, Minnich V, Na-Nakorn S, Tuchinda S, Hashemsant C, Chernoff RR. Studies on hemoglobin E I. The clinical, hematologic, and genetic characteristics of the hemoglobin E Syndromes. *J Lab Clin Med* 1956;47:455-89.
- Na-Nakorn S, Minnich V, Chernoff AI. Studies on hemoglobin E II. The incidence of hemoglobin E in Thailand. *J Lab Clin Med* 1956;47:490-8.
- Na-Nakorn S, Minnich V. Studies on hemoglobin E III. Homozygous hemoglobin E and variants of thalassemia and hemoglobin E. A family study. *Blood* 1957;12:529-38.
- Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous β -thalassemia. *Brit J*

- Haematol 1969;16:251-67.
17. Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul S. Alpha and beta-thalassemia in Thailand. *Ann NY Acad Sci* 1969;165:60-82.
 18. สุภา ณ นคร. ฮีโมโกลบินมนุษย์ชนิดผิดปกติ. *สารศิริราช* 2499;8:515-39.
 19. Rigas DA, Koler RD, Osgood EE. Hemoglobin H Clinical laboratory and genetic studies of a family with a previously undercribed hemoglobin. *J Clin Lab Med* 1956;47:51.
 20. Na-Nakorn in Blackwell scientific Co. Oxford 1959: 357-67.
 21. Minnich V, Na-Nakorn S, Tuchinda S, Wasi P, Moore CV. Inclusion body anaemia in Thailand (Hemoglobin H-thalassemia disease). *Proc 6th Int Cong Haematol, Boston* 1958;743-7.
 22. สุภา ณ นคร. โรคธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินเอช. การศึกษาผู้ป่วย 31 ราย รวมทั้งศึกษาแฝงเชื้อวงษ์และเจเนติกส์ การศึกษาธรรมชาติของอินคูลูชันบอดี้ที่พบในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยโรคนี้ วิทยานิพนธ์เพื่อปริญญาแพทยศาสตรดุษฎีบัณฑิต พ.ศ. 2501.
 23. Wasi P, Na-Nakorn S, Suingdamrong A. Thalassemia-Hemoglobin H in Thailand. A genetic study. *Xth Congress of the International Society of Haematology Stockholm* 1964:
 24. Wasi-P, Na-Kakorn S, Suingdamrong A. Haemoglobin H disease in Thailand. A genetical study. *Nature* 1964;204:907-8.
 25. Na-Nakorn S, Wasi P, Pornpatkul M, Pootrakul S. Further evidence for a genetic basis of haemoglobin H disease from newborn offspring of patients. *Nature* 1969;223:59-60.
 26. Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul S, et al. Alpha and beta-thalassemia in Thailand. *Ann NY Acad Sci* 1969; 165:60-82.
 27. Wasi P. Is the human globin α -chain locus duplicated? *Brit J Haematol* 1973;24:267-73.
 28. Tuchinda S, Beak D, Lehman H. A new haemoglobin in a Thai failly. A case of haemoglobin Siriraj - β -thalassemia. *Brit Med J* 1965;1:1583-5.
 29. Lorkin PA, Charlesworth D, Lehman H, Rahbar S, Tuchinda S, Lu-Injo LE. Two hemoglobins Q, α 74 (EF3) and α 75 (EF4) aspartic acid \rightarrow histidine. *Brit J Haematol* 1970;19:117-25.
 30. Wasi P. The alpha thalassemia gene. *J Med Ass Thailand* 1970;53:677-86.
 31. Pootrakul S, Wasi P, Na-Nakorn S. Haemoglobin J Bangkok: a clinical haematological and genetic study. *Brit J Haematol* 1967;13:303-9.
 32. Wasi P, Pootrakul S, Na-Nakorn S Beale D, Lehmann H. Haemoglobin D Lehmann H. Haemoglobin D β Los Angeles (D Punjab, $\alpha_2\beta_2$ 120 glu NH₂) in a Thai family. *Acta Haematol* 1968;39:151-8.
 33. Pootrakul S, Dixon GH. Haemoglobin Mahidol : α New a- variant. *Can J Biochem* 1970;48:1066-78.
 34. Pootrakul S, Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul P. Haemoglobin Mahidol. A clinical hematology and genetic study. *J Med Ass Thai* 1972;55:9-16.
 35. Pootrakul S, Wasi P, Na-Nakorn S, Dixon GH. Double heterozygosity for haemoglobin E and haemoglobin New York in a Thai family. *J Med Ass Thai* 1971;54: 688-97.
 36. Pootrakul S, Srichiyanont S, Wasi P, Saunpan S. Haemoglobin Siam (α_2 15 arg β_2). A new α -chain.
 37. Pootrakul S, Kematorn B, Na-Nakorn S, Suanpan S. A new haemoglobin variant haemoglobin Anantharaj alpha 12 (A9) lysine \rightarrow glutamic. *Biochim Biophysic Acta* 1975;405:161-6.
 38. Pootrakul S, Boonyarat D, Kematorn B, Suanpan S, Wasi P. Haemoglobin Thailand [a56 (E5) Lys \rightarrow thr]. A new abnormal human haemoglobin. 1977;8:781-98.
 39. Flatz G, Kinderlerer JL, Kilmartin JV, Lehmann H. Haemoglobin Tak: a variant with additional residues at the end of the beta-chains. *Lancet* 1971;1:732-3.
 40. ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร. ข้อมูลส่วนตัว (Personal communication) 2541.
 41. ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวรวรรณ ตันไพจิตร. ข้อมูลส่วนตัว (Personal communication) 2541.

