

I. บทคัดย่อ

รหัสโครงการ RTA4980005
ชื่อโครงการ ความผิดปกติของระบบการห้ามเลือดที่เป็นแต่กำเนิดและที่เกิดขึ้นภายหลัง
ชื่อนักวิจัย ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อัมไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์
E-mail address ampaiwan.jua@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ สิงหาคม พ.ศ.2549 ถึง มีนาคม พ.ศ.2557

ความผิดปกติของระบบการห้ามเลือดก่อให้เกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งมีสาเหตุของโรคจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็นแต่กำเนิดและที่เกิดขึ้นภายหลัง โรควอนวิลลิแบรินดเป็นโรคเลือดออกง่ายชนิดรุนแรงน้อยทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุด มีการถ่ายทอดทั้งระบบยีนเด่นและยีนด้อย คณะผู้วิจัยได้มีการศึกษาวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการของวอนวิลลิแบรินดแฟคเตอร์อย่างครบถ้วนและให้การบริการแก่ผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ รวมทั้งดัดแปลงการให้คะแนนอาการเลือดออก (bleeding score) เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยคนไทยได้อย่างเหมาะสม มีการศึกษาความผิดปกติของสารพันธุกรรมบนโครโมโซมคู่ที่ 12 ที่ควบคุมการสร้างวอนวิลลิแบรินดแฟคเตอร์ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด type 2A พบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน ได้แก่ missense mutation ที่ exon 28 ตำแหน่ง 3943C>T, R1315C และได้ศึกษาในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด type 3 พบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน ได้แก่ exon 23 ตำแหน่ง 3038InsC, Q1013Pfsx20; exon 27 ตำแหน่ง 3614G>A, R1205H; exon 31 ตำแหน่ง 5335C>T, R1779x; exon 34 ตำแหน่ง 5779InsG, C1927Wfsx3 และ exon 37 ตำแหน่ง 6388InsC, Q2130Pfsx20 ส่วนผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน คณะผู้วิจัยได้บริหารจัดการให้มีการดูแลผู้ป่วยอย่างครบถ้วนตั้งแต่การสืบค้นหาสาเหตุของโรค การรักษา และติดตามระยะยาวเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนและการเป็นซ้ำ รวมทั้งการป้องกันไม่ให้มีผู้ป่วยรายใหม่ในครอบครัวนั้น ในกรณีที่ต้องใช้ยา warfarin ชนิดกินมีการศึกษาความสัมพันธ์ของยีน cytochrome P450(CYP) 2C9, 2; CYP 2C9, 3 และ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) กับขนาดของยา warfarin ที่ใช้ในผู้ป่วย ปรากฏว่าความถี่ของยีนชนิด wild type ของคนไทยต่ำกว่าชาวตะวันตก แต่ขนาดของยา warfarin ในผู้ป่วยที่มียีนเหมือนกันไม่แตกต่างกัน สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคไขเลือดออก คณะผู้วิจัยได้บริหารจัดการให้มีการดูแลผู้ป่วยโรคไขเลือดออกที่มีอาการรุนแรงโดยทีมบุคลากรการแพทย์จากสหสาขาวิชาในโรงเรียนแพทย์ มีการเก็บสารพันธุกรรมและตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเป็นรายวันเก็บในตู้แช่แข็ง -70 องศาเพื่อการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต คณะผู้วิจัยได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ cytokines, chemokines และระบบทางโลหิตวิทยาจนสามารถอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคไขเลือดออกได้ ได้รายงานการตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ระยะไข้ เช่น ฮีมาโตคริต ปริมาณเกล็ดเลือด coagulogram และ thrombomodulin ที่จะพยากรณ์ถึงโอกาสเสี่ยงต่ออาการโรคไขเลือดออกชนิดรุนแรงในระยะต่อมา ที่สำคัญคือ ศึกษาวิธีการตรวจ dengue nonstructural protein 1 (NS1) antigen ในเลือดและปัสสาวะโดยวิธี ELISA และ strip test สำหรับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อไวรัสเดงกีตั้งแต่ระยะแรกที่มีไข้ ได้มีการนำวิธีการตรวจ dengue NS1 ในเลือดไปใช้อย่างแพร่หลายใน

เวชปฏิบัติ ส่วนการตรวจ dengue NS1 ในปัสสาวะอยู่ในขั้นตอนการจดสิทธิบัตร นอกจากนี้ยังได้ขยายงานวิจัยไปสู่โรคโลหิตวิทยาที่เป็นแต่กำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลัง เช่น โรคฮีโมฟีเลีย โรคธาลัสซีเมีย ภาวะเลือดออกมาก และภาวะเกล็ดเลือดต่ำเกี่ยวกับการวินิจฉัย การรักษา และการป้องกัน เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีคุณภาพชีวิตที่ดี

คำหลัก: ระบบการห้ามเลือด, โรคไขเลือดออก, ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเด็ก

Abstract

Project code RTA4980005
Project title Hereditary and Acquired Hemostatic Disorders
Investigator Prof. Ampaiwan Chuansumrit, M.D.
E-mail address ampaiwan.jua@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ August 2006 to March 2014

Hemostatic disorders resulting in bleeding or thromboembolic complications can occur congenitally or can be induced by various acquired conditions. Von Willebrand's disease, a most common mild bleeding disorder is inherited by both autosomal dominant and recessive pattern. The complete laboratory investigations of von Willebrand factor has been set up for service. Bleeding score for the diagnosis has been adapted to serve Thai patients. Also, genetic analysis for the type 2A von Willebrand's disease revealed the novel mutation at exon 28 at 3943C>T, R1315C and type 3 von Willebrand's disease of exon 23 at 3038InsC, Q1013Pfsx20; exon 27 at 3614G>A, R1205H; exon 31 at 5335C>T, R1779x; exon 34 at 5779InsG, C1927Wfsx3 and exon 37 at 6388InsC, Q2130Pfsx20. In cases of thrombosis in the young, a comprehensive care has been set up to take care of these patients in the aspects of etiology searching, proper management and long term monitoring of sequale, recurrence and post-thrombotic syndrome as well as prevention of a new case in the family. For patients requiring life long warfarin ingestion, an association of variants of cytochrome P450 (CYP) 2C9, 2; CYP2C9, 3; and vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) genes and the warfarin dose requirement was studied and revealed that the frequency of the wild type in Thai population was higher than those of the western countries but the warfarin dose in the patients with the same genotype was similar. Importantly, a multidisciplinary approach for taking care of patients with severe dengue has been arranged in the University Hospital setting. The daily blood samples and DNA from these confirmed definite diagnosis of dengue virus infection were collected and kept at -70°C refrigerator for further study. The study has found the derangement of cytokines, chemokines and hemostasis to explain the pathophysiology of dengue hemorrhagic fever. Also, the laboratory findings during the febrile stage such as hematocrit, platelet count, coagulogram and soluble thrombomodulin were established to predict the subsequent severe manifestation in the toxic stage. Importantly, the early diagnosis of dengue virus infection through the dengue nonstructural protein 1 (NS1) antigen in the serum and urine by using ELISA and strip test was reported. The detection of dengue NS1 in the serum has been widely used in the clinical practice while the urine NS1 was on the patent process. In addition, research studies were extended to other

acquired and congenital hematological diseases such as hemophilia, thalassemia, massive bleeding and immune thrombocytopenia related to diagnosis, treatment and prevention in order to yield a better quality of life in patients and their family members.

Keywords: hemostatic disorders, dengue hemorrhagic fever, thrombosis in the young