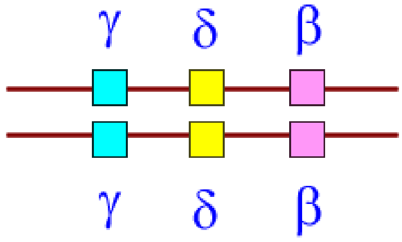
การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด

เรียบเรียงครั้งที่ 2

(ฉบับปรับปรุงใหม่)



ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์
ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด

ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

สุพัตรา ศิริโชติยะกุล.- - เชียงใหม่ :

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2561

Viii, 272 หน้า : ภาพประกอบ

ISBN: 978-974-672-969-7

พิมพ์ครั้งที่ 2 จำนวน 500 เล่ม (ฉบับปรับปรุงใหม่)

สงวนลิขสิทธิ์

กุมภาพันธ์ 2561

I. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

II. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, บรรณาธิการ

III. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. คณะแพทยศาสตร์. ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

[DNLM: 1. Thalassemia WH 170]

อาร์ตกราฟิค	ธีระ ทองสง
พิมพ์ที่	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ. เชียงใหม่

อารัมภบท

ตำราเล่มนี้
เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ
“การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด”
สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
และสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (สกอ.)

ใน

โครงการทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัยสกว.
โดยมี ศ. น.พ. ธีระ ทองสง เมธีวิจัยอาวุโส สกว. 2550 เป็นหัวหน้าโครงการ
ซึ่งโครงการนี้ได้รับการคัดเลือกให้เป็นผลงานวิจัยเด่น สกว. ประจำปี 2552
เนื่องจากเป็นงานวิจัยเชิงประยุกต์ที่ส่งผลคุณูปการต่อสังคมไทยอย่างเป็นรูปธรรม

คำนำ

ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 1

ฝ่ายวิชาการ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ได้สนับสนุนโครงการ "เมธีวิจัยอาวุโส สกว." ซึ่งมอบให้แก่นักวิจัยอาวุโสที่มีความสามารถสูง มีจริยธรรม มีผลงานเป็นที่ยอมรับทั้งในระดับชาติ และระดับนานาชาติ ให้ทำหน้าที่หลักในการสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ และผลงานวิจัยที่เป็นประโยชน์ต่อสังคม โดยเน้นหนักที่การพัฒนาทีมงาน เพื่อสร้างศักยภาพเชิงปัญญาในระยะยาวของชาติ

หนังสือเรื่อง "การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด" นี้เป็นผลงานส่วนหนึ่งของโครงการที่ได้รับทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัย ซึ่งมี ศ.นพ. ธีระ ทองสง เมธีวิจัยอาวุโส สกว. เป็นหัวหน้าโครงการ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญระดับต้นของประเทศไทย การควบคุมและป้องกันไม่ให้มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเกิดขึ้นใหม่สามารถทำได้ด้วยการตรวจคัดกรองเพื่อหาหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดและให้ทางเลือกในการดูแลที่เหมาะสม

จากการที่ ศ.น.พ. ธีระ ทองสง ได้ศึกษาวิจัยเชิงประยุกต์ในเรื่องนี้อย่างกว้างขวาง (มีผลงานตีพิมพ์ด้านนี้ในวารสารทางการแพทย์ระดับนานาชาติกว่า 70 เรื่อง) ส่งผลคุณูปการต่อสังคมไทยอย่างเป็นรูปธรรม เช่น ปัญหาแทรกซ้อนการตั้งครรภ์ (ครรภ์เป็นพิษจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท) ในภาคเหนือของประเทศลดลงมาก รวมทั้งอุบัติการณ์รายใหม่ของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงก็ลดลงอย่างมาก และรายที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดยังมีโอกาสของการดูแลวางแผนรักษาตั้งแต่อยู่ในครรภ์

โครงการวิจัยนี้ สกว. ได้คัดเลือกให้เป็นผลงานวิจัยเด่นของ สกว. ประจำปี พ.ศ. 2552 อันเนื่องจากเป็นโครงการที่นำไปสู่คุณูปการต่อสังคมอย่างเป็นรูปธรรม (ประเภทวิจัยขึ้นห้างแทนการขึ้นหิ้ง) และกลายเป็นต้นแบบสำหรับการควบคุมโรคธาลัสซีเมียในนโยบายระดับชาติ นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย และมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ในการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาคู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยง ตำราเล่มนี้จึงนับว่าเป็นประโยชน์แก่แพทย์ผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลทั่วไป เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจและสามารถประยุกต์ใช้เทคนิคการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียวิธีต่างๆได้อย่างถูกต้อง เพื่อให้แพทย์ที่มีหน้าที่ในการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ในโรงพยาบาลทั่วไป สามารถตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

ศาสตราจารย์ ดร.วิชัย บุญแสง
ผู้อำนวยการฝ่ายวิชาการ
สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
29 ตุลาคม 2553

คำนำ

โรคธาลัสซีเมียเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย การดูแลผู้ป่วยให้ได้ผลดีที่สุดต้องใช้ค่าใช้จ่ายที่สูงและยังเป็นปัญหาต่อครอบครัวและประเทศชาติ การควบคุมป้องกันผู้ป่วยรายใหม่ด้วยยุทธวิธีก่อนคลอดได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถลดอุบัติการณ์นี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับการควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมียมีมาอย่างยาวนาน รวมทั้งมีการพัฒนาทั้งองค์ความรู้และวิธีการใหม่ๆที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่อง ในกระบวนการควบคุมป้องกันดังกล่าวนี้มีความจำเป็นที่แพทย์และผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้อง เช่นพยาบาล นักเทคนิคการแพทย์ ต้องมีความรู้ความเข้าใจและสามารถประยุกต์ใช้ให้ถูกต้อง จากการที่ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่ตำรา การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด เมื่อปี พ.ศ.2554 มาแล้วครั้งหนึ่งเพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องที่มีหน้าที่ในการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ มีความรู้ ความเข้าใจและสามารถคัดกรองเพื่อค้นหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียได้อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีความก้าวหน้าในงานวิชาการที่เกี่ยวข้อง เช่นการตรวจทารกในครรภ์ด้วยเทคนิคไม่รุกล้ำร่างกาย ความรู้ใหม่ที่เกี่ยวข้องกับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท รวมทั้งในการตีพิมพ์ครั้งที่ 1 ยังขาดประเด็นสำคัญบางอย่างที่เกี่ยวข้องกับเรื่องโรคธาลัสซีเมียที่เกี่ยวข้องกับทางสูติศาสตร์ ได้แก่การดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย เทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด รวมทั้งการติดตามประเมินผลของการดำเนินงานด้านการควบคุมป้องกัน ทางผู้แต่งจึงได้เรียบเรียงตำรานี้ขึ้นเป็นครั้งที่ 2 เพื่อปรับปรุงและเพิ่มเติมเนื้อหาในส่วนสำคัญดังกล่าว เพื่อให้เป็นตำราที่สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น อันจะนำไปสู่ความรู้ความเข้าใจของผู้อ่าน และที่สำคัญยิ่งคือการได้นำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ในการปฏิบัติงานในด้านนี้ต่อไป

ทีมงานขอขอบพระคุณ สกว. สกอ. ที่ให้การสนับสนุนโครงการนี้จนประสบผลสำเร็จเป็นอย่างสูงและสามารถนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างต่อเนื่อง ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี และทีมงานทางห้องปฏิบัติการธาลัสซีเมีย ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่เป็นทั้งที่ปรึกษาและเอื้ออำนวยความร่วมมือการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จนเกิดเป็นผลงานวิจัยระดับนานาชาติจำนวนมากและได้ถูกรวบรวมไว้ในตำราเล่มนี้ ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์ ธีระ ทองสง ผู้ที่เป็นทั้งแรงบันดาลใจและให้การสนับสนุนช่วยเหลืออย่างมากในการผลักดันให้เกิดตำราที่ตีพิมพ์ครั้งที่ 2 นี้ได้จนสำเร็จลุล่วง

ชเนนทร์ วนาภิรักษ์
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ผู้นิพนธ์

ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สารบัญ

บทที่ 1 โรคธาลัสซีเมียและความสำคัญในเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์ 1
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 2 การตั้งครรภ์กับโรคธาลัสซีเมีย 21
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 3 การควบคุมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด 35
จากงานวิจัยสู่การประยุกต์ทางคลินิก
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 4 การตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมีย 53
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 5 การตัดชิ้นเนื้อรก (Chorionic Villi Sampling) 73
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 6 การเจาะดูดน้ำคร่ำ (Amniocentesis).... 87
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 7 การเจาะเลือดทารกจากสายสะดือ (Cordocentesis).... 101
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 8 การวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วยอัลตราซาวด์.... 119
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 9 การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมระยะก่อนการฝังตัว.... 171
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

บทที่ 10 การวินิจฉัยก่อนคลอดชนิดไม่รุกล้ำร่างกาย (Non Invasive Prenatal Diagnosis) ..183
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 11 การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด: เทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ....193
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 12 เซลล์ต้นกำเนิดการรักษาที่ท้าทาย.... 207
สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

บทที่ 13 โครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย 217
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

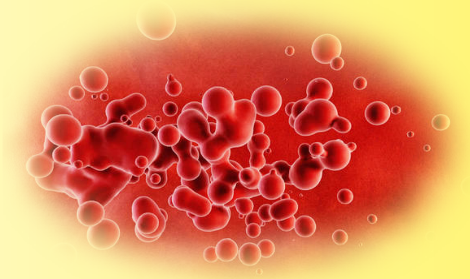
บทที่ 14 การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย.... 239
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

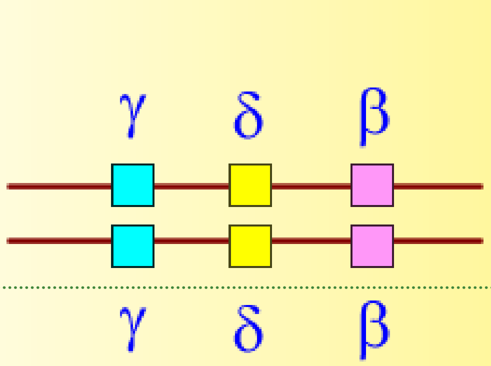
บทที่ 15 การติดตามประเมินผลการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย 259
ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ข้าขอประณตน้อมสักการ
บูรพคณาจารย์
ผู้ก่อประเกิดประโยชน์ศึกษา
ทั้งท่านผู้ประสาทวิชา
อบรมจริยา
แก่ข้าในกาลปัจจุบัน

บทที่ 1

โรคธาลัสซีเมียและความสำคัญในเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

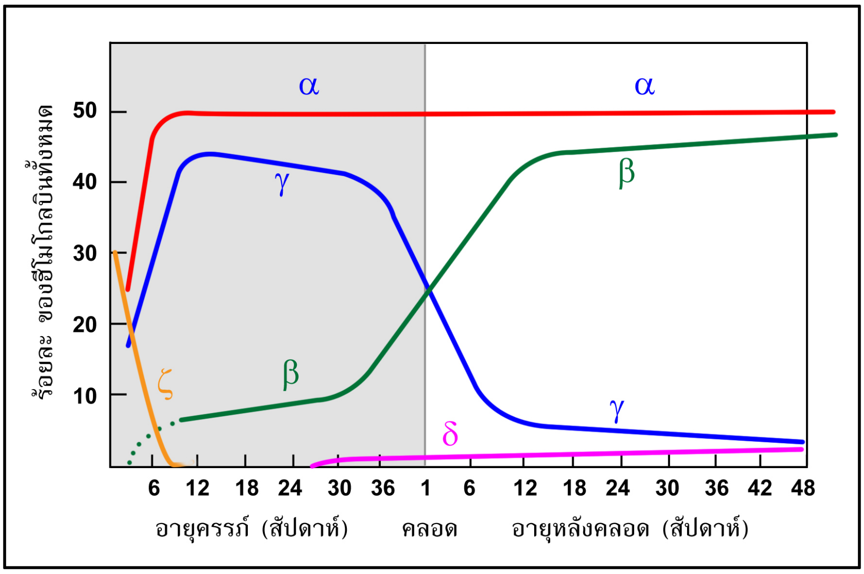
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- โครงสร้างของฮีโมโกลบิน 5
- กลุ่มของยีนโกลบิน (globin gene cluster) 5
- แอลฟา-ธาลัสซีเมีย (a-thalassemia) 6
- เบต้า-ธาลัสซีเมีย (b-thalassemia) 8
- การวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย 9
- การรักษาโรคธาลัสซีเมีย 10
- การเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว 11
- การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (Genetic counseling) 11
- การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิด 12
- การตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย 12
- การวินิจฉัยก่อนคลอด 13
- เทคนิคทางสูติศาสตร์ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 13
- เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 15
- ใครควรได้รับการตรวจวินิจฉัย ก่อนคลอด 15
- คู่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นโรค b-thalassemia major และ b-thal / Hb E 15
- คู่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท 17
- เอกสารอ้างอิง 19

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคที่มีภาวะโลหิตจางหรือโรคซีดที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) ที่มีความสำคัญมากในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งแถบเมดิเตอร์เรเนียน เนื่องจากเป็นภูมิภาคที่มีความถี่ของยีน (gene frequency)ผิดปกติในประชากรสูงมาก ในประเทศไทยมีผู้ที่เป็นพาหะของยีนธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่งในประชากรสูงถึงร้อยละ 30 หรือประมาณ 20 ล้านคนจากจำนวนประชากรทั้งหมด 60 ล้านคน[1] และมีผู้ที่ป่วยเป็นโรคนี้สะสมประมาณร้อยละ 1 ของประชากรซึ่งหมายถึงประมาณ 6 แสนคน[1]

ธาลัสซีเมียเกิดจากความผิดปกติของยีน (gene) ที่มีหน้าที่สังเคราะห์โปรตีนสายโกลบิน (globin chain) ทำให้การสร้างสายโกลบินชนิดใดชนิดหนึ่งทำได้น้อยลงหรือไม่ได้เลย เนื่องจากสายโกลบินเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ที่ทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนในเม็ดเลือดแดง เมื่อสร้างสายโกลบินชนิดที่จำเป็นใดๆได้น้อยลง จะส่งผลให้การสร้างฮีโมโกลบินปกติทำได้น้อยลง และเกิดภาวะความไม่สมดุลของการสังเคราะห์สายโกลบินแต่ละชนิดขึ้น (imbalanced globin synthesis)[2] ทำให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติไปและแตกง่าย ผู้ป่วยจึงมีอาการซีดเรื้อรัง มีอาการของดีซ่าน มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูก ตับและม้ามโตซึ่งเป็นกลไกของการพยายามสร้างเม็ดเลือดแดงทดแทนด้วยส่วนหนึ่งและเป็นภาวะที่เกิดตามหลังการแตกของเม็ดเลือดแดงด้วยนอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาในหลายระบบของร่างกาย

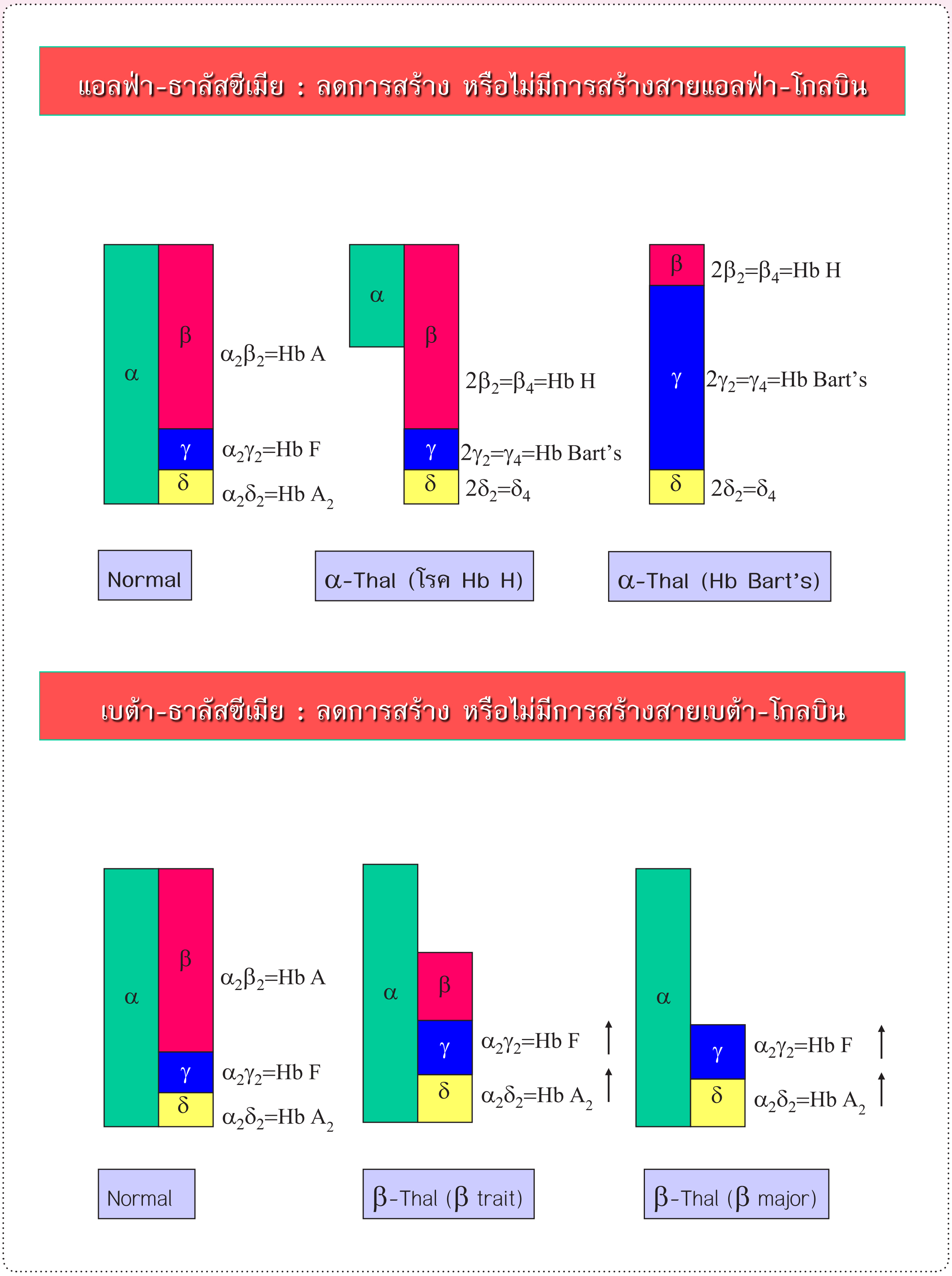
การสร้างสายโกลบินเริ่มต้นตั้งแต่ในระยะเป็น embryo และสร้างต่อเนื่องไปตลอดชีวิต แต่มีการสร้างชนิดของโกลบินแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ แบ่งเป็น 3 ระยะหลักๆ ได้แก่ ในระยะตั้งแต่เป็น embryo ระยะ fetus และระยะที่เป็นผู้ใหญ่ มีช่วงเปลี่ยนผ่าน



ζ gene แสดงออกที่ yolk sac ในระยะตัวอ่อน
α,γ gene แสดงออกที่ตับ
α, δ, β genes แสดงออกที่ไขกระดูกในระยะท้ายของการตั้งครรภ์

รูปที่ 1 แสดงปริมาณการสร้าง globin chain ชนิดต่างๆ ในระหว่างทารกอยู่ในครรภ์และภายหลังคลอด

(คัดลอกและปรับปรุงจาก http://thalassemia.com/what-is-thal.aspx#gsc.tab=0)



รูปที่ 2 แสดงแผนภูมิของความไม่สมดุลของการสร้างสายโกลบินที่เกิดขึ้นในโรคธาลัสซีเมีย ทั้ง แอลฟาธาลัสซีเมีย และเบต้าธาลัสซีเมีย

ที่สำคัญคือช่วงทารกแรกคลอดจนถึง 1-2 ปีแรก ซึ่งมีความสำคัญที่สูติแพทย์ต้องทำความเข้าใจเพื่อใช้ประกอบการวินิจฉัยสตรีตั้งครรภ์ วินิจฉัยทารกในครรภ์ทั้งก่อนคลอดและหลังคลอด เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 1 ฮีโมโกลบินชนิดที่เป็นชนิดหลักๆในเด็กอายุตั้งแต่ประมาณ 6 เดือนขึ้นไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ คือฮีโมโกลบินเอ (Hb A: adult hemoglobin) ซึ่งประกอบด้วยสายแอลฟา-โกลบิน (a-globin) จับอยู่กับสายเบต้า-โกลบิน (b-globin) อย่างละคู่เป็นลักษณะ tetramer (a_2b_2) การที่มีความบกพร่องของการสร้างสายโกลบินทั้ง 2 ชนิดหลักจะส่งผลให้เกิดโรคธาลัสซีเมีย ดังนั้นจึงแบ่งโรคธาลัสซีเมียได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ตามชนิดของยีนที่พร่องการสร้างสายโกลบินได้แก่ แอลฟา-ธาลัสซีเมีย (a-thalassemia) และ เบต้า-ธาลัสซีเมีย (b-thalassemia)

ส่วนฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy) เกิดจากความผิดปกติของยีนที่มีหน้าที่สังเคราะห์สายโกลบินเช่นเดียวกันกับธาลัสซีเมีย แต่ต่างกันที่จะก่อให้เกิดความผิดปกติที่โครงสร้างของสายโกลบิน ส่งผลให้ฮีโมโกลบินที่ได้มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปเช่นทำให้มีความสามารถในการจับออกซิเจนได้มากขึ้นหรือน้อยลง (abnormal oxygen affinity) เช่น ฮีโมโกลบินตาก (Hb Tak) หรือสลายตัวง่ายไม่คงทน (unstable hemoglobin) ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่าย (hemolysis) เช่น ฮีโมโกลบิน คอนแสตนท์ สปริง (Hb Constant Spring: Hb CS) ยีนที่ก่อให้เกิดฮีโมโกลบินที่มีโครงสร้างผิดปกติบางชนิดจะทำให้การสร้างสายโกลบินนั้นทำได้น้อยลงหรือมีผลเป็นธาลัสซีเมียด้วย เช่น ยีนฮีโมโกลบิน อี (b^E) ซึ่งเกิดจากมิวเตชั่น (mutation) ของยีนเบต้า-โกลบิน ทำให้เมื่อรวมกับยีนเบต้า-ธาลัสซีเมียที่ผิดปกติจะทำให้ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกเป็นแบบธาลัสซีเมียขึ้น (compound heterozygote)[2]

โครงสร้างของฮีโมโกลบิน[2;3]

ฮีโมโกลบินประกอบด้วยสารสีแดงเรียกว่าฮีม (heme) 4 โมเลกุล และ tetramer ของสายคู่ของโกลบินในกลุ่มแอลฟา (a-like globin) และสายคู่ของโกลบินในกลุ่มเบต้า (b-like globin) แอลฟา-โกลบิน และเบต้า-โกลบินเป็น polypeptide ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 141 และ 146 ตัวตามลำดับ ในผู้ใหญ่ฮีโมโกลบินหลักคือ ฮีโมโกลบิน เอ (Hb A: a_2b_2) มีปริมาณมากกว่าร้อยละ 95 และที่พบได้ในปริมาณน้อยโดยมีปริมาณร้อยละ 2-3.5 คือฮีโมโกลบิน เอสอง (Hb A_2: a_2d_2) ส่วน ฮีโมโกลบิน เอฟ (Hb F: a_2g_2) ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินหลักของทารกในครรภ์(Hb F: fetal hemoglobin)จะมีปริมาณลดลงจนเหลือเพียงร้อยละ 0.3-1.2 ในผู้ใหญ่

ฮีโมโกลบิน เอฟ มีคุณสมบัติที่สำคัญคือ ไม่จับกับ 2,3 diphosphoglycerate (2,3 DPG) ทำให้จับกับออกซิเจนได้แน่นกว่าฮีโมโกลบิน เอ ส่งผลให้ทารกในครรภ์ได้รับออกซิเจนซึ่งผ่านมายังรกได้ดีเป็นการดึงออกซิเจนไว้กับเม็ดเลือดแดงของทารก ทำให้ทารกสามารถได้รับออกซิเจนจากการไหลเวียนของเลือดขณะผ่านรกเมื่อเทียบกับเลือดแม่ซึ่งมีฮีโมโกลบิน เอ มากกว่าฮีโมโกลบิน เอฟ

ในช่วง embryo จะมีการสร้าง embryonic hemoglobin 3 ชนิดคือ Hb Gower 1 (z_2e_2), Hb Gower 2 (a_2e_2) และ Hb Portland (z_2g_2) ซึ่งทั้ง 3 ชนิดนี้จะลดการสร้างลงและหยุดการสร้างไปในช่วงเข้าสู่ระยะเป็นทารก(fetus) จึงมีความสำคัญทางคลินิกน้อย

กลุ่มของยีนโกลบิน (globin gene cluster)[2;3]

กลุ่มของยีนโกลบินแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มยีนแอลฟา-โกลบิน (a-globin gene cluster) และกลุ่มยีนเบต้า-โกลบิน (b-globin gene cluster) กลุ่มยีนแอลฟา-โกลบินอยู่ที่ส่วนปลายของแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 16 ตำแหน่ง 16p13.3 ประกอบด้วยยีน 5’-z_2-Y_2z_1-Ya_2-Ya_1-a_2-a_1-q-3’ ตามลำดับ ส่วนกลุ่มยีนเบต้า-โกลบินอยู่ที่แขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 11 ตำแหน่ง 11p15.5 ประกอบด้วยยีน 5’-e-^Gg-^Ag-Yb_1-d-b-3’

แต่เพื่อทำให้เข้าใจได้โดยง่ายโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ข้อมูลเพื่อประโยชน์ทางคลินิกของการดูแลทางด้านสูติกรรม จึงแบ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับธาลัสซีเมียเป็นสองกลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

1. a-globin gene อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ประกอบ

ด้วย a-globin gene 2 ยีน อยู่บนโครโมโซมแต่ละข้าง รวมทั้งหมดเป็น 4 ยีน

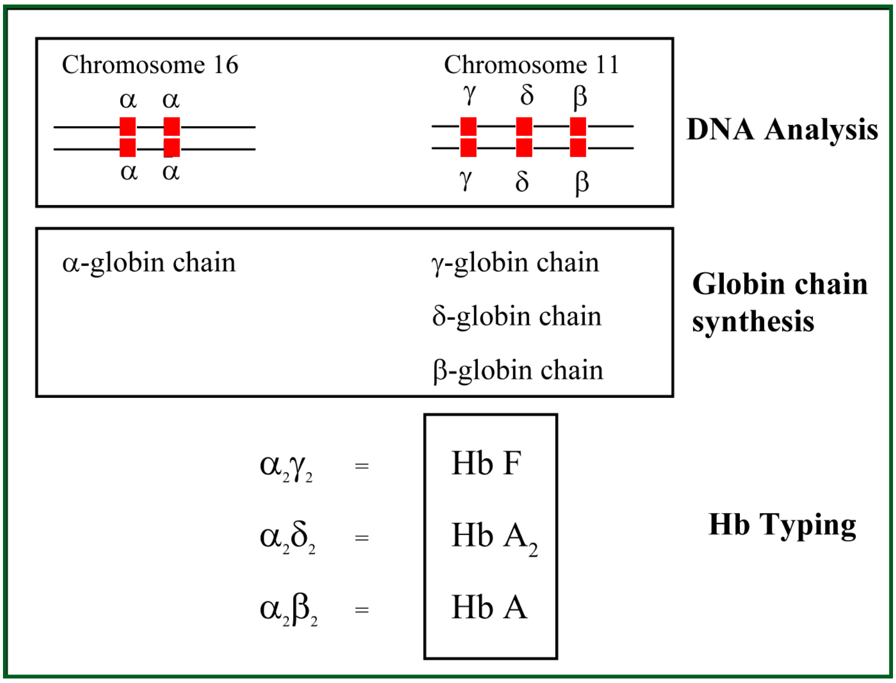
2. b-globin gene cluster อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ประกอบด้วยกลุ่มยีนหลายตัว ได้แก่
   - g-globin gene
   - d-globin gene
   - b-globin gene

ยีนเหล่านี้จะทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนเรียกว่า globin chain ชนิดต่าง ๆ เพื่อนำมาประกอบกันเป็น hemoglobin (Hb) แต่ละชนิด กล่าวคือ

- a-globin chain 2 สาย รวมกับ g-globin chain 2 สาย เป็น Hb F (a_2g_2)
- a-globin chain 2 สาย รวมกับ d-globin chain 2 สาย เป็น Hb A_2 (a_2d_2)
- a-globin chain 2 สาย รวมกับ b-globin chain 2 สาย เป็น Hb A (a_2b_2)

แอลฟา-ธาลัสซีเมีย (a-thalassemia)[3-6]

แอลฟา-ธาลัสซีเมีย เกิดจากความผิดปกติของยีนแอลฟา-โกลบิน ส่วนใหญ่เป็นแบบการขาดหายไปของยีน (gene deletion) ในคนปกติบนโครโมโซม 16 แต่ละข้างมียีนแอลฟา-โกลบินอยู่ 2 ตำแหน่ง(loci) ผู้ที่มียีนแอลฟา-โกลบินขาดหายไป 1 locus (-a/aa) เรียกว่า พาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 2 (a-thalassemia 2 trait) ซึ่งไม่มีอาการซีด ถ้ามียีนขาดหายไป 2 loci (--/aa) เรียกว่า พาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 (a-thalassemia 1 trait) ซึ่งไม่มีอาการซีดเช่นกัน แต่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กกว่าปกติ (MCV < 80 fL ในผู้ใหญ่) ในประเทศไทย พาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ Southeast Asian deletion ($--^{SEA}$) ซึ่งเป็นการขาดหายของยีนแอลฟา-โกลบิน ที่อยู่ติดกันทั้งสองยีน ความยาวประมาณ 17.5



รูปที่ 1 Diagram แสดงการควบคุมสร้าง hemoglobin และเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ที่ระดับต่าง ๆ

kb ตั้งแต่บริเวณ Yz จนถึง 3' hypervariable region และอีกชนิดหนึ่งที่พบน้อยกว่าคือพบประมาณร้อยละ 1 ของพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ทั้งหมดในภาคเหนือ[7] คือ Thai-deletion ($--^{THAI}$) ซึ่งเป็นการขาดหายของยีนที่ครอบคลุมบริเวณกว้างประมาณ 33.45 kb จากเหนือ z-globin gene ไปจนตลอด a-globin gene cluster

ถ้ายีนแอลฟา-โกลบินขาดหายไป 3 loci (--/-a) จะทำให้การสร้างสายแอลฟา-โกลบินทำได้น้อยลง ซึ่งก่อให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างสายแอลฟา-โกลบินและเบต้า-โกลบิน โดยสายเบต้า-โกลบินที่เหลือใช้ (excess) จากความไม่สมดุลกัน จะไม่ได้จับกับสายแอลฟา-โกลบิน(เนื่องจากพร่องในการสร้าง)จะรวมกันเป็น tetramer ของเบต้าโกลบินเรียกชื่อว่า ฮีโมโกลบิน เอช (Hb H, b_4) ซึ่งเป็น unstable hemoglobin แตกตัวง่าย ตกตะกอนในเม็ดเลือดแดง และทำให้เกิดเป็นภาวะ chronic hemolytic anemia ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการซีดเล็กน้อยถึงปานกลาง เหลือง ตับม้ามโตเล็กน้อย และเมื่อมีภาวะ stress เช่นการติดเชื้อ จะเกิดภาวะ acute hemolysis ได้ ลักษณะเม็ดเลือดแดงพบเป็น anisopoikilocytosis, hypochromia และ microcytosis เรียกภาวะนี้ว่า โรคฮีโมโกลบิน เอช (Hb H disease)

มีความผิดปกติของยีนแอลฟา-โกลบินชนิด point mutation ที่พบได้ในประชากรไทยชนิดหนึ่งคือ ฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์ สปริง (Hb Constant Spring) ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสที่ termination codon ($\alpha^{142TAA-CAA}\alpha$/) ของยีนแอลฟา-โกลบิน ทำให้เปลี่ยนแปลงจากการต้องหยุดสร้างสายโกลบิน(stop codon)กลายเป็นสร้างต่อเนื่องทำให้สายโกลบินที่สร้างขึ้นมีขนาดยาวกว่าปกติและไม่คงทน (unstable) ภาวะที่มียีนแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ร่วมกับยีนคอนสแตนท์สปริง (--/$a^{CS}a$) ก่อให้เกิดโรคฮีโมโกลบินเอช-คอนสแตนท์สปริง (Hb H-CS disease) ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการทางคลินิกคล้ายกับโรคฮีโมโกลบิน เอช ที่เกิดจาก gene deletion (--/-a) แต่มักมีความรุนแรงมากกว่า คือเริ่มมีอาการซีดที่อายุน้อยกว่า ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า ตับม้ามโตกว่า เกิด acute hemolysis ได้บ่อยและต้องได้รับการเติมเลือดมากกว่า[8-10]

นอกจากนี้ มี point mutation ที่พบได้ในประชากรไทยอีกชนิดหนึ่ง ที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง termination codon ของยีนแอลฟา-โกลบินเช่นเดียวกัน แต่ต่างลำดับเบสกัน ทำให้เกิดฮีโมโกลบินปากเซ (Hb Pakse; $\alpha^{142TAA-TAT}\alpha$/) ภาวะนี้พบได้น้อยกว่าฮีโมโกลบิน คอนสแตนท์ สปริง ภาวะที่มียีนแอลฟา-ธาลัสซีเมีย-1 ร่วมกับยีนปากเซ (--/ $a^{Pakse}a$) ก่อให้เกิดโรคฮีโมโกลบินเอช-ปากเซ (Hb H-Pakse disease) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการทางคลินิกเหมือนกับผู้ป่วย Hb H-CS disease แยกได้ด้วยการตรวจในระดับยีนเท่านั้น[8-10]

ถ้ายีนแอลฟา-โกลบินขาดหายไปทั้งหมด 4 loci (--/--) ทำให้สร้างสายแอลฟา-โกลบินไม่ได้เลย ผู้ป่วยจะมีอาการซีดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ สายแกมมา-โกลบินที่สร้างมากในระยะทารก (fetus) จะรวมกันเป็น ฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart, g_4) ทารกกลุ่มนี้จะมีอาการซีด หัวใจวาย บวมน้ำ (hydrops) และมักเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือเมื่อแรกคลอด ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ Hb Bart's hydrops fetalis ที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด homozygous SEA-deletion ($--^{SEA}/--^{SEA}$) และส่วนน้อยมากเป็น compound heterozygote ระหว่าง SEA-deletion และ Thai-deletion ($--^{SEA}/--^{THAI}$) ในกรณีที่หญิงตั้งครรภ์ทารกที่เป็นทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะพบว่ามีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมได้บ่อย ได้แก่ ครรภ์เป็นพิษ คลอดก่อนกำหนด ทารกอยู่ในภาวะเครียด(fetal distress) ทารกเสียชีวิตในครรภ์หรือหลังคลอดไม่นาน มารดาตกเลือดก่อนคลอดซึ่งเกิดจากการที่รกมีขนาดใหญ่มากและอาจมาปิดปกคลุมปากมดลูกเกิดภาวะรกเกาะต่ำ หรือตกเลือดหลังคลอดจากการที่มดลูกหดรัดตัวไม่ดีหรือจากพื้นที่ที่รกเกาะเป็นบริเวณกว้างส่งผลให้ตกเลือดมากก็ได้ ดังนั้นในกรณีของกลุ่มโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้ การวินิจฉัยก่อนคลอดนอกจากจะทำให้ทราบผลเพื่อเป็นการวางแผนดูแลการตั้งครรภ์ให้เหมาะสมในแง่ของทารกแล้ว ยังเป็นการช่วยลดความเสี่ยงของมารดาให้ได้รับอันตรายลดลงด้วย

เบต้า-ธาลัสซีเมีย (b-thalassemia)[3-6]

เบต้า-ธาลัสซีเมีย เกิดจากความผิดปกติของยีนที่สร้างสายเบต้า-โกลบินซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ส่วนใหญ่เป็นแบบการเปลี่ยนแปลงของเบส (point mutation) บนโครโมโซม 11 ในคนปกติแต่ละข้างของโครโมโซม 11 จะมียีนเบต้า-โกลบินอยู่ 1 locus ความผิดปกติของยีนถ้ามีผลให้สร้างสายเบต้า-โกลบินไม่ได้เลยเรียกว่า เบต้า-ศูนย์ (b^0) ถ้ายังสร้างได้บ้างเรียกว่า เบต้า-บวก (b^+) ผู้ที่มียีนแบบใดแบบหนึ่งนี้ ร่วมกับยีนเบต้า-โกลบินที่ปกติ (b/b^0 หรือ b/b^+) เรียกว่าเป็นพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย ซึ่งไม่มีอาการซีด แต่มีเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็กกว่าปกติ (MCV < 80 fL ในผู้ใหญ่)

ถ้ามีความผิดปกติของยีนเบต้าทั้ง 2 loci (b^0/b^0, b^0/b^+ หรือ b^+/b^+) จัดเป็นโรคโฮโมซัยกัสเบต้า-ธาลัสซีเมีย (homozygous beta-thalassemia) จะทำให้สร้างสายเบต้า-โกลบินน้อยลงหรือไม่ได้เลย ซึ่งก่อให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างสายแอลฟา-โกลบินและเบต้า-โกลบิน โดยสายแอลฟา-โกลบินที่เหลือใช้ไม่ได้จับกับสายเบต้า-โกลบินจะตกตะกอนในไขกระดูก ทำให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดงแบบไม่มีประสิทธิภาพ (ineffective erythropoiesis) ลักษณะเม็ดเลือดแดงพบเป็น marked anisopoikilocytosis, hypochromia และ microcytosis ในขณะเดียวกันจะมีการกระตุ้นการสร้างสายโกลบินที่คล้ายเบต้า(beta globin cluster) คือสายแกมมา-โกลบิน ซึ่งเป็นกลไกของการทดแทน ทำให้เกิดการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ (Hb F; a_2g_2) มากขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีอาการซีดเรื้อรังจะเกิดการขยายตัวของไขกระดูก (intramedullary hematopoiesis) ทำให้ลักษณะกระดูกและรูปใบหน้าเปลี่ยนแปลง ตับและม้ามโตขึ้น (extramedullary hematopoiesis) เม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติจะถูกจับทำลายโดยม้ามและทำให้เกิดเป็นภาวะ chronic hemolytic anemia ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการซีดตั้งแต่อายุประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปี ซึ่งปกติเป็นช่วงที่เปลี่ยนการสร้างฮีโมโกลบิน เอฟ เป็นฮีโมโกลบิน เอ ผู้ป่วยเหล่านี้มักต้องได้รับการเติมเลือดอย่างสม่ำเสมอ (blood transfusion dependent)

ในประเทศไทยมีธาลัสซีเมียอีกรูปแบบหนึ่งที่พบ

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างของความผิดปกติของยีนเบต้าชนิดเบต้าศูนย์ และ เบต้าบวก ที่จะส่งผลให้มีอาการรุนแรงหรืออาการน้อยมากเมื่อร่วมกับ ฮีโมโกลบินอี(compound heterozygote)

ß thalassemia mutation

ß0 mutation	ß+mutation
codon 41/42 (-CTTT)	Nucleotide -28 (A-G)
codon 17 (A-T)	Nucleotide -87 (C-G)
IVS-1 nt1 (G-T)	Hb E; codon 26(G-A)
3.4 kb deletion	Hb Tak; codon 146 (+AC)
codon 71/72 (+A)	Hb Malay; codon 19(A-G)
codon 30 (G-A)	Hb Dhonburi; cd126(T-G)
codon 27/28(+C)	HPFH
IVS 1 nt5 (G-C)	
codon 95 (+A)	
codon 54-58 (-GTTATGGGCAACCC)	

ได้บ่อยได้แก่ กรณีของ compound heterozygote ระหว่างยีนเบต้า-ธาลัสซีเมีย และ ฮีโมโกลบิน อี (b^0/b^E/หรือ b^+/b^E) ทำให้เกิดเป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (b-thalassemia /hemoglobin E disease) ผู้ป่วยจะมีอาการทางคลินิกแบบ เบต้า-ธาลัสซีเมีย แต่จะมีความรุนแรงมากน้อยต่างกัน ตั้งแต่ blood transfusion dependent จนถึงมีเพียงอาการซีดเล็กน้อย ไม่จำเป็นต้องเติมเลือดเลยก็ได้ ในปัจจุบันมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของลักษณะทางยีนกับลักษณะทางคลินิกของโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (genotype and phenotype interaction) ที่พบว่าความผิดปกติของยีนเบต้า-ธาลัสซีเมียบางชนิดเมื่อร่วมกับฮีโมโกลบิน อีแล้วจะมีอาการไม่รุนแรงหรือมีอาการน้อยมาก ซึ่งสามารถใช้เป็นข้อมูลในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ รวมทั้งการตัดสินใจในการพิจารณาว่าจะตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดหรือไม่ ตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1

ส่วนภาวะโฮโมซัยกัส ฮีโมโกลบิน อี (homozygous Hb E, b^E/b^E) ไม่ถือว่าเป็นโรค ผู้ที่มียีนดังกล่าวมีระดับฮีโมโกลบินต่ำเล็กน้อย ไม่มีตับม้ามโต ตรวจ blood smear พบ target cells ได้

การวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย[11;12]

อาศัยข้อมูลจากประวัติได้แก่ ประวัติ onset และ progression ของอาการซีด อาการเหลือง การได้รับเลือด ปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดอาการซีดมากขึ้น เช่น ไข้ การติดเชื้อ ประวัติตัวเหลืองในระยะแรกคลอด ประวัติโรคเลือดในครอบครัว การตรวจร่างกายพบว่าซีด เหลือง หน้าตาและกระดูกเปลี่ยนแปลงแบบธาลัสซีเมีย เช่น โหนกแก้มสูง ดั้งจมูกแบน ฟันยื่น ตัวเตี้ย ตับและม้ามโต และการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเม็ดเลือดแดงมีลักษณะ anisopoikilocytosis, hypochromia, microcytosis พบ target cells, basophilic stippling, polychromatophilia ระดับ

ตารางที่ 2 *แสดงตัวอย่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการแปลผลเลือดของธาลัสซีเมียประเภทต่าง ๆ ในสายแอลฟา*

ชื่อโรค	ผลทางห้องปฏิบัติการ
■ Hb Bart's hydrops a-thal 1/a-thal 1)	Hb Bart's 80-90%, Hb Portland 10-20% Hb A, Hb F 0%
■ Hb H disease a-thal 1/a-thal 2)	Inclusion body > 50%, Hb H 5-20% Hb Bart's แรกคลอด 20-25%
■ Hb H/ CS disease (a-thal 1/ Hb H-CS)	Inclusion body > 50%, Hb H 5-20% Hb Bart's แรกคลอด 20-25%, Hb CS 2-5%
■ AE Bart's disease (a-thal1/a-thal2/Hb E)	Inclusion body > 0-6%, Hb Bart's 4-6%, Hb E 15%, พบ Hb A, Hb F
■ AE Bart's and CS disease (a-thal 1/ Hb CS/ Hb E)	Inclusion body 1-8%, Hb Bart's 4-6%, Hb CS 1-2%, Hb E 15%, พบ Hb A, Hb F
■ a-thal 1 trait	Inclusion body: few, ระดับ Hb ปกติ Hb Bart's แรกคลอด 5-10%
■ a-thal 2 trait	Inclusion body: few, ระดับ Hb ปกติ Hb Bart's แรกคลอด 0-2%
■ Hb H-CS trait	Hb CS 0.5-1%, Hb Bart's แรกคลอด 0-2%

ตารางที่ 3 *แสดงตัวอย่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการแปลผลเลือดของธาลัสซีเมียประเภทต่างๆ ในสายเบต้า*

ชื่อโรค	ผลทางห้องปฏิบัติการ
■ b^0 -Thal / b^0-Thal	Hb F 98%, Hb A_2 2%, ไม่พบ Hb A
■ b^+ -Thal / b^+-Thal	Hb F 70-95%, พบ Hb A
■ b^0-Thal / Hb E	Hb E 60-70%, Hb F 30-40%, ไม่พบ Hb A
■ b^+-Thal / Hb E	พบ Hb E, Hb F, Hb A
■ b^0, b^+-trait	Hb A_2 3.5-10%
■ Hb E trait	Hb E 25-30%
■ Hb E homozygous	Hb E 80-90% ไม่พบ Hb A

reticulocyte และ indirect bilirubin สูงขึ้นซึ่งบ่งถึงภาวะ hemolysis ในโรคฮีโมโกลบิน เอช เมื่อตรวจ supravital stain จะพบ inclusion bodies ซึ่งเป็น unstable hemoglobin ที่ตกตะกอนในเม็ดเลือดแดงติดสีเป็นจุดๆคล้ายลูกกอล์ฟ ทั้งหมดนี้ ยืนยันการวินิจฉัยและบอกชนิดของธาลัสซีเมียโดยการตรวจปริมาณของฮีโมโกลบินชนิดต่างๆ (Hb analysis) ผู้ป่วย homozygous b^0-thalassemia (b^0/b^0) ไม่สามารถสร้าง Hb A ได้และพบ Hb F มากขึ้น เมื่อตรวจ Hb typing จะพบเป็นชนิด FA_2 ผู้ป่วย b-thalassemia/Hb E (b^0/b^E) จะพบ Hb typing เป็นชนิด EF โดยมีปริมาณ Hb E ร้อยละ 40-60 และผู้ป่วย Hb H disease (--/-a) จะให้ลักษณะ Hb typing เป็นชนิด AH Bart's มีตัวอย่างของชนิดของโรคและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงในตารางที่ 2 และตารางที่ 3

การวินิจฉัยพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมียทำได้โดยตรวจ Hb analysis พบเป็น A_2A และปริมาณ Hb A_2 อยู่ระหว่างร้อยละ 3.5-10 พาหะของยีนฮีโมโกลบิน อี (Hb E trait) มีปริมาณ Hb E อยู่ระหว่างร้อยละ 10-35 ส่วนการวินิจฉัยพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมียเนื่องจากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Hb typing ที่จำเพาะ จึงต้องอาศัยการตรวจในระดับยีนเพื่อการวินิจฉัยที่แน่นอนเสมอ ในปัจจุบันการตรวจหาพาหะของยีนแอลฟา-ธาลัสซีเมีย มีแพร่หลายเฉพาะแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 ชนิด Southeast Asian (SEA type a-gene deletion) และ Thai deletion ซึ่งโดยทั่วไปตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) การตรวจเพื่อวินิจฉัยแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 2 ส่วนใหญ่ตรวจเฉพาะในห้องปฏิบัติการวิจัยเท่านั้น มีรายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 4

การรักษาโรคธาลัสซีเมีย[13-15]

การรักษาหลักของโรคธาลัสซีเมียประกอบด้วยการให้เลือด การให้ยาขับธาตุเหล็ก การให้คำแนะนำในการปฏิบัติตน การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม และการรักษาอื่นๆ เช่นการตัดม้าม การปลูกถ่ายไขกระดูก การรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งแนวทางในการให้เลือดและการรักษาต่างๆ จะพิจารณาจากความรุนแรงของอาการทางคลินิก

ธาลัสซีเมียแบ่งตามความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ โดยพิจารณาจาก ระดับของฮีโมโกลบิน อายุที่เริ่มแสดงอาการ ชนิดของธาลัสซีเมีย ขนาดของตับและม้าม เพื่อเป็นแนวทางในการให้การรักษา ดังนี้

1. **Thalassemia major** ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการซีดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 1 ปี ตับและม้ามโตมาก มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและมีการเจริญเติบโตช้า ผู้ป่วยมักมีระดับฮีโมโกลบินต่ำถึง 3-5 กรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มผู้ป่วยที่มักจัดเป็น

thalassemia major ได้แก่ ผู้ป่วยโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี บางราย และผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช ในบางรายซึ่งพบน้อย กลุ่มนี้ให้การรักษาโดยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับของฮีโมโกลบินก่อนเติมเลือด (pre-transfusion hemoglobin) ประมาณ 9.0-10.5 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเป็นระดับที่สามารถ suppress ineffective erythropoiesis โดยให้เลือดปริมาณ 15 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อครั้ง ทุกๆ 3-5 สัปดาห์ และให้ยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ ให้ folic acid เสริม พิจารณาตัดม้ามในผู้ป่วยบางราย เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆในระยะยาว และให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว

2. **Thalassemia intermedia** ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการซีดเมื่ออายุมากขึ้นหลัง 2-3 ปี ตับและม้ามโต และอาจมีการเจริญเติบโตช้า ผู้ป่วยมักมีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 6-8 กรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มผู้ป่วยที่มักจัดเป็น Thalassemia intermedia ได้แก่ ผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโม-โกลบินอี บางราย และผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช ส่วนใหญ่ กลุ่มนี้ให้การรักษาโดยการให้เลือดเมื่อจำเป็น ให้ folic acid และให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว
3. **Thalassemia minor or trait** คือกลุ่มผู้ที่มียีนแฝงธาลัสซีเมียโดยไม่มีอาการ แต่สามารถถ่ายทอดยีนนั้นไปให้บุตรหลานได้ กลุ่มนี้ไม่มีความผิดปกติทางคลินิก และมีความเข้มข้นของเลือดอยู่ในระดับปกติ ไม่จำเป็นต้องได้เลือดหรือ folic acid แต่แพทย์ควรอธิบายเกี่ยวกับการเป็นพาหะและให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุกรรม

การเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว

ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของผู้ป่วยธาลัสซีเมียเกิดจากการที่ธาตุเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หัวใจ ตับ และต่อมไร้ท่อต่างๆ ภาวะแทรกซ้อนด้านหัวใจเกิดจากการสะสมของเหล็กในกล้ามเนื้อหัวใจ (myofibers) ทำให้เกิด myofibrillar fragmentation และ จำนวน mitochondria ต่อ myocyte ลดลง อาการทางหัวใจประกอบด้วย palpitation, syncope, decreased exercise tolerance และหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้พบ arrhythmia ร่วมด้วยได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางต่อมไร้ท่อที่สำคัญคือ hypopituitarism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes mellitus ทั้งหมดนี้ป้องกันหรือชะลอให้เกิดขึ้นช้าลงโดยการให้ยาขับธาตุเหล็กให้สม่ำเสมอและตรวจวัดระดับธาตุเหล็กในร่างกายและปรับยาให้เหมาะสม

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (Genetic counseling)

ก่อนให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่ผู้ที่เป็นพาหะหรือเป็นโรค ต้องทราบการวินิจฉัยที่แน่นอนจากประวัติ การตรวจร่างกายอย่างละเอียด และการตรวจเลือดดังที่ได้กล่าวมา โรคธาลัสซีเมียถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ดังนั้น ผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียเมื่อแต่งงานกับพาหะของโรคกลุ่มเดียวกัน จะมีโอกาสมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมีย 1 ใน 4 ของการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง และถ้าผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียแต่งงานกับผู้ที่เป็นพาหะของโรคกลุ่มเดียวกัน จะมีโอกาสที่มีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียมากขึ้น เช่น ถ้ามารดาได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (b^0/b^E) และบิดาเป็นพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย (b/b^0) จะมีโอกาสให้บุตรที่เป็นโฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย (b^0/b^0) โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (b^0/b^E) พาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย (b/b^0) และพาหะของฮีโมโกลบิน อี (b/b^E) อย่างละ 1 ใน 4 ของการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง ศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 14

ในประเทศไทย ความชุกของพาหะธาลัสซีเมียชนิดต่าง ๆ จะแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคของประเทศ ในภาคเหนือโดยประมาณแล้วในจำนวนทารกคลอดทุก ๆ 1,000 ราย จะมีทารกที่เป็นโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ 1 ราย Hb Bart's hydrops fetalis 2 ราย และ โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี 3 ราย และเนื่องจากผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (thalassemia major) จะต้องได้รับการรักษาโดยการเติมเลือดและขับธาตุเหล็กอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต มีผลต่อทั้งทางร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย ดังนั้น จึงได้มีโครงการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรสเพื่อหาคู่สมรสเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง

และการวินิจฉัยก่อนคลอดขึ้น โดยมีการให้ความรู้เกี่ยวกับโรค เกี่ยวกับการเป็นพาหะแก่หญิงตั้งครรภ์และคู่สมรสและเมื่อสมัครใจจึงตรวจคัดกรองหาพาหะของธาลัสซีเมียสามชนิดคือ พาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1 พาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย และพาหะของฮีโมโกลบิน อี ซึ่งถ้าคู่สามีและภรรยาเป็นพาหะของธาลัสซีเมียในกลุ่มเดียวกันจะมีความเสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงดังกล่าว จะได้แนะนำให้ตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ว่าเป็นโรคหรือไม่ เพื่อให้ทางเลือกแก่ครอบครัวนั้นต่อไป[16]

การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิด (Bone marrow or stem cell transplantation)[17-20]

Thomas และคณะได้รายงานการปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดเป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2525[17] Lucarelli ได้รายงานว่า ความสำเร็จของการปลูกถ่ายไขกระดูกขึ้นอยู่กับ risk factors ของผู้ป่วย 3 ประการคือ adequacy of iron chelation, presence of liver fibrosis และ hepatomegaly การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยที่ยังไม่มีผลแทรกซ้อนจากภาวะเหล็กเกิน(iron overload) จะให้ผลที่ดีกว่ากลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนแล้ว

แม้ว่าผลการรักษาโดยรวมจะดี ผู้ป่วยหายขาดจากโรค แต่เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้จากภาวะแทรกซ้อนของการรักษา เช่นการติดเชื้อ หรือเลือดออก ดังนั้น จึงควรคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดที่มีอาการรุนแรง ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดและยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอและไม่มีภาวะแทรกซ้อนจาก iron overload ดังกล่าว

เซลล์ต้นกำเนิดได้จากแหล่งที่มาดังนี้

1. **HLA-matched sibling donors:** โดยการตรวจ HLA typing (human leukocyte antigen) ของพี่หรือน้องร่วมบิดามารดาของผู้ป่วย โอกาสที่จะเข้ากันได้มี 1 ใน 4 ในปัจจุบันมีการใช้วิธีนี้มากที่สุด
2. **Match-unrelated donors:** เนื่องจากผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียอาจไม่มีพี่น้องที่สามารถบริจาคให้ได้ จึงได้มีการตรวจหาผู้บริจาคที่ลงทะเบียนไว้กับ stem cell registry ที่มีชนิดของ HLA ตรงกันกับผู้ป่วย
3. **Cord blood stem cells:** ใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่แยกจากเลือดจากสายสะดือที่มีชนิดของ HLA ตรงกันกับผู้ป่วย

ในประเทศไทยได้เริ่มมีการปลูกถ่ายไขกระดูกให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียตั้งแต่ปี พ.ศ. 2531 ที่โรงพยาบาลศิริราช ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย สุวัตถี ได้รายงานผู้ป่วยเด็กโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ และเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี จำนวน 35 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในช่วงเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 79.4 หายขาดจากโรค[19] ต่อมาศาสตราจารย์นายแพทย์สุรเดช หงส์อิง ได้รายงานผู้ป่วยเด็กโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย จำนวน 49 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดทั้งจากพี่น้องและผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติที่มีชนิดของ HLA ตรงกันพบว่าได้ผลดี[20]

การตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

เนื่องจากในประเทศไทยและในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้นี้ มีความชุกของโรคธาลัสซีเมียอยู่มาก ทำให้มีโอกาสที่จะพบผู้ป่วยเหล่านี้ตั้งครรภ์ได้ ในอดีตเนื่องจากกระบวนการและเทคโนโลยีการรักษายังพัฒนาได้น้อย ส่งผลให้กลุ่มผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (thalassemia major) มีโอกาสตั้งครรภ์น้อยมากด้วยปัจจัยของภาวะแทรกซ้อนของทางระบบต่อมไร้ท่อหรือฮอร์โมน แต่ในปัจจุบันถ้าผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างเต็มที่ตั้งแต่เด็ก อาจส่งผลให้หน้าที่ของระบบสืบพันธุ์ของผู้ป่วยไม่เสียหายและมีโอกาสตั้งครรภ์ได้ ส่วนกลุ่มอื่นๆที่พบว่ามีการตั้งครรภ์ได้ไม่แตกต่างจากคนทั่วไปมากนักได้แก่ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบิน เอช และ ผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ ฮีโมโกลบิน อี ซึ่งพบได้มากตามลำดับ สำหรับกลุ่มที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย การตั้งครรภ์จะไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป แต่ที่ต้องให้ความสนใจกลุ่มนี้ด้วยเนื่องจากจะมีโอกาสถ่ายทอดพันธุกรรมไปยังรุ่นลูกให้เป็นโรคได้ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียที่พบได้มากที่สุดจะเป็นกลุ่มโรค ฮีโมโกลบิน เอช และ

รองลงมาได้แก่ผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ส่วนที่เหลืออีกเล็กน้อยจะเป็นกลุ่มโรค AE Bart's ศึกษารายละเอียดในเรื่องนี้ได้ในบทที่ 2

การวินิจฉัยก่อนคลอด

ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วว่าโรคธาลัสซีเมีย เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ทารกที่ถูกกำหนดให้เป็นโรคตั้งแต่อยู่ในครรภ์ จึงสามารถที่จะตรวจวินิจฉัยได้ก่อนคลอด ซึ่งเทคนิคต่างๆของการวินิจฉัยก่อนคลอดที่เกี่ยวข้องกับโรคธาลัสซีเมีย จะได้กล่าวต่อไปในบทต่างๆของหนังสือเล่มนี้อย่างไรก็ตาม ขอสรุปในเบื้องต้นให้เห็นในภาพรวมของการวินิจฉัยก่อนคลอด และสรุปเป็นภาพรวมของเทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ อายุครรภ์ที่เหมาะสม และอัตราการแท้งหลังการทำหัตถการในตารางที่ 4 และ 5

เทคนิคทางสูติศาสตร์ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

1. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) เป็นการตรวจตั้งแต่ระยะก่อนการฝังตัวของทารก ซึ่งต้องอาศัยเทคโนโลยีการทำเด็กหลอดแก้วเพื่อให้ได้ตัวอ่อน แล้วทำการ biopsy เซลล์จากตัวอ่อนเพื่อนำมาตรวจวินิจฉัย จากนั้นจึงนำตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรคย้ายเข้าสู่โพรงมดลูกเพื่อให้มีการฝังตัวและตั้งครรภ์ต่อไป
2. Chorionic villi sampling (CVS) เป็นการตัดชิ้นเนื้อรก เพื่อนำเซลล์ของรกซึ่งมีสารพันธุกรรมเหมือนทารกในครรภ์มาตรวจวินิจฉัย
3. Amniocentesis เป็นการเจาะน้ำคร่ำ เพื่อนำเซลล์ทารกที่อยู่ในน้ำคร่ำมาตรวจวินิจฉัย
4. Cordocentesis เป็นการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ ซึ่งจะประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงที่สามารถนำมาตรวจหา Hb typing และ เม็ด

ตารางที่ 4 *แสดง เทคนิคทางสูติศาสตร์ อายุครรภ์ที่เลือกทำ โอกาสการแท้งตามหลังการทำหัตถการ และเทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่เลือกใช้*

	เทคนิคทางสูติศาสตร์	อายุครรภ์ที่ทำ	โอกาสแท้ง	เทคนิคทางห้องปฏิบัติการ
1.	PGD	ก่อนการฝังตัว	-	DNA analysis
2.	CVS	9-12 สัปดาห์	3-5%	DNA analysis
3.	Amniocentesis	16-18 สัปดาห์	0.5%	DNA analysis
4.	Cordocentesis	18-22 สัปดาห์	1.5-3 %	Hb Typing (HPLC) หรือ DNA analysis
5.	Ultrasound (เฉพาะรายที่ทารกเสี่ยงต่อ Hb Bart's)	ตรวจติดตามทุก 2-4 สัปดาห์ ตั้งแต่อายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์ขึ้นไป	-	-
6.	Free fetal DNA in maternal plasma	ได้ทุกอายุครรภ์ ส่วนมากแนะนำตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป	-	DNA Analysis / Molecular genetic technique

ตารางที่ 5 *แสดง ข้อดี ข้อจำกัด และข้อควรระวังในแต่ละเทคนิคของการวินิจฉัยก่อนคลอดของทารกที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคธาลัสซีเมีย*

เทคนิค	ข้อดี	ข้อจำกัด/ข้อควรระวัง
1. PGD	ตรวจพบได้ตั้งแต่ก่อนตั้ง ครรภ์จึงช่วยให้หลีกเลี่ยงการทำแท้งได้ มีประโยชน์ในคู่สมรสที่มีบุตรยากที่เป็นคู่เสี่ยง หรือมีประวัติตั้งครรภ์ทารกโรคธาลัสซีเมียหลายครั้ง	ค่าใช้จ่ายสูงและต้องการความชำนาญสูงร่วมกับความพร้อมของห้องปฏิบัติการ
2. CVS	ทำได้เร็วตั้งแต่ไตรมาสแรก หากพบทารกเป็นโรคและต้องยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า	อาจมีการปนเปื้อนเซลล์ของมารดา(maternal cell contamination) ในชิ้นเนื้อรกทำให้แปลผลคลาดเคลื่อนได้
3. Amniocentesis	อัตราการแท้งต่ำกว่าวิธีอื่น ๆ ทำได้ไม่ยาก	ต้องรออายุครรภ์ประมาณ 16-18 สัปดาห์จึงสามารถทำได้ ซึ่งเป็นช่วงที่เริ่มรู้สึกลูกดิ้นแล้วอาจมีผลด้านจิตใจมากขึ้น
4. Cordocentesis	สามารถวิเคราะห์ส่วนประกอบของเลือดทารกได้โดยตรง มีประโยชน์ในกรณีที่การตรวจวิเคราะห์ทาง DNA ให้ผลไม่ชัดเจน เช่น กรณีที่พ่อหรือแม่เป็น rare mutation ซึ่งไม่สามารถตรวจพบด้วยเทคนิคที่มีอยู่ การตรวจ Hb typing ได้ผลเร็ว สามารถทำได้ในรายที่อายุครรภ์มาก แต่มาฝากครรภ์ช้า ค่าใช้จ่ายในการตรวจ Hb typing ถูกกว่าการตรวจ DNA analysis	1. อาจมีการปนเปื้อนของเลือดของมารดา(maternal blood contamination) ทำให้แปลผลคลาดเคลื่อนได้ แต่ก็มีวิธีในการแยกได้ 2. เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ปริมาณ Hb A จะสูงขึ้น โดยในทารกแรกคลอดจะมีปริมาณ Hb A 15-40%[21] จึงควรระวังในการแปลผล Hb typing ที่อายุครรภ์ที่ต่างไป 3. Hb E จะถูกชะล้างออกมาพร้อมกับ Hb A_2 (แยกกันไม่ได้) แต่เนื่องจากขณะอยู่ในครรภ์ทารกยังไม่มีการสร้าง Hb A_2 ดังนั้น Hb A_2 ที่เห็นแท้จริงแล้วเป็น Hb E(ในการแปลผล)
5. Ultrasound (เฉพาะรายที่ทารกเสี่ยงต่อ Hb Bart's)	เป็นเทคนิคที่ไม่รุกล้ำร่างกาย (non-invasive) ทำให้ไม่เสี่ยงต่อการแท้งบุตร	ภาวะบวมน้ำอาจปรากฏตอนอายุครรภ์ที่มาก อาจเพิ่มภาวะแทรกซ้อนในมารดา เช่น ครรภ์เป็นพิษ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการยุติการตั้งครรภ์ และมีผลต่อสภาพจิตใจของมารดากรณีที่ต้องยุติการตั้งครรภ์ตอนอายุครรภ์มากแล้ว
6. Fetal cell free DNA in maternal plasma	สามารถหลีกเลี่ยงการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีต่างๆ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการแท้งได้[22-25]	ต้องอาศัยเทคนิคขั้นสูงทางห้องปฏิบัติการจึงทำได้เฉพาะในบางสถาบัน รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่สูง

เลือดขาวที่สามารถนำมาสกัด DNA เพื่อตรวจหา mutation โดยการทำ DNA analysis ได้

5. Ultrasound สามารถใช้ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อค้นหาลักษณะของ hydrops fetalis (Hb Bart's) ได้ แต่ไม่สามารถใช้ตรวจทารกที่เป็นโรค homozygous b-thalassemia และ b-thalassemia/Hb E ได้
6. Fetal cell free DNA in maternal plasma เป็นการตรวจวิเคราะห์ free DNA ของทารกในครรภ์ที่ลอยปะปนอยู่ในกระแสเลือดของมารดา เพื่อคัดกรองเบื้องต้นว่าทารกได้รับ mutation ที่ถ่ายทอดมาจากพ่อหรือไม่ โดยทำในกรณีพ่อและแม่เป็นพาหะที่มี mutation ต่างชนิดกัน

เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

1. การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน (DNA Analysis) โดย molecular techniques ต่าง ๆ เช่น Polymerase chain reaction (PCR), Dot-blot hybridization, Reverse dot-blot hybridization, Amplification Refractory Mutation System (ARMS), DNA sequencing เป็นต้น
2. การตรวจปริมาณการสังเคราะห์สายโกลบิน (globin chain synthesis) เพื่อดูว่ามีการสังเคราะห์ globin chain ชนิดต่าง ๆ ในสัดส่วนที่ผิดปกติไปหรือไม่ ในปัจจุบันเทคนิคนี้ไม่ค่อยเป็นที่นิยมเนื่องจากมีความยุ่งยาก
3. การตรวจวิเคราะห์ปริมาณการสร้างของฮีโมโกลบินชนิดต่าง ๆ (hemoglobin typing) ซึ่งมีเทคนิคต่าง ๆ กัน เช่น HPLC, hemoglobin electrophoresis, Isoelectric focusing (IEF) เป็นต้น

กล่าวโดยสรุป ในการจะเลือกการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดของทารกในครรภ์ด้วยวิธีใด จำเป็นจะต้องคำนึงถึงปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น

- อายุครรภ์
- เศรษฐานะของผู้ป่วย
- ความพร้อมของห้องปฏิบัติการที่จะส่งตัวอย่างไปตรวจ
- ความชำนาญของสูติแพทย์

ใครควรได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

การตั้งครรภ์ที่จัดว่าเป็นคู่เสี่ยงควรได้รับคำปรึกษาแนะนำ และให้ทางเลือกสำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอด

คู่เสี่ยงซึ่งหมายถึงคู่สามีภรรยาที่มีโอกาสตั้งครรภ์ที่ทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงคือ โรคฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's) โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียเมเจอร์ (b-thalassemia major) และโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (beta-thal/Hb E)

คู่สามีภรรยาที่ได้รับการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยพาหะแล้วจัดว่าเป็นคู่เสี่ยงมีดังนี้

- PCR ให้ผลบวกทั้งคู่ เสี่ยงต่อ Hb Bart's
- Hb A_2 สูงทั้งคู่ เสี่ยงต่อ b-thalassemia major
- Hb A_2 สูง และอีกฝ่ายมี Hb E เสี่ยงต่อ b-thal/Hb E

คู่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นโรค b-thalassemia major และ b-thal / Hb E

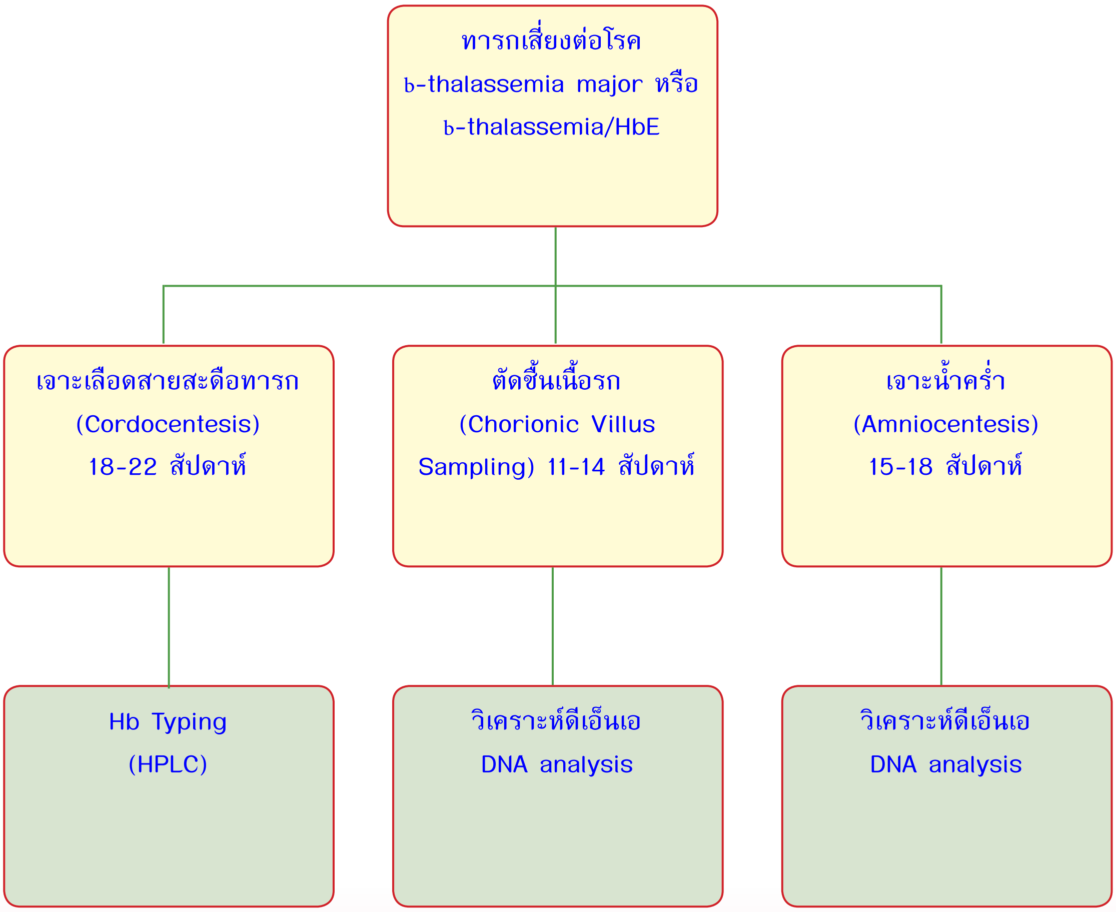
ทางเลือกหลัก

- **เจาะเลือดสายสะดือ** (cordocentesis) ที่อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ เพื่อตรวจแยกฮีโมโกลบินเป็นแนวทางเลือกหลักในการควบคุมโรคธาลัสซีเมียในวงกว้าง โดยเฉพาะที่ปฏิบัติอยู่ในประเทศไทยขณะนี้ มีข้อดีเด่นชัดที่มีความสะดวกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการมากกว่าการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ ซึ่งสถานให้บริการส่วนใหญ่ไม่มีความพร้อมในการวินิจฉัยด้วยการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ ซึ่งเทคนิคในการตรวจยุ่งยาก ต้องทราบมิวเตชั่นของคู่สมรส อุปกรณ์การตรวจราคาแพง ต้องการบุคลากรที่ฝึกฝนจนเชี่ยวชาญ อีกทั้งสตรีตั้งครรภ์จำนวนมากกว่าจะทราบว่าเป็นคู่เสี่ยงสำหรับโรครุนแรงชนิดใดนั้น ปรากฏว่าอายุครรภ์ค่อนข้างมากแล้ว จากประสบการณ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งมีความพร้อมครบวงจรที่สามารถให้บริการด้านการวิเคราะห์

ดีเอ็นเอได้ แต่สถิติการทำวินิจฉัยก่อนคลอดโดยการเจาะสายสะดือด้วยข้อบ่งชี้นี้ยังคงมีมากกว่าหัตถการอื่น ๆ ทั้งที่มีข้อเสียสำคัญคืออายุครรภ์ที่ทำมากกว่าวิธีตัดชิ้นเนื้อรก หรือเจาะน้ำคร่ำ และเป็นหัตถการที่ยากกว่า การเจาะเลือดสายสะดือทารกจะทำเฉพาะในโรงพยาบาลศูนย์ที่มีความพร้อม และรับส่งตัวคู่เสี่ยงมาจากโรงพยาบาลชุมชนที่ทำหน้าที่การคัดกรองมาแล้ว

ทางเลือกรอง

- **ตัดชิ้นเนื้อรก** (chorionic villous sampling) ที่อายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ เพื่อวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เป็นทางเลือกที่ดีมากวิธีหนึ่งเนื่องจากตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย แต่มีขีดจำกัดอย่างมากในการให้บริการในวงกว้าง ด้วยเหตุผลดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงเป็นทางเลือกที่มีพร้อมเฉพาะในโรงเรียนแพทย์บางแห่งเท่านั้น ในอนาคตอันใกล้นี้ การตัดชิ้นเนื้อรกตรวจจะมีบทบาทมากขึ้น เช่น สถิติในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เพิ่มจากจำนวนปีละ 20 รายในปี 2546 เป็นปีละกว่า 100 รายในปี 2557 เป็นต้น
- **เจาะน้ำคร่ำ** (amniocentesis) ที่อายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ เพื่อวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เป็นทางเลือกที่ถือว่าเป็นหัตถการที่ invasive น้อยที่สุด แต่มีความยุ่งยากในการตรวจดีเอ็นเอสำหรับการวินิจฉัยธาลัสซีเมีย ซึ่งมีมิวเตชั่นหลากหลายมาก และมีปัญหาการปนเปื้อนเซลล์มารดาได้บ่อย กล่าวโดยรวมในประเทศไทยถือว่ามีความพร้อมในกรณีนี้น้อยกว่าการเจาะเลือดสายสะดือ แต่มีการศึกษาวิจัยต่าง ๆ มากขึ้น[26-30]



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับทารกที่มีความเสี่ยงต่อโรค β-thalassemia major หรือ β-thalassemia/HbE

คู่เสี่ยงต่อการมีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

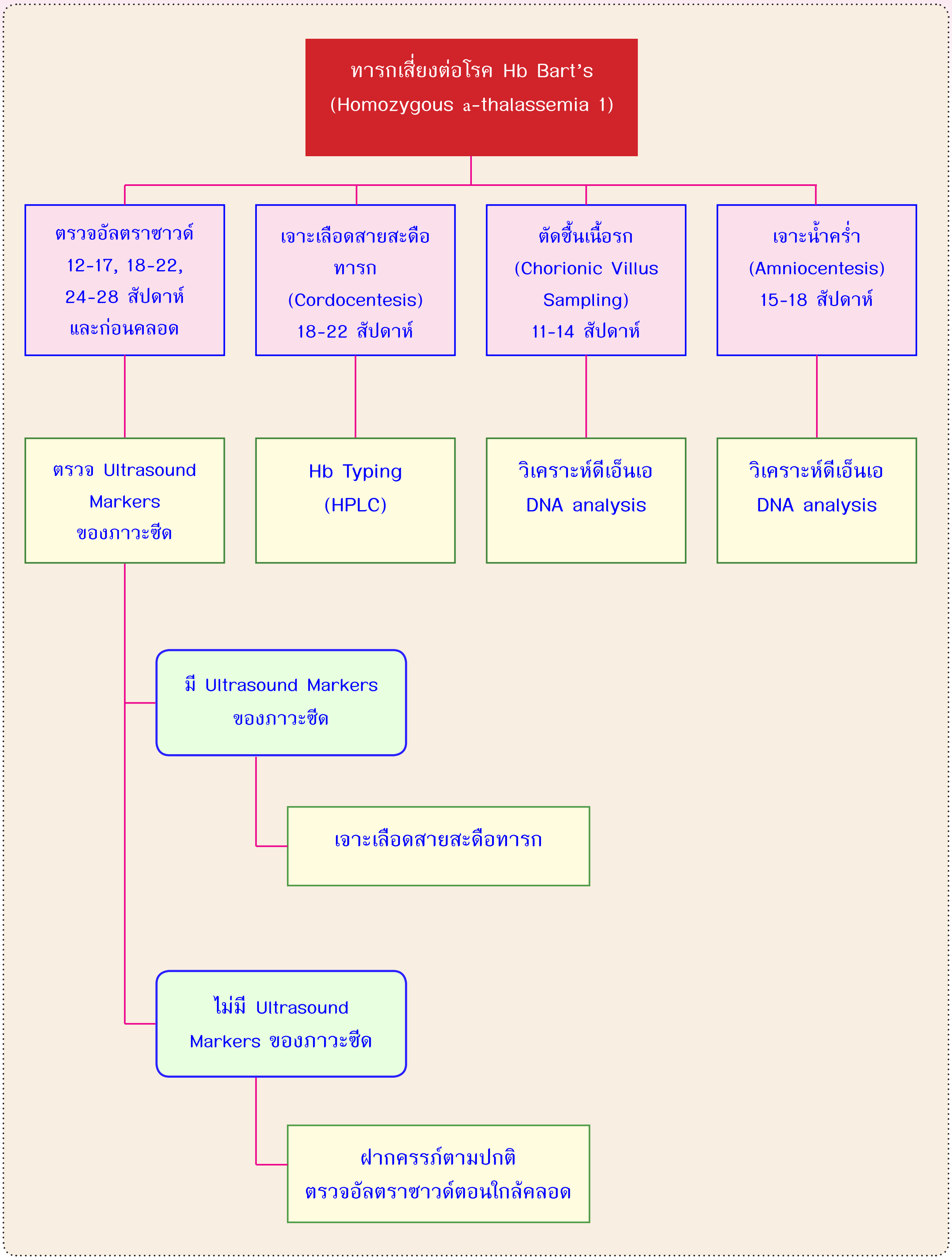
ทางเลือกหลัก

- **ตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะ** อย่างน้อย 3 ครั้ง (18-20 สัปดาห์ 24-28 สัปดาห์ และก่อนคลอด) จากการศึกษาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่[31] และการศึกษาในต่างประเทศโดยเฉพาะฮ่องกง[32] สนับสนุนว่าโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีมาร์คเกอร์ทางอัลตราซาวด์ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก และเกือบทั้งหมดแสดงมาร์คเกอร์ดังกล่าวแล้วขณะกึ่งการตั้งครรภ์ทั้งที่ยังไม่มีภาวะบวมน้ำก็ตาม จากการตรวจติดตามทารกฮีโมโกล-บินบาร์ทจำนวน 100 ราย ในกว่า 488 รายของทารกของครรภ์เสี่ยง พบว่าเกือบทั้งหมดมีการแสดงมาร์คเกอร์ให้สงสัย (highly suspect) ก่อน 22 สัปดาห์[33] และยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตัดชิ้นเนื้อรก หรือเจาะเลือดสายสะดือต่อไป ซึ่งวิธีการนี้ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงหัตถการที่ invasive ไปได้กว่าร้อยละ 70 จากประสบการณ์ติดตามทารกของมารดาที่เป็นครรภ์เสี่ยง จากประสบการณ์กว่า 20 ปีของทีมงานผู้เขียนสนับสนุนให้ตรวจอัลตราซาวด์เป็นทางเลือกหลักสำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอด และถือเป็นการคัดกรองไปทำหัตถการเพื่อวินิจฉัย แนะนำว่าควรตรวจอัลตราซาวด์ 1 ครั้งของครรภ์ระยะแรก (12-17 สัปดาห์) ซึ่งถือเป็นทางเลือก (option) สำหรับผู้มาฝากครรภ์เร็ว ตรวจ 1 ครั้งขณะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-22 สัปดาห์) และ 1 ครั้งขณะ 24-28 สัปดาห์ ในประสบการณ์ที่ผ่านมาแม้ว่าไม่มีรายใดเลยที่พลาดการวินิจฉัยก่อน 24 สัปดาห์ แต่ในทางปฏิบัติวงกว้างขอแนะนำให้ตรวจก่อนหรือใกล้ระยะคลอด 1 ครั้ง ให้แน่ใจว่าไม่มีภาวะทารกบวมน้ำ การตรวจช่วง 12-17 สัปดาห์นั้นถือเป็นทางเลือกแต่มีประโยชน์มาก เนื่องจากในมือผู้มีประสบการณ์พบว่าทารกส่วนใหญ่แสดงมาร์คเกอร์แล้วในช่วงนี้ แต่การตรวจจะยากสำหรับผู้ที่ไม่คุ้นเคย

ทางเลือกรอง

หัตถการที่ invasive สำหรับการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นอาจเลือกทำเป็นลำดับแรกในรายที่ต้องการทราบผลเร็ว และไม่ต้องการรออย่างวิตกกังวลด้วยวิธีการตรวจอัลตราซาวด์ซ้ำๆดังที่กล่าวมาข้างต้น หัตถการ invasive ที่สำคัญมีสามประการดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นคือ

- เจาะเลือดสายสะดือ (cordocentesis) ที่อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ เพื่อตรวจแยกฮีโม-โกลบิน
- ตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villous sampling) ที่อายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ เพื่อวิเคราะห์ดีเอ็นเอโดยอาศัยการตรวจ PCR หายีน SEA type (- -SEA / - - SEA) หรือ THAI deletion
- เจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ที่อายุครรภ์ 15-18 สัปดาห์ เพื่อวิเคราะห์ดีเอ็นเอเช่นเดียวกับการตัดชิ้นเนื้อรก แต่มีขีดจำกัดในทางปฏิบัติมากที่สุดวิธีหนึ่ง



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับทารกที่มีความเสี่ยงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

เอกสารอ้างอิง

1) Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro RC. Major hematologic diseases in the developing world- new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001;479-98.

2) Bunn H. Human hemoglobins: Sickle hemoglobin and other mutants. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, editors. The molecular basis of blood diseases. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. p. 227-74.

3) Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The thalassemias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsber D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1015-106.

4) Higgs D, Thein SL, Wood WG. Human haemoglobin. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 65-120.

5) Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998;11(1):127-46.

6) Higgs D, Thein SL, Wood WG. The pathophysiology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 192-236.

7) ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี, เนรัฐชลา สุวรรณคนธ์, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, รัตน์ติกา แซ่ตั้ง, จินตนา ยาโนละ. Alpha-thalassemia 1 ชนิด Thai (33.450 kb deletion). การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 28 สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มกราคม 2547 [บทคัดย่อ].

8) Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;26-34.

9) Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease. Ann Hematol 2009;88(12):1185-92.

10) Charoenkwan P, Taweephon R, Sae-Tung R, Thanarattanakorn P, Sanguansermsri T. Molecular and clinical features of Hb H disease in northern Thailand. Hemoglobin 2005;29(2):133-40.

11) Dumars KW, Boehm C, Eckman JR, Giardina PJ, Lane PA, Shafer FE. Practical guide to the diagnosis of thalassemia. Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). Am J Med Genet 1996;62(1):29-37.

12) กิตติ ต่อจรัส, วิชัย เหล่าสมบัติ, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี, นภดล สิริธราธรัตนกุล, ปราณี สุจริตจันทร์, วลัยลักษณ์ ธรรมอรีย์, et al. Thalassemia. In: ธานินทร์ อินทรกำธรชัย, editor. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย.กรุงเทพฯ: บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2543. p. 27-38.

13) Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidellines for the clinical management of thalassaemia 2nd edition revised. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.

14) Old JM, Olivieri NF, Thein SL. Diagnosis and management of thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 630-85.

15) Olivieri NF, Weatherall DJ. Thalassaemias. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. Pediatric hematology. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell publishing; 2006. p. 281-301.

16) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. Prenat Diagn 2000;20(3):229-34.

17) Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De SP, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. Lancet 1982;2(8292):227-9.

18) Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. Curr Opin Pediatr 2003;15(1):24-31.

19) Suvatte V, Tanphaichitr VS, Visuthisakchai S, Mahasandana C, Veerakul G, Chongkolwatana V, et al. Bone marrow, peripheral blood and cord blood stem cell transplantation in children: ten years' experience at Siriraj Hospital. Int J Hematol 1998;68(4):411-9.

20) Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Kitpoka P, Udomsubpayakul U, et al. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12(6):683-7.

21) วิชัย เหล่าสมบัติ. ธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ: โอ เอส พริ้นติ้ง เฮาส์; 2541.

22) Chen P, Li MJ, Li MQ, Li SQ, Zhou LY, Lin WX. [Prenatal gene diagnosis of paternally inherited alpha-thalassemia by detecting fetal DNA in maternal plasma]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007;87(22):1540-4.

23) Chiu RW, Lau TK, Leung TN, Chow KC, Chui DH, Lo YM. Prenatal exclusion of beta thalassaemia major by examination of maternal plasma. Lancet 2002;360(9338):998-1000.

24) Li Y, Di NE, Vitucci A, Zimmermann B, Holzgreve W, Hahn S. Detection of paternally inherited fetal point mutations for beta-thalassemia using size-fractionated cell-free DNA in maternal plasma. JAMA 2005;293(7):843-9.

25) Tungwiwat W, Fucharoen G, Fucharoen S, Ratanasiri T, Sanchaisuriya K, Sae-Ung N. Application of maternal plasma DNA analysis for noninvasive prenatal diagnosis of Hb E-beta-thalassemia. Transl Res 2007;150(5):319-25.

26) Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Jetsrisuparb A, Fukumaki Y. A simple non radioactive method for detecting beta-thalassemia/hbe disease: application to prenatal diagnosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26 Suppl 1:278-81.

27) Karnpean R, Fucharoen G, Fucharoen S, Sae-ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T. Accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis in daily practice with a double-check PCR system. Acta Haematol 2009;121(4):227-33.

28) Kor-anantakul O, Suwanrath CT, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Liabsuetrakul T, Rattanaprueksachart R. Prenatal diagnosis of thalassemia in Songklanagarind Hospital in southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29(4):795-800.

29) Torcharus K, Sriphaisal T, Krutvecho T, Ketupanya A, Vuthiwong C, Suwanasophon C, et al. Prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis by PCR technique: Pramongkutklao experience. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26 Suppl 1:287-90.

30) Winichagoon P, Fucharoen S, Kanokpongsakdi S, Fukumaki Y. Detection of alpha-thalassemia-1 (Southeast Asian type) and its application for prenatal diagnosis. Clin Genet 1995;47(6):318-20.

31) Sirichotiyakul S, Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Prenatal ultrasound evaluation of fetal Hb Bart's disease among pregnancies at risk at 11 to 14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2014;34(3):230-4.

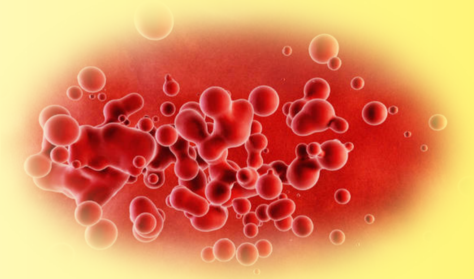
32) Leung KY, Cheong KB, Lee CP, Chan V, Lam YH, Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha0-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35(2):149-54.

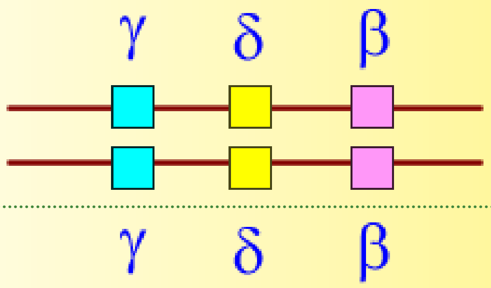
33) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. J Ultrasound Med 2004;23(1):49-55.

บทที่ 2

การตั้งครรภ์กับโรคธาลัสซีเมีย

Pregnancy with Thalassemia





ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย.. 23
- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ชนิด Hb H disease............................ 23
- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด.. 27
  b-thalassemia/Hb E disease
- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย 29
  ชนิด homozygous b-thalassemia
- สตรีตั้งครรภ์ที่เป็น homozygous Hb E 31

เอกสารอ้างอิง... 33

เนื่องจากในประเทศไทยมีประชากรที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่งสูงถึงร้อยละ 30 หรือประมาณ 20 ล้านคนจากประชากรไทย 60 ล้านคน(1) จึงมีโอกาสได้บ่อยที่สูติแพทย์จำเป็นจะต้องดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่ง อีกทั้งในปัจจุบันความรู้ทางด้านการแพทย์มีการพัฒนาก้าวหน้ามากขึ้น ทำให้การดูแลผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมียมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและเมื่อเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ก็พบผู้ป่วยเหล่านี้สามารถตั้งครรภ์ได้จำนวนมากขึ้น จึงมีความจำเป็นที่สูติแพทย์จะต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะหรือเป็นโรคธาลัสซีเมีย เพื่อจะให้คำแนะนำ และการดูแลรักษาที่เหมาะสมกับสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ได้ต่อไป

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย

คนที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียโดยทั่วไปไม่มีอาการผิดปกติทางคลินิก ไม่ซีดหรือซีดเพียงเล็กน้อย ไม่เหลือง ตับม้ามไม่โต ไม่ต้องเติมเลือด และไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจรักษาเป็นพิเศษ มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงเหมือนคนทั่วไป สามารถบริจาคเลือดได้ และไม่จำเป็นต้องรับประทานยาใดเป็นประจำ เมื่อสตรีที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียตั้งครรภ์ ควรได้รับการดูแลเช่นเดียวกับสตรีตั้งครรภ์ปกติทั่วไป

สตรีตั้งครรภ์เหล่านี้อาจมีภาวะซีดในขณะตั้งครรภ์ได้บ่อย จากการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่พบว่า ประมาณร้อยละ 50 ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะซีดมีสาเหตุมาจากการเป็นพาหะธาลัสซีเมีย(2) สตรีกลุ่มนี้มีโอกาสซีดจากการจากการตั้งครรภ์ (dilutional effect from pregnancy) หรือซีดจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) ได้เช่นเดียวกับสตรีที่ไม่ได้เป็นพาหะธาลัสซีเมีย และควรได้รับประทานธาตุเหล็กเสริมในระหว่างตั้งครรภ์เช่นเดียวกับสตรีตั้งครรภ์ทั่วไป(3;4) นอกจากนั้นควรได้รับคำแนะนำให้พาสามีมาตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียเพื่อประเมินว่ามีความเสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้หรือไม่ หากเป็นคู่เสี่ยงดังกล่าวควรได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์และแนะนำเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทารกในครรภ์ต่อไป

จากการศึกษาภาวะแทรกซ้อนในขณะตั้งครรภ์และผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ของสตรีที่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย ของคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พบว่า ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด การตกเลือดก่อนคลอด การตกเลือดหลังคลอด ภาวะติดไหล่ และการติดเชื้อหลังคลอด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ ภาวะแทรกซ้อนของทารก เช่น ทารกตัวโต ทารกน้ำหนักน้อย ภาวะโตช้าในครรภ์ การตายคลอด Apgar score ต่ำ และอัตราการนอน NICU ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 อย่างไรก็ดี ภาวะครรภ์เป็นพิษมีแนวโน้มจะสูงขึ้นในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นครรภ์แรกและมีดัชนีมวลกายสูง โดยมี relative risk 1.73 (Confidence Interval 1.01-3.00)(5)

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ชนิด Hb H disease

โรคธาลัสซีเมียชนิด Hb H disease ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดหายไป (deletion) ของ a globin gene 3 gene (--/-a) ทำให้ปริมาณการสร้าง a globin chain ลดน้อยลง เมื่อ a globin chain ไปจับกับ b globin chain เป็น Hb A (a_2b_2) จนหมด ก็จะยังคงมี b globin chain เหลืออยู่ รวมตัวกันเป็น Hb H (b_4) ซึ่งเป็น unstable hemoglobin ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลามีไข้หรือมีการติดเชื้อ

ตารางที่ 1 *แสดงผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในสตรีที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ปกติ*[5]

ผลลัพธ์การตั้งครรภ์	สตรีที่เป็นพาหะ (N = 739) N (%)	กลุ่มสตรีตั้งครรภ์ปกติ (N = 799) N (%)	Relative Risk (95% CI)
เบาหวานขณะตั้งครรภ์	31 (4.2)	35 (4.4)	0.93 (0.58-1.50)
ครรภ์เป็นพิษ	33 (4.5)	20 (2.5)	1.73 (1.01-3.00)
ตกเลือดก่อนคลอด	7 (0.9)	4 (0.5)	1.84 (0.54-1.81)
ตกเลือดหลังคลอด	22 (3.0)	23 (2.9)	1.02 (0.57-1.81)
คลอดก่อนกำหนด	49 (6.6)	44 (5.5)	1.17 (0.79-1.74)
ทารกตัวโต	37 (5.0)	58 (7.3)	0.67 (0.45-1.00)
ภาวะโตช้าในครรภ์	13 (1.8)	13 (1.6)	1.05 (0.49-2.26)
ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2500 กรัม	44 (6.0)	59 (7.4)	0.77 (0.53-1.12)
ตายคลอด	4 (0.5)	2 (0.3)	2.14 (0.39-11.67)
Apgar score ≤ 7 ที่ 1 นาที	35 (4.7)	46 (5.8)	0.82 (0.53-1.25)
Apgar score ≤ 7 ที่ 5 นาที	7 (0.9)	5 (0.6)	1.50 (0.48-4.71)
NICU admission	12 (1.6)	12 (1.5)	1.06 (0.48-2.35)
ติดไหล่	0 (0)	2 (0.3)	000
ภาวะทุพพลภาพหลังคลอด	8 (1.1)	5 (0.6)	1.70 (0.56-5.17)

อาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางรุนแรงอย่างเฉียบพลันได้ (hemolytic crisis)

คนที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb H disease ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง มีระดับ hemoglobin เฉลี่ยอยู่ประมาณ 9.5 g/dl[6] มีเพียงบางรายเท่านั้นที่มีระดับ hemoglobin อยู่ระหว่าง 7-9 g/dl ในภาวะปกติทั่วไปอาจมีอาการซีดเพียงเล็กน้อย และอาจมีอาการซีดมากขึ้นเวลามีไข้หรือไม่สบาย อาจมีอาการเหลืองเล็กน้อย ตับม้ามโตไม่มาก มักไม่มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้าและกระดูก ไม่มีปัญหาเรื่องการเจริญเติบโต ไม่จำเป็นต้องเติมเลือดเป็นประจำเนื่องจากซีดไม่มาก[7] สามารถเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ได้ตามปกติ โดยทั่วไปอาจให้ยารับประทานเป็น folic acid ขนาด 5 มก. วันละ 1 เม็ดเพื่อช่วยในการสร้างเม็ดเลือดแดง และอาจเติมเลือดเป็นครั้งคราวเวลาที่มีภาวะ hemolytic crisis และมีอาการซีดมาก

สำหรับโรค Hb H Constant Spring (Hb H-CS disease) เป็นโรค Hb H ที่เกิดจากการขาดหายไปของ a globin gene 2 gene และมีกลายพันธุ์ของ a globin gene อีก 1 gene เป็นชนิด CS (--/ a^{CS}a) จึงมี a globin gene ที่ยังคงสามารถทำงานได้ปกติเพียง 1 gene เช่นเดียวกับโรค Hb H disease ผู้ป่วยจะมีลักษณะอาการ

ทางคลินิกคล้ายคลึงกับ Hb H disease แต่มักจะมีระดับ hemoglobin พื้นฐาน (baseline Hb) ต่ำกว่ากลุ่ม Hb H disease เล็กน้อย และมักมีอาการอยู่ในกลุ่มรุนแรงปานกลาง แต่ส่วนใหญ่ก็ไม่มีความจำเป็นต้องเติมเลือดเป็นประจำ ยกเว้นเวลามีไข้หรือมีการติดเชื้อ

สตรีที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb H หรือ Hb H-CS disease สามารถตั้งครรภ์ได้โดยอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ เมื่อตั้งครรภ์ควรได้รับการดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง เนื่องจากการตั้งครรภ์อาจทำให้มีภาวะซีดมากขึ้นกว่าปกติ[8] โดยทั่วไปควรได้รับการตรวจร่างกายติดตามดูภาวะซีดทุกครั้งที่มาฝากครรภ์และตรวจดูระดับความเข้มข้นของ hemoglobin อย่างน้อยเดือนละครั้ง ในกรณีที่ตรวจพบว่าระดับ hemoglobin ต่ำให้พิจารณาเติมเลือด เนื่องจากหากระดับ hemoglobin ต่ำอาจส่งผลต่อสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์[8] โดยควรรักษาระดับ hemoglobin อยู่ประมาณ 7-8 g/dl เนื่องจากหากปล่อยให้ผู้ป่วยซีดมากอาจส่งผลให้หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นและมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ในผู้ป่วยโรค Hb H หรือ Hb H-CS disease ส่วนใหญ่มักจะมีภาวะธาตุเหล็กเกินอยู่แล้ว ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทานธาตุเหล็กเสริมในขณะตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจส่งผลเสียมากกว่าผลดี ยกเว้นในรายที่ได้รับการตรวจพบว่ามีการขาดธาตุเหล็กร่วมด้วย อาจพิจารณาให้รับประทานธาตุเหล็กในขณะตั้งครรภ์และควรหยุดรับประทานภายหลังคลอดเพื่อป้องกันภาวะเหล็กเกิน[8] สำหรับ folic acid แนะนำให้รับประทานขนาด 5 มก. วันละ 1 เม็ดตั้งแต่ช่วงระยะก่อนตั้งครรภ์ไปจนตลอดระยะการตั้งครรภ์เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด neural tube defect และช่วยเสริมสร้างการสร้างเม็ดเลือดแดง สตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ควรได้รับการให้คำแนะนำให้พาสามีมาตรวจหาพาหะธาลัสซีเมียเพื่อประเมินว่ามีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ เนื่องจากหากสามีเป็นพาหะชนิด a-thal 1 ทารกในครรภ์จะมีโอกาสเป็น Hb Bart's hydrops fetalis ได้ร้อยละ 25 และควรจะได้รับคำปรึกษาแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทารกในครรภ์ต่อไป นอกจากนี้ ในการมาฝากครรภ์ทุกครั้งควรได้รับการประเมินภาวะการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์และภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ต่างๆ เช่น ภาวะโตช้าในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด

ตารางที่ 2 *สรุปแนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Hb H disease*

1.	ดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง
2.	ตรวจติดตาม Hb, Hct เดือนละครั้ง
3.	กรณีมีภาวะซีด ให้เติมเลือด packed red cell (PRC) โดยพยายามรักษาระดับ hemoglobin ให้มากกว่า 7-8 g/dl
4.	หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็ก ยกเว้นตรวจพบว่ามีการขาดธาตุเหล็ก
5.	ให้รับประทาน folic acid (5 มก.) วันละ 1 เม็ด
6.	ตรวจอัลตราซาวด์ยืนยันอายุครรภ์ เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก และตรวจติดตามการเจริญเติบโตของทารกในช่วงอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์อีกครั้งหนึ่ง
7.	เฝ้าระวังภาวะโตช้าในครรภ์ และการคลอดก่อนกำหนด
8.	ตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
9.	คลอดปกติทางช่องคลอด โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด พิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้

ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ ประเมินอายุครรภ์ที่แน่นอนในการมาฝากครรภ์ครั้งแรก และควรตรวจอัลตราซาวด์ติดตามการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ในช่วงอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์อย่างน้อยอีกครั้งหนึ่ง ควรได้รับการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์ (fetal surveillance) ด้วย nonstress test (NST) อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 28-30 สัปดาห์ สำหรับการคลอดสามารถคลอดทางช่องคลอดได้ตามปกติ โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด เช่น ไม่ตัดฝีเย็บหากไม่จำเป็น เย็บซ่อมแผลฝีเย็บโดยผู้มีความชำนาญ และ active management of third stage of labor จะพิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ ดังสรุปแนวทางการดูแลในตารางที่ 2

จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่[9] พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Hb H disease จะมีค่า hemoglobin เฉลี่ยต่ำกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติ โดยมีค่า hemoglobin เฉลี่ยประมาณ 8.19 g/dl ในขณะที่สตรีตั้งครรภ์ปกติ มีค่า hemoglobin เฉลี่ยประมาณ 12.53 g/dl และพบว่าสตรีที่เป็น Hb H disease เมื่อตั้งครรภ์จะมีโอกาสซีดรุนแรงขึ้นจนต้องได้รับการเติมเลือดประมาณร้อยละ 48 เมื่อเทียบกับมีการเติมเลือดในช่วงก่อนตั้งครรภ์อยู่เพียงร้อยละ 10 เท่านั้น ซึ่งสนับสนุนว่าการตั้งครรภ์เป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยโรค Hb H disease ซีดรุนแรงขึ้น จากการศึกษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนของสตรีตั้งครรภ์ เช่น ครรภ์เป็นพิษ ตกเลือดก่อนคลอด ตกเลือดหลังคลอด ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane, PROM) น้ำคร่ำเยอะ (polyhydramnios) และอัตราการผ่าตัดคลอดไม่แตกต่างกันระหว่าง

ตารางที่ 3 *แสดงผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในสตรีที่เป็นโรค Hb H disease เปรียบเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ*[9]

ผลลัพธ์การตั้งครรภ์	สตรีที่เป็นโรค Hb H disease (N = 120) N (%)	สตรีตั้งครรภ์ปกติ (N = 240) N (%)	Relative Risk (95% CI)
ครรภ์เป็นพิษ	11 (9.2)	11 (4.6)	1.36 (0.89-2.07)
ตกเลือดก่อนคลอด	7 (5.8)	6 (2.5)	1. 46 (0.81-2.6)
ตกเลือดหลังคลอด	6 (5.0)	2 (0.8)	2.71 (0.81-9.00)
การผ่าตัดคลอด	35 (29.2)	53 (22.1)	1.27 (0.93-1.74)
ภาวะโตช้าในครรภ์	40 (33.3)	18 (7.5)	2.37 (1.604-3.497)
คลอดก่อนกำหนด	29 (24.2)	37 (15.4)	1.42 (1.03-1.96)
ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อย	54 (45.0)	53 (22.1)	1.94 (1.46-2.56)
Apgar score $\leq$ 7 ที่ 5 นาที	7 (5.8)	11 (4.6)	1.18 (0.65-2.14)
ตายปริกำเนิด	5 (4.2)	3 (1.3)	1.91 (1.1-3.34)
ความพิการแต่กำเนิด	6 (5.0)	13 (5.4)	0.97 (0.71-1.33)

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Hb H disease กับสตรีตั้งครรภ์ปกติ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของทารก พบว่า ความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์และอัตราการเกิด low apgar score ที่ 5 นาทีไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ผลลัพธ์การตั้งครรภ์เกี่ยวกับ การคลอดก่อนกำหนด ทารกแรกคลอดน้ำหนักตัวน้อย ภาวะโตช้าในครรภ์ และอัตราการตายปริกำเนิด พบมีอุบัติการณ์ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Hb H disease สูงกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงแม้ว่าสตรีตั้งครรภ์กลุ่ม Hb H disease จะได้รับการรักษาเพื่อให้มีระดับ hemoglobin มากกว่า 7.0 g/dl แล้วก็ตาม ดังแสดงในตารางที่ 3

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด b-thalassemia/Hb E disease

โรคธาลัสซีเมียชนิด b-thalassemia/Hb E disease เกิดจาก mutation ของ b globin gene ทั้ง 2 ข้าง โดยที่ข้างหนึ่งมีความผิดปกติเป็นชนิด b^0 หรือ b^+ ก็ได้ และอีกข้างหนึ่งมีความผิดปกติของ gene เป็นชนิด Hb E จึงไม่สามารถสร้าง b globin chain ที่ปกติได้ หรือสร้างได้น้อยกว่า ทำให้มีความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยโรคนี้ส่วนใหญ่จะมีอาการซีด โดยความรุนแรงของการซีดแตกต่างกันได้มากตั้งแต่รุนแรงน้อย (ไม่ต้องเติมเลือดหรือนาน ๆ เติมเลือดครั้ง) ไปจนถึงรุนแรงมาก (เติมเลือดทุกเดือน) อาจมีระดับ hemoglobin พื้นฐานได้ตั้งแต่ 4.2-12.6 g/dl[10] ส่วนใหญ่มีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ตับม้ามโต มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้าเป็น Thalassemia facies ถ้ามีภาวะซีดรุนแรงและไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม อาจมีภาวะการเจริญเติบโตช้ากว่าเพื่อนวัยเดียวกัน และอาจมีผลต่อการเข้าสู่ภาวะวัยเจริญพันธุ์ช้าหรือประจำเดือนมาไม่ปกติ[11] ในปัจจุบันความก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการดูแลรักษาตั้งแต่ต้น ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นและมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่สามารถตั้งครรภ์ได้ สูติแพทย์จึงมีโอกาสได้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น

สตรีที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด b-thalassemia/Hb E disease สามารถตั้งครรภ์ได้โดยอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด เมื่อตั้งครรภ์ควรได้รับการดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง การตั้งครรภ์มักจะส่งเสริมให้ภาวะซีดรุนแรงมากขึ้นกว่าปกติ โดยทั่วไปควรได้รับการตรวจร่างกายติดตามดูภาวะซีดทุกครั้งที่มาฝากครรภ์และตรวจดูระดับความเข้มข้นของ hemoglobin อย่างน้อยเดือนละครั้ง เช่นเดียวกับในผู้ป่วย Hb H disease ในกรณีที่ตรวจพบว่าระดับ hemoglobin ต่ำ ให้พิจารณาเติมเลือด เนื่องจากหากระดับ hemoglobin ต่ำอาจส่งผลต่อสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์ โดยควรรักษาระดับ hemoglobin อยู่ประมาณ 7-8 g/dl เนื่องจากหากปล่อยให้ผู้ป่วยซีดมากอาจส่งผลให้หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นและมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ในผู้ป่วยโรค b-thalassemia/Hb E disease มักจะมีภาวะธาตุเหล็กเกินอยู่แล้ว ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการให้รับประทานธาตุเหล็กเสริมในขณะตั้งครรภ์ เพราะอาจส่งผลเสียมากกว่าผลดี เนื่องจากธาตุเหล็กที่เกินในปริมาณมากๆ จะไปสะสมในอวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจ ตับ ตับอ่อน ของผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น การทำงานของหัวใจล้มเหลว โรคตับ เบาหวาน ตามมาภายหลังได้ การแก้ไขภาวะซีดในผู้ป่วยเหล่านี้ควรใช้วิธีการเติมเลือด เนื่องจากเม็ดเลือดแดงที่ผู้ป่วยสร้างเองเป็นเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ สำหรับ folic acid แนะนำให้รับประทานขนาด 5 มก. วันละ 1 เม็ดตั้งแต่ช่วงระยะก่อนตั้งครรภ์ไปจนตลอดระยะการตั้งครรภ์เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด neural tube defect และช่วยเสริมสร้างการสร้างเม็ดเลือดแดง ในการมาฝากครรภ์ครั้งแรกควรได้รับการตรวจเลือดเพื่อดูภาวะติดเชื้อต่างๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบ HIV เป็นต้น เนื่องจากส่วนใหญ่มีประวัติเคยได้รับการเติมเลือดมาก่อน สตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ควรได้รับการให้คำแนะนำให้พาสามีมาตรวจหาพาหะธาลัส-ซีเมียเพื่อประเมินว่ามีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ เนื่องจากหากสามีเป็นพาหะชนิด b-thalassemia ทารกในครรภ์จะมีโอกาสเป็น homozygous b-thalassemia หรือ b-thalassemia/Hb E disease และหากสามีเป็นพาหะชนิด HbE ทารกในครรภ์จะมีโอกาสเป็น b-thalassemia/Hb E disease ได้ และควรจะได้รับคำปรึกษาแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทารกในครรภ์ต่อไป นอกจากนี้ ในการมาฝากครรภ์ทุกครั้งควรได้รับการประเมินภาวะการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์และภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ต่างๆ เช่น ภาวะโตช้าในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วย

ตารางที่ 4 *สรุปแนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease*

1.	ดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง
2.	ตรวจ Hb, Hct เดือนละครั้ง
3.	กรณีมีภาวะซีด ให้เติมเลือด packed red cell (PRC) โดยพยายามรักษาระดับ hemoglobin มากกว่า 7-8 g/dl
4.	หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็ก
5.	ให้รับประทาน folic acid (5 มก.) วันละ 1 เม็ด
6.	ตรวจอัลตราซาวด์ยืนยันอายุครรภ์เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก และตรวจติดตามการเจริญเติบโตของทารกในช่วงอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์อย่างน้อยอีกหนึ่งครั้ง
7.	เฝ้าระวังภาวะโตช้าในครรภ์ และการคลอดก่อนกำหนด
8.	ตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
9.	คลอดปกติทางช่องคลอด โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด พิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้

กลุ่มนี้ ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ประเมินอายุครรภ์ที่แน่นอนในการมาฝากครรภ์ครั้งแรก และควรตรวจอัลตราซาวด์ติดตามการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ในช่วงอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์อย่างน้อยอีกครั้งหนึ่ง ควรได้รับการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์ (fetal surveillance) ด้วย nonstress test (NST) อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 28-30 สัปดาห์ สำหรับการคลอดสามารถคลอดทางช่องคลอดได้ตามปกติ โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด เช่น ไม่ตัดฝีเย็บหากไม่จำเป็น เย็บซ่อมแผลฝีเย็บโดยผู้มีความชำนาญ และ active management of third stage of labor จะพิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ ดังสรุปแนวทางการดูแลในตารางที่ 4

จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่[12] พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease จะมีค่า hemoglobin เฉลี่ยต่ำกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติ โดยมีค่า hemoglobin เฉลี่ยประมาณ 8.13 g/dl ในขณะที่สตรีตั้งครรภ์ปกติ มีค่า hemoglobin เฉลี่ยประมาณ 12.76 g/dl และพบว่าสตรีที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease ส่วนใหญ่เมื่อตั้งครรภ์จะมีโอกาสซีดรุนแรงขึ้นจนต้องได้รับการเติมเลือด จากการศึกษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนของสตรีตั้งครรภ์ เช่น ครรภ์เป็นพิษ ตกเลือดก่อนคลอด ตกเลือดหลังคลอด ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane, PROM) น้ำคร่ำเยอะ (polyhydramnios) ไม่แตกต่างกันระหว่างสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease กับสตรีตั้งครรภ์ปกติ

สำหรับภาวะแทรกซ้อนของทารก พบว่า ความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ อัตราการเกิด low apgar score ที่ 5 นาที และอัตราการตายปริกำเนิดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ผลลัพธ์การตั้งครรภ์เกี่ยวกับ การคลอดก่อนกำหนด ทารกแรกคลอดน้ำหนักตัวน้อย ภาวะโตช้าในครรภ์ และอัตราการผ่าตัดคลอด พบมีอุบัติการณ์ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease สูงกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงแม้ว่าสตรีตั้งครรภ์กลุ่ม b-thalassemia/Hb E disease จะได้รับการรักษาเพื่อให้มีระดับ hemoglobin มากกว่า 7.0 g/dl แล้วก็ตาม ดังแสดงในตารางที่ 5 การที่อัตราการผ่าตัดคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น b-thalassemia/Hb E disease สูงกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติทั้งที่ทารกมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย อาจเป็นผลมาจากการที่สตรีกลุ่มนี้มัก

ตารางที่ 5 *แสดงผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในสตรีที่เป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease เปรียบเทียบกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ*[12]

ผลลัพธ์การตั้งครรภ์	สตรีที่เป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease (N = 54) N (%)	สตรีตั้งครรภ์ปกติ (N = 108) N (%)	Relative Risk (95% CI)
ครรภ์เป็นพิษ	3 (5.6)	7 (6.5)	0.95 (0.62-1.45)
ตกเลือดก่อนคลอด	3 (5.6)	6 (5.6)	1. 00 (0.62-1.61)
ตกเลือดหลังคลอด	3 (5.6)	1 (0.9)	2.71 (0.49-14.84)
การผ่าตัดคลอด	15 (27.8)	10 (9.3)	2.11 (1.39-3.19)
ภาวะโตช้าในครรภ์	24 (44.4)	9 ใน 99 ราย (8.3)	2.81 (1.60-4.95)
คลอดก่อนกำหนด	19 (35.2)	8 (7.4)	2.71 (1.86-3.95)
ทารกน้ำหนักแรกคลอดน้อย	38 (70.4)	10 (9.3)	5.64 (3.50-9.09)
Apgar score $\leq$ 7 ที่ 5 นาที	1 (1.4)	4 (3.7)	0.83 (0.53-1.30)
ตายปริกำเนิด	1 ใน 53 ราย (1.9)	2 ใน 106 ราย (1.9)	1.00 (0.45-2.24)
ความพิการแต่กำเนิด	2 ใน 52 ราย (3.7)	4 (3.7)	1.00 (0.56-1.78)

จะมีภาวะการเจริญเติบโตที่ผิดปกติส่งผลให้มีการผิดรูปร่างของกระดูกเชิงกรานจึงทำให้มีโอกาสเกิดภาวะ cephalopelvic disproportion (CPD) ได้บ่อย หรืออาจเป็นผลจากภาวะทารกโตช้าในครรภ์จึงมีโอกาสเกิด fetal distress ได้บ่อยกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติ

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ชนิด Homozygous b-thalassemia

โรคธาลัสซีเมียชนิด homozygous b-thalassemia เกิดจาก mutation ของ b globin gene ทั้ง 2 ข้าง โดยอาจเป็นความผิดปกติเป็นชนิด b^0 ทั้งสองข้าง หรือ b^0 ข้างหนึ่งและ b^+ ข้างหนึ่ง หรือ b^+ ทั้งสองข้างก็ได้ ทำให้ไม่สามารถสร้าง b globin chain ที่ปกติได้หรือสร้างได้น้อยมาก ทำให้มีความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยโรคนี้ส่วนใหญ่จะมีอาการซีดตั้งแต่อายุขวบปีแรก โดยมีความรุนแรงของการซีดมาก มีระดับ hemoglobin พื้นฐานอยู่ระหว่าง 3-6 g/dl ส่วนใหญ่จำเป็นต้องได้รับการเติมเลือดเป็นประจำ (transfusion dependent) หากไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการเติมเลือดไม่เพียงพอ มักมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ตับม้ามโตค่อนข้างมาก มีการเปลี่ยนแปลงของใบหน้าเป็น thalassemia facies[13] มักมีภาวะการเจริญเติบโตช้ากว่าเพื่อนวัยเดียวกัน และมีผลต่อการเข้าสู่ภาวะวัยเจริญพันธุ์ช้าหรือประจำเดือนมาไม่ปกติหรือไม่มีประจำเดือน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีภาวะมีบุตรยากเนื่องจากมีธาตุเหล็กเกินไปสะสมอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ที่สร้างฮอร์โมนที่จำเป็นในการตกไข่ เช่น hypothalamus, pituitary gland[14] จึงมีผู้ป่วยที่เป็นโรค homozygous b-thalassemia จำนวนน้อยมากที่สามารถตั้งครรภ์ได้ อย่างไรก็ดีในปัจจุบันความ

ก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการดูแลรักษาตั้งแต่ยังอายุน้อย มีการเติมเลือดแบบ high transfusion โดยให้เลือดทุก 2-4 สัปดาห์เพื่อรักษาระดับ hemoglobin ให้มากกว่า 10 g/dl ร่วมกับการให้ยาขับธาตุเหล็กเพื่อยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดที่ผิดปกติจากอวัยวะต่างๆ (suppression of erythropoiesis) และป้องกันไม่ให้มีธาตุเหล็กไปจับสะสมอยู่ที่อวัยวะต่างๆ ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้น ไม่มีภาวะโลหิตจาง การเจริญเติบโตเป็นปกติ ตับม้ามไม่โต ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะใบหน้า และสามารถเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ได้ปกติและตั้งครรภ์ได้ สูติแพทย์จึงมีโอกาสได้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้นในอนาคต

สตรีที่เป็นโรค homozygous b-thalassemia ที่สามารถตั้งครรภ์ได้ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ได้รับการเติมเลือดแบบ high transfusion ร่วมกับการให้ยาขับธาตุเหล็ก การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้จำเป็นจะต้องอาศัยการดูแลร่วมกันระหว่างอายุรแพทย์โรคเลือดและสูติแพทย์ ผู้ป่วยมักจะยังคงจำเป็นต้องได้รับการเติมเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ระดับ hemoglobin มากกว่า 10 g/dl โดยทั่วไปแนะนำให้หยุดยาขับธาตุเหล็กในทันทีที่ทราบว่าตั้งครรภ์ ถึงแม้จะมีรายงานพบว่าทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กไม่มีความพิการแต่กำเนิด[15-17] แต่ก็ยังมีข้อมูลไม่มากเพียงพอที่จะยืนยันความปลอดภัยสำหรับทารกในครรภ์ ในขณะที่หยุดให้ยาขับธาตุเหล็กมีข้อควรระวังคืออาจมีการสะสมของธาตุเหล็กปริมาณมากในอวัยวะต่างๆ ของสตรีตั้งครรภ์โดยเฉพาะที่หัวใจและตับจนก่อให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้[18] จึงควรมีการติดตามดูระดับ serum ferritin เป็นระยะ หากมีความจำเป็นอาจพิจารณาให้ยาขับธาตุเหล็กได้โดยเฉพาะในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ซึ่งพ้นช่วง organogenesis แล้ว ในระหว่างการตั้งครรภ์ให้รับประทาน folic acid ขนาด 5 มก. วันละ 1 เม็ด ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจดูระดับ hemoglobin ทุก 2-4 สัปดาห์ ตรวจ serum ferritin เดือนละครั้ง[19] ตรวจประเมินการทำงานของหัวใจอย่างน้อยไตรมาสละครั้งเพราะมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้สูงจากการทำงานของหัวใจที่เพิ่มขึ้นขณะตั้งครรภ์ การได้รับเลือดบ่อย การมีธาตุเหล็กไปสะสมที่หัวใจ ตรวจการติดเชื้อต่างๆ เช่น hepatitis, HIV เนื่องจากได้รับเลือดบ่อย ประเมินภาวะการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์และภาวะแทรกซ้อนทางสูติศาสตร์ต่างๆ เช่น ภาวะโตช้าในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ประเมินอายุครรภ์ที่แน่นอนในการมาฝากครรภ์ครั้งแรก และควรตรวจอัลตราซาวด์ติดตามการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์เป็นระยะทุก 4-8 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์ (fetal surveillance) ด้วย nonstress test (NST) อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 28-30 สัปดาห์ สำหรับการคลอดสามารถคลอดทางช่องคลอดได้ตามปกติ โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด เช่น ไม่ตัดฝีเย็บหากไม่จำเป็น เย็บซ่อมแผลฝีเย็บโดยผู้มีความชำนาญ และ active management of third stage of labor จะพิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ อย่างไรก็ดีสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้มีอุบัติการณ์การผ่าตัดคลอดสูงจากภาวะ CPD เนื่องจากอาจมีภาวะการเจริญเติบโตที่ผิดปกติส่งผลให้มีการผิดรูปร่างของกระดูกเชิงกรานเช่นเดียวกับในกลุ่มผู้ป่วย b-thalassemia/Hb E disease[20;21] ทั้งนี้สามารถสรุปแนวทางการดูแลดังแสดงในตารางที่ 6

สตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้ควรได้รับการให้คำแนะนำให้พาสามีมาตรวจหาพาหะธาลัสซีเมียเพื่อประเมินว่ามีความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ เนื่องจากหากสามีเป็นพาหะชนิด b-thal หรือ Hb E ทารกในครรภ์จะมีโอกาสเป็น Homozygous b-thalassemia หรือ b-thalassemia/Hb E disease ได้ตามลำดับ และควรจะได้รับคำปรึกษาแนะนำเพิ่มเติมเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทารกในครรภ์ต่อไป

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ในสตรีที่เป็น homozygous b-thalassemia กับสตรีตั้งครรภ์ปกติ มีเพียงรายงานรวบรวมผลลัพธ์การตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า มีโอกาสเกิดคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักตัวน้อย ทารกโตช้าในครรภ์ได้บ่อย[22] นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนในมารดาที่สำคัญคือมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งในขณะตั้งครรภ์และหลังคลอดได้[23;24]

ตารางที่ 6 *สรุปแนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น homozygous b-thalassemia*

1.	ดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง โดยดูแลร่วมกันระหว่างอายุรแพทย์โรคเลือดกับสูติแพทย์
2.	ตรวจ Hb, Hct ทุก 2-4 สัปดาห์
3.	ในกรณีที่เดิมรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ให้เติมเลือด packed red cell (PRC) โดยพยายามรักษาระดับ hemoglobin ประมาณ 7-8 g/dl
4.	ในกรณีที่ได้รับการรักษาแบบ hypertransfusion อยู่เดิม ให้เติมเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับ hemoglobin ให้มากกว่า 10 g/dl
5.	หากได้รับยาขับธาตุเหล็กอยู่ ให้หยุดยาทันทีที่ทราบว่าตั้งครรภ์ ยกเว้นตรวจพบธาตุเหล็กเกินสูงมากอาจพิจารณาให้ได้ในภายหลัง
6.	ตรวจติดตามระดับ ferritin เดือนละครั้งเพื่อดูว่าธาตุเหล็กเกินหรือไม่
7.	ตรวจประเมินการทำงานของหัวใจไตรมาสละครั้ง เนื่องจากมีโอกาสหัวใจล้มเหลวจากธาตุเหล็กไปสะสมที่หัวใจได้บ่อย
8.	หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็ก
9.	ให้รับประทาน folic acid (5 มก.) วันละ 1 เม็ด
10.	ตรวจอัลตราซาวด์ยืนยันอายุครรภ์เมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก และตรวจติดตามการเจริญเติบโตของทารกทุก 4 สัปดาห์
11.	เฝ้าระวังภาวะโตช้าในครรภ์ และการคลอดก่อนกำหนด
12.	ตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
13.	คลอดปกติทางช่องคลอด โดยพยายามให้มีการเสียเลือดน้อยที่สุด พิจารณาผ่าตัดคลอดเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็น homozygous Hb E

โฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอี (homozygous Hb E) เป็นความผิดปกติเกิดจากภาวะ homozygote ของยีน Hb E นับเป็นความผิดปกติของฮีโมโกลบินที่พบได้บ่อยมากชนิดหนึ่ง มีความชุกสูงในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะประเทศไทย เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของยีน Hb E สูงมากในแถบนี้ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยทั่วไปลักษณะทางคลินิกของภาวะนี้ไม่รุนแรง มีภาวะโลหิตจางเล็กน้อยไม่มีความจำเป็นต้องเติมเลือด ไม่มีภาวะตับโตม้ามโต และไม่มีปัญหาภาวะเหล็กเกิน ไม่มีปัญหาของการเจริญพันธุ์ ระดับฮีโมโกลบินมีค่าประมาณ 10.6$\pm$1.2 g/dl[25] ซึ่งมีระดับต่ำกว่าปกติเล็กน้อย สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีอาจจะมีระดับฮีโมโกลบินต่ำลงไปอีกจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาปกติของคนตั้งครรภ์ (dilutional effect from pregnancy) และอาจส่งผลเสียต่อการตั้งครรภ์ได้

จากประสบการณ์ของผู้เขียนที่ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่[26] ซึ่งทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในสตรีที่เป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีกับสตรีตั้งครรภ์ปกติพบว่าในช่วงเวลา 15 ปี จากปี 2543-2557 สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมอื่นๆ (จำนวน 76 ราย) มีผลลัพธ์การตั้งครรภ์โดย

ตารางที่ 7 *เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ระหว่างสตรีที่เป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ*

ผลลัพธ์การตั้งครรภ์	สตรีที่เป็นโรคฮีโมโกลบินอี (N=76) N (%)	กลุ่มควบคุม (N=773) N (%)	P value	Relative risk (95% CI)
การตายคลอด	1 (1.3)	19 (2.5)	0.529	0.53 (0.07-3.93)
การคลอดก่อนกำหนด	8 (10.5)	62 (8.0)	0.449	1.31 (0.65-2.64)
ทารกโตช้าในครรภ์	10 (13.2)	52 (6.7)	0.040	1.96 (1.04-3.69)
ทารกน้ำหนักน้อย	12 (15.8)	79 (10.2)	0.134	1.55 (0.88-2.70)
ทารกตัวโต	7 (9.2)	101 (13.1)	0.336	0.71 (0.34-1.46)
Apgar score <7 ที่ 1 นาที	5 (6.6)	75 (9.7)	0.374	0.68 (0.28-1.63)
Apgar score <7 ที่ 5 นาที	2 (2.6)	26 (3.4)	0.730	0.78 (0.19-3.23)
เบาหวานจากการตั้งครรภ์	8 (10.5)	63 (8.2)	0.47	1.29 (0.64-2.59)
ครรภ์เป็นพิษ	4 (5.3)	48 (6.2)	0.743	0.85 (0.31-2.29)
การผ่าตัดคลอด	16 (21.1)	112 (14.5)	0.127	1.45 (0.82-1.04)
การตกเลือดก่อนคลอด	0 (0.0)	9 (1.2)	0.344	-
การตกเลือดหลังคลอด	2 (2.6)	21 (2.7)	0.965	0.97 (0.23-4.05)

ทั่วไปไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ (จำนวน 773 ราย) (ตารางที่ 7) ยกเว้นภาวะทารกโตช้าในครรภ์ซึ่งพบว่าอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเกือบสองเท่าของกลุ่มควบคุม (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.96; 95%CI: 1.04-3.69) ผู้เขียนมีข้อสังเกตว่าน้ำหนักแรกคลอดของทารกของมารดาที่เป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีต่ำกว่าสตรีตั้งครรภ์ปกติเล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญทางสถิติ (2683±627 เทียบกับ 2925±623 กรัม, p=0.001) แต่อัตราการคลอดทารกน้ำหนักน้อย (ต่ำกว่า 2500 กรัม) และการคลอดก่อนกำหนดไม่ต่างกับสตรีตั้งครรภ์ปกติ จึงสนับสนุนว่าการที่มีน้ำหนักน้อยน่าจะเป็นผลจากการโตช้ามากกว่าการคลอดก่อนกำหนด อาจเป็นไปได้ว่าเม็ดเลือดของสตรีที่เป็นโฮโมซัยกัส-ฮีโมโกลบินอี (ซึ่งไม่มีฮีโมโกลบินเออยู่เลย) อาจมีผลเสียต่อการส่งผ่านออกซิเจนให้กับทารก หรืออาจจะสัมพันธ์กับภาวะซีดที่อาจรุนแรงมากขึ้นในขณะตั้งครรภ์ สำหรับผลเสียต่อมารดาไม่ต่างไปจากครรภ์ปกติทั่วไป แม้ว่าระดับฮีโมโกลบินจะต่ำกว่าก็ตาม และไม่มีรายใดที่จำเป็นต้องเติมเลือดขณะตั้งครรภ์ โดยสรุปจากประสบการณ์ของผู้เขียน มีความเห็นว่าการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีควรให้ดูแลเหมือนสตรีตั้งครรภ์ปกติทั่วไปได้ แต่อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังการเจริญเติบโตของทารกอย่างใกล้ชิด และตรวจภาวะทารกโตช้าในครรภ์ให้พบตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และเฝ้าระวังติดตามภาวะซีดในมารดา

เอกสารอ้างอิง

1) Greenberg PL, Gordeuk V, Issaragrisil S, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Ribeiro RC. Major hematologic diseases in the developing world- new aspects of diagnosis and management of thalassemia, malarial anemia, and acute leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001;479-98.

2) Sukrat B, Sirichotiyakul S. The prevalence and causes of anemia during pregnancy in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2006;89 Suppl 4:S142-S146.

3) Tsatalas C, Chalkia P, Pantelidou D, Margaritis D, Bourikas G, Spanoudakis E. Pregnancy in beta-thalassemia trait carriers: an uneventful journey. Hematology 2009;14(5):301-3.

4) Hegde UM, Khunda S, MArsh GW, Hart GH, White JM. Thalassaemia, iron, and pregnancy. Br Med J 1975;3(5982):509-11.

5) Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Suwanrath C, Pruksanusak N, et al. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits. Arch Gynecol Obstet 2013;288(5):1051-4.

6) What is Thalassemia.Oakland: Northern California Comprehensive Thalassemia Center; 2014. p. [cited 2014 Dec 5]. Available from: http://thalassemia.com/what-is-thal-HbH.aspx#gsc.tab=0.

7) วันชัย วนะชิวนาวิน, ปราณี สุจริตจันทร์. โรคฮีโมโกลบิน เอ็ช (Hemoglobin H Disease): กลุ่มอาการธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปรกติ. In: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, editors. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ.กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2544. p. 101-7.

8) Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood 2003;101(3):791-800.

9) Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. Int J Gynaecol Obstet 2009;104(3):206-8.

10) Winichagoon P, Thonglairoam V, Fucharoen S, Wilairat P, Fukumaki Y, Wasi P. Severity differences in beta-thalassaemia/haemoglobin E syndromes: implication of genetic factors. Br J Haematol 1993;83(4):633-9.

11) ปราณี สุจริตจันทร์, วันชัย วนะชิวนาวิน. โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี (Beta-thalassemia/Hemoglobin E Disease): กลุ่มอาการธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปรกติ. In: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, editors. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2544. p. 93-100.

12) Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassemia/hemoglobin E disease. Int J Gynaecol Obstet 2009;104(3):203-5.

13) วรวรรณ ตันไพจิตร. โฮโมซัยกัส เบต้า-ธาลัสซีเมีย (Homozygous beta-thalassemia): กลุ่มอาการธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปรกติ. In: จินตนา ศิรินาวิน, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, editors. ธาลัสซีเมียสำหรับเวชปฏิบัติ.กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2544. p. 86-92.

14) Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Beta-thalassemia major and female fertility: the role of iron and iron-induced oxidative stress. Anemia 2013;2013:617204.

15) Vini D, Servos P, Drosou M. Normal pregnancy in a patient with beta-thalassaemia major receiving iron chelation therapy with deferasirox (Exjade(R)). Eur J Haematol 2011;86(3):274-5.

16) Anastasi S, Lisi R, Abbate G, Caruso V, Giovannini M, De S, V. Absence of teratogenicity of deferasirox treatment during pregnancy in a thalassaemic patient. Pediatr Endocrinol Rev 2011;8 Suppl 2:345-7.

17) Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? Am J Hematol 1999;60(1):24-6.

18) Farmaki K, Gotsis E, Tzoumari I, Berdoukas V. Rapid iron loading in a pregnant woman with transfusion-dependent thalassemia after brief cessation of iron chelation therapy. Eur J Haematol 2008;81(2):157-9.

19) Mancuso A, Giacobbe A, De VA, Ardita FV, Meo A. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia major: maternal and foetal outcome. Acta Haematol 2008;119(1):15-7.

20) Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, Yardumian A. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11 Suppl 3:923-8.

21) Jensen CE, Tuck SM, Wonke B. Fertility in beta thalassaemia major: a report of 16 pregnancies, preconceptual evaluation and a review of the literature. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(8):625-9.

22) Tampakoudis P, Tsatalas C, Mamopoulos M, Tantanassis T, Christakis JI, Sinakos Z, et al. Transfusion-dependent homozygous beta-thalassaemia major: successful pregnancy in five cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997;74(2):127-31.

23) Perniola R, Magliari F, Rosatelli MC, De Marzi CA. High-risk pregnancy in beta-thalassemia major women. Report of three cases. Gynecol Obstet Invest 2000;49(2):137-9.

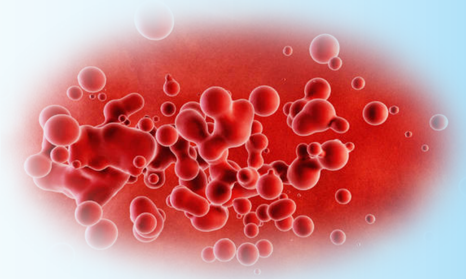
24) Ansari S, Azarkeivan A, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassemia major in two centers (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. Pediatr Hematol Oncol 2006;23(1):33-7.

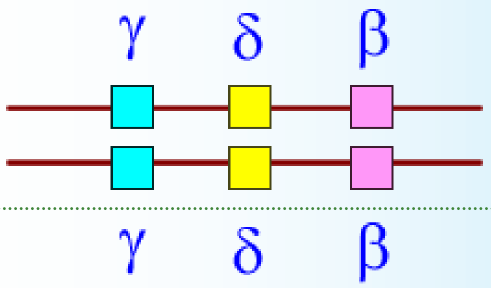
25) Fucharoen S1, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8):1-8.

26) Sirichotiyakul S, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy Outcomes among Women with Homozygous Hemoglobin E Disease. Maternal Child Health J (Submission).

บทที่ 3

การควบคุมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด จากงานวิจัยสู่การประยุกต์ทางคลินิก





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ประสบการณ์การประยุกต์งานวิจัยในทางคลินิก 37
- ปัญหาธาลัสซีเมียของไทย 38
- หลักในการควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 39
- การควบคุมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด 40
  1. การคัดกรองค้นหาคู่เสี่ยง (Detection of couple at risk) 40
  2. การวินิจฉัยก่อนคลอดทางคลินิก (Prenatal diagnosis; PND) 42
  3. การยุติการตั้งครรภ์ (Therapeutic termination of pregnancy) 42
- ตัวอย่างแนวทางยุทธวิธี 44
- ประสบการณ์ในการควบคุมธาลัสซีเมีย 46
- โรค Hb Bart's ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ 47
- การประยุกต์ทางคลินิกที่เปลี่ยนไปตามองค์ความรู้ 48
- ปัญหาในการควบคุมธาลัสซีเมีย 49
- ทิศทางการควบคุมในอนาคต 50
- เอกสารอ้างอิง 51

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของการสร้างส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดง เป็นโรคที่พบมากในประชากรไทย อาการของโรคมีตั้งแต่มีภาวะโลหิตจางเล็กน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก หรือเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือมีชีวิตอยู่ช่วงสั้นๆ หลังคลอด กระบวนการดูแลกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ให้ได้ประสิทธิภาพสูง มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดเป็นเป้าหมายสูงสุด แต่เนื่องจากต้องใช้ค่าใช้จ่ายมากและจำนวนผู้ป่วยสะสมจะมีมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ทั่วโลกที่ประสบปัญหาในเรื่องที่คล้ายคลึงกันนี้จึงมีกระบวนการอีกด้านหนึ่งเข้ามาเป็นส่วนประกอบของกลไกดูแลกลุ่มโรคนี้ให้ดีที่สุด นั่นคือต้องมีการควบคุมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด เพื่อที่จะช่วยลดจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ลง ซึ่งน่าจะส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยในภาพรวมไม่เพิ่มขึ้นจนไม่สามารถที่จะแบกรับได้ไหว แนวคิดในการป้องกันและควบคุมโรคหรือผู้ป่วยรายใหม่โดยวิธีคัดกรองให้ได้คู่เสี่ยงและวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพสูงจึงได้ถูกนำมาพิจารณาใช้ โดยทั่วไปแนวคิดนี้จะประกอบด้วยหลักการสำคัญคือ 1) ให้ความรู้ทั้งประชาชน หญิงตั้งครรภ์ คู่สมรสและบุคลากรทางการแพทย์ โดยเน้นความเป็นพาหะ ความเป็นคู่เสี่ยง และความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค 2) การตรวจคัดกรองหาพาหะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะตั้งครรภ์ ซึ่งถ้าสตรีตั้งครรภ์เป็นพาหะ จะแนะนำให้คัดกรองสามีดูว่าเป็นพาหะด้วยหรือไม่ 3) การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ ให้คู่สมรสเข้าใจถึงความเสี่ยง ธรรมชาติของโรค การหลีกเลี่ยงการมีลูกที่เป็นโรค 4) การวินิจฉัยก่อนคลอด (ในรายที่เป็นคู่เสี่ยง) และ 5) การให้ทางเลือกแก่คู่สมรส ในการตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ หรือเตรียมพร้อมกับการดูแลบุตรที่เป็นโรค แนวทางป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียก่อนคลอดดังกล่าวจะช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของคนไทยและลดค่าใช้จ่ายของประเทศได้ทางหนึ่ง ซึ่งยุทธวิธีการควบคุมมีหลายรูปแบบ ซึ่งมีความเหมาะสมแตกต่างกันไปตามยุคสมัย หรือภูมิภาคที่มีความชุกและเศรษฐานะแตกต่างกัน การดำเนินงานวิจัยเพื่อทำให้ได้องค์ความรู้มาพัฒนาระบบบริการในเรื่องนี้จึงนับว่ามีคุณค่าอย่างยิ่ง

ประสบการณ์การประยุกต์งานวิจัยในทางคลินิก

วัตถุประสงค์ของบทนี้ ต้องการแสดงภาพรวมในการควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง และแสดงตัวอย่างสำหรับแพทย์หรือนักวิชาการด้านคลินิกสำหรับการสร้างงานวิจัยเชิงประยุกต์ จัดการกับองค์ความรู้ที่มีอยู่อย่างหลากหลาย ให้เกิดประโยชน์ที่เป็นรูปธรรม องค์ความรู้เกิดขึ้นมากมายกระจัดกระจายอยู่ทั่วไป แต่ไม่ได้มีระบบการจัดการที่ดีพอ ทำให้องค์ความรู้เหล่านั้นไม่สามารถทำให้เกิดประโยชน์มากนักในเชิงปฏิบัติการ การวิเคราะห์ความรู้ให้นำไปสู่ภาคปฏิบัติอย่างคุ้มค่าคุ้มทุนเป็นเรื่องที่ท้าทาย ในที่นี้เป็นประสบการณ์งานวิจัยทางคลินิกในการลดอุบัติการณ์โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ยุทธวิธีที่ใช้ในประสบการณ์นี้อาจจะไม่ใช่วิธีที่ดีที่สุด แต่อาจเป็นวิธีที่เหมาะสมในขณะนี้ และยุทธวิธีนี้ก็ย่อมเป็นพลวัตซึ่งพร้อมจะเปลี่ยนแปลง ปรับปรุงใหม่ๆ ต่อไปได้อีก ตามองค์ความรู้ใหม่ที่เกิดขึ้นตลอดเวลา เพื่อตอบคำถามสำคัญว่า เราได้ผลที่ดีที่สุดแล้วหรือยัง เมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายที่สูญเสียไป จากห้องปฏิบัติการอันลึกซึ้งและซับซ้อนสู่การประยุกต์ใช้ที่เรียบง่าย สะดวก ประโยชน์สูง ประหยัดสุด ประสิทธิภาพดี คุ้มค่า คุ้มทุน เน้นถึงการแพทย์ที่ตั้งอยู่บนพื้นฐานความพอดีในการเลือกใช้ทรัพยากรและเทคโนโลยีตามความจำเป็น ไม่ใช่ตามความอยาก แต่สอดคล้องกับเศรษฐกิจพอเพียงเพื่อคุณภาพของชีวิตที่ดีขึ้นของคนในสังคมโดยภาพรวมในวันนี้ที่ตอบสนองต่อความต้องการที่แท้จริงของผู้รับบริการซึ่งก็คือประชาชนทั่วไปนั่นเอง

การวิจัยเชิงคลินิกเน้นการประยุกต์ใช้องค์ความรู้ที่ได้จากการวิจัยไปสู่ประสิทธิผล โดยเริ่มต้นจากปัญหาจริงที่พบได้ทั่วไป งานควบคุมธาลัสซีเมียด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด นับเป็นตัวอย่างการประยุกต์ใช้งานวิจัยที่เกิดจากการพัฒนาของคนไทยเป็นหลัก เป็นปัญหาจำเพาะในภูมิภาคนี้ ไม่ใช่โรคเด่นของประเทศโลกตะวันตก จึงจำเป็นต้องอาศัยสติปัญญาของคนไทยด้วยกันเองเป็นหลักสำคัญ ในการประยุกต์ใช้ผลงานวิจัยทางห้องปฏิบัติการให้บังเกิดผลทางคลินิก ในการจะศึกษาวิจัย ไม่จำเป็นต้องทำการทดลองในทุกๆ สิ่งที่น่าสนใจหรืออยากทดสอบความถูกต้อง แต่สิ่งสำคัญคือ การเปรียบเทียบระหว่างผลสัมฤทธิ์ ซึ่งอาจเป็นผลผลิต (output) หรือผลลัพธ์ (outcome) ของการให้บริการ กับค่าใช้จ่ายหรือต้นทุน (cost) หรือทรัพยากร (resources) รวมทั้งมิติคุณภาพอื่นๆให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย

ปัญหาธาลัสซีเมียของไทย

โรคธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นกลุ่มโรคผิดปกติทางพันธุกรรมของเม็ดเลือดแดงส่งผลให้เกิดภาวะซีด ภาวะเหล็กเกิน จนเป็นผลให้เกิดพยาธิสภาพแทบทุกอวัยวะของร่างกาย เป็นโรคที่พบได้ชุกชุมมากในประชากรไทย รวมถึงเอเชียอาคเนย์ ในประเทศไทยมีผู้ที่มียีนธาลัสซีเมียกว่า 20 ล้านคนหรือประมาณ 1 ใน 3 ของประชากร ผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดต่างๆ มีสัดส่วนประมาณร้อยละ 1 ของประชากร คือประมาณ 630,000 คน โดยจะแสดงอาการแตกต่างกัน ตั้งแต่โลหิตจางเล็กน้อยไปจนถึงรุนแรงมาก หรือเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือมีชีวิตอยู่ในช่วงสั้นๆ หลังคลอด

สำหรับโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขไทย ได้แก่ Hb Bart's disease (ตายคลอดทั้งหมดหรือตายหลังคลอดในระยะเวลาสั้นๆ) homozygous b-thalassemia major (อายุขัยเฉลี่ย 10 ปีถ้ารับการรักษาแบบระดับปานกลาง แต่ถ้าได้รับการรักษาที่ดีที่สุด จะมีชีวิตที่ยืนยาวกว่านี้) และ b-thalassemia / Hb E (อายุขัยเฉลี่ย 30 ปี มีความหลากหลายในความรุนแรง) โดยประชากรไทยร้อยละ 36.9 เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ ที่มีโอกาสมีบุตรเป็นโรคทั้งสามดังกล่าว ส่วนพาหะที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งคือ Hb E trait (ร้อยละ 27.9) รองลงมาคือพาหะ a-thalassemia 1 และ b-thalassemia ตามลำดับ

สตรีตั้งครรภ์ในประเทศไทยมีโอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงค่อนข้างสูง โดยเฉพาะเขตภาคเหนือจะมีความเสี่ยงต่อการมีทารกคลอดมาเป็นโรคสูงที่สุด เนื่องจากเป็นภูมิภาคที่มีพาหะของ a-thalassemia 1 และ b-thalassemia มากกว่าภาคอื่นๆ ในแต่ละปีจะมีการคลอดของประชากรไทย 800,000 คน พบว่ามีคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรครุนแรงอยู่ 17,012 คู่ และคลอดบุตรเป็นโรครุนแรง 4,253 รายต่อปี ซึ่งค่าดูแลรักษาโดยรวมประมาณ 21,500 ล้านบาท (มีคู่เสี่ยงต่อ b-thalassemia major 826 ราย คลอดบุตรเป็นโรคประมาณ 207 ราย ค่าใช้จ่ายตลอดอายุขัยมากกว่า 260 ล้านบาท คู่เสี่ยงต่อ b-thalassemia/Hb E 12,853 ราย คลอดบุตรเป็นโรค 3,213 ราย ค่ารักษาตลอดอายุขัยมากกว่า 21,205 ล้านบาท และคู่เสี่ยงต่อ Hb Bart's disease 3,333 ราย คลอดบุตรเป็นโรค 833 ราย ค่ารักษามารดาที่จะมีภาวะแทรกซ้อนจากการมีบุตรเป็นโรคเกือบ 21 ล้านบาท[1] นับเป็นภาระใหญ่หลวงของประเทศ รวมทั้งเป็นความทุกข์ของครอบครัวที่ต้องประสบเหตุการณ์เหล่านี้ จึงได้มีแนวคิดในการป้องกันและควบคุมโดยวิธีคัดกรองและวินิจฉัยก่อนคลอด[2] ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพสูง[2-4]

ในแต่ละปี มีทารกเกิดใหม่ด้วยโรคธาลัสซีเมียประมาณปีละ 12,125 ราย (ถ้าคิดจากฐานการคลอดปีละ 1 ล้านราย) ซึ่งเป็นผลให้เด็กเหล่านี้มีพัฒนาการที่ไม่สมวัย และเป็นภาระของครอบครัวที่จะต้องดูแลรักษาไปตลอดอายุขัย โดยพบว่า ผู้ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลตลอดอายุขัยประมาณ 1,260,000 ถึง 6,680,000 บาท โดยเฉลี่ย 10,550 บาท ต่อคนต่อเดือน ส่วนค่าใช้จ่ายในการป้องกันและควบคุมโรค เฉพาะค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยของคู่สมรส จะพบเพียงคู่ละประมาณ 50 บาท ซึ่งเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายในการรักษาจะมีความแตกต่างกันมาก กล่าวโดยรวมแล้วโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทยจึงเหมาะแก่การได้รับการควบคุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้วยวิธีก่อนคลอด[2-4] (prenatal strategy for prevention and control severe thalassemia)

หลักในการควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

1) ***การรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้แล้วให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด*** ได้แก่ การดูแลรักษาสุขภาพอย่างเหมาะสม เช่น ออกกำลังกายแต่พอดี รับประทานอาหารถูกส่วนและเพียงพอ โดยเฉพาะโฟเลต การให้เลือดอย่างเหมาะสม การให้ยาขับเหล็ก การตัดม้ามในบางราย รวมทั้งการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือ stem cell ซึ่งยังทำได้น้อยรายด้วยปัจจัยที่หลากหลาย เป็นต้น ซึ่งหลักข้อนี้ โดยทั่วไปแล้วจะต้องอยู่ภายใต้การดูแลของกุมารแพทย์หรืออายุรแพทย์อย่างเหมาะสมและต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามโดยภาพรวมแล้วนับว่าคุณภาพชีวิตยังคงด้อยกว่าที่ควรจะเป็น เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคสูง การดูแลรักษาไม่ทั่วถึง แม้ว่าปัจจุบันนี้มีความก้าวหน้าในการดูแลรักษาเป็นอย่างมากก็ตาม
2) ***การป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียไม่ให้มีรายใหม่เกิดขึ้น*** ซึ่งมีหลายแนวทาง เช่น หลีกเลี่ยงการแต่งงานกับคนที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียด้วยกัน หลีกเลี่ยงการมีลูกถ้าทราบว่าเป็นคู่เสี่ยง หรือเมื่อต้องการตั้งครรภ์ก็ให้หลีกเลี่ยงการมีลูกที่มีโรค (เช่น การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว และไม่ย้ายตัวอ่อนที่เป็นโรค) หรือวินิจฉัยก่อนคลอดก่อนที่ทารกจะถึงวัยเลี้ยงรอด(viable stage) แล้วเลือกยุติการตั้งครรภ์ในรายที่เป็นโรครุนแรง ในกรณีนี้จำเป็นจะต้องตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาคู่เสี่ยง ให้คำแนะนำในการมาทำการวินิจฉัยก่อนคลอด โดยมีผู้เชี่ยวชาญให้คำปรึกษา ในปัจจุบันถือว่าการวินิจฉัยก่อนคลอดเป็นวิธีเดียวที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุม[2;4]

ทั้งสองหลักการดังกล่าวจำเป็นต้องทำควบคู่กันไป คือดูแลรักษาผู้ที่เป็นโรคให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ซึ่งถือว่าเป็นอุดมคติหรือเป็นจริยธรรมที่ต้องทำให้ได้อย่างทั่วถึงในอนาคต และป้องกันไม่ให้มีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้น ซึ่งในที่นี้จะเน้นถึงวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอดในคู่สมรสที่เสี่ยงเป็นหลัก

ยุทธวิธีการควบคุมโรคธาลัสซีเมียก่อนคลอดมีหลากหลายรูปแบบ ซึ่งเหมาะสมแตกต่างกันไปตามยุคสมัย หรือภูมิภาคที่มีความชุกและเศรษฐานะแตกต่างกัน โดยต้องการงานวิจัยรองรับ เช่น การตรวจคัดกรองค้นหาพาหะยีน a-thal 1 (เพื่อหาคู่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค Hb Bart's) พบว่ามีความคุ้มค่าสำหรับประชากรทางภาคเหนือของไทย แต่อาจไม่คุ้มค่าสำหรับภาคใต้ที่มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า หรืออาจคุ้มค่าถ้าการตรวจคัดกรองหรือวิธีวินิจฉัยพาหะมีราคาถูกลง หรือ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีเจาะน้ำคร่ำเป็นวิธีที่สะดวกและความเสี่ยงต่ำต่อการแท้งเมื่อเทียบกับการเจาะเลือดจากสายสะดือ แต่ยังมีปัญหาในทางห้องปฏิบัติการได้บ่อย บางสถาบันสามารถควบคุมห้องปฏิบัติการได้ดี มีปัญหาการปนเปื้อนเซลล์มารดาน้อย ก็สามารถให้บริการด้วยการเจาะน้ำคร่ำได้ แต่ในความเป็นจริง เทคนิคการวิเคราะห์ดีเอ็นเอในเชิงปฏิบัติในวงกว้างยังคงมีปัญหาอยู่อีกมาก ยากที่จะทำให้เห็นประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคธาลัสซีเมียรายใหม่ลงได้อย่างชัดเจนในเวลานี้ เนื่องจากยังไม่สามารถให้บริการได้อย่างทั่วถึงและยั่งยืน จึงจำเป็นต้องสร้างระบบบริการที่มีประสิทธิภาพของการส่งต่อผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคให้ได้ไปรับบริการอย่างเหมาะสมและทันต่ออายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องให้ได้ อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวจัดเป็นวิธีที่ดีและมีประสิทธิภาพ ที่ควรนำมาพัฒนาและประยุกต์ใช้ในอนาคตให้มากขึ้นเพราะวิธีการเจาะน้ำคร่ำทำได้ง่ายและมีความเสี่ยงในการแท้งบุตรตามหลังการทำหัตถการต่ำกว่าวิธีการเจาะเลือดสายสะดือ ซึ่งยากกว่าและมีสูติแพทย์ที่สามารถทำได้ในจำนวนที่จำกัดกว่า บางสถาบันสามารถวินิจฉัยพาหะธาลัส-ซีเมีย สายแอลฟาด้วยวิธี PCR ได้ แต่ยังมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายที่สูง ทำให้หลายๆ สถาบันไม่นิยมเพราะอาจไม่คุ้มค่า โดยเฉพาะในกรณีที่ทำการตรวจในปริมาณที่น้อยเกินกว่าจะคุ้มค่า

ที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นได้ว่า นโยบายการประยุกต์และพัฒนางานวิจัยและการนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์ ต้องขึ้นกับความชุกของโรค ความพร้อมทางห้องปฏิบัติการ เศรษฐานะของประชากรเป้าหมาย ตัวอย่างในเรื่องของการควบคุมโรคธาลัสซีเมียเป็นปัญหาปัจจุบันที่เร่งด่วน ประโยชน์ของการวิจัยในการประยุกต์ใช้ต้องประเมินในสภาวะปัจจุบันและต่อเนื่อง ผลการวิจัยจำนวนมากที่จะมีคุณค่าในวันข้างหน้าอย่างสูงส่ง อาจยังเห็นว่ามีประโยชน์น้อยในวันนี้ นักวิชาการจำเป็นต้องเข้าถึงการประเมิน และประยุกต์องค์ความ

รู้ที่เหมาะสมที่สุดสำหรับปัญหาปัจจุบัน ให้คุ้มค่า คุ้มทุน และมีประสิทธิผลมากที่สุด สำหรับการควบคุมด้วยวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอดซึ่งได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพแล้วนั้น ประกอบด้วยหลักการสำคัญคือ

1) *ให้ความรู้ ทั้งต่อผู้ให้บริการ ผู้รับบริการโดยตรงตามกลุ่มเป้าหมาย เช่นหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรสรวมทั้งประชาชนทั่วไป ซึ่งการมีความรู้เป็นปัจจัยสำคัญต่อความสำเร็จของโครงการ โดยเน้นความเป็นพาหะ ความเป็นคู่เสี่ยง และความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค*
2) *การตรวจคัดกรองหาพาหะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะตั้งครรภ์ ซึ่งถ้าสตรีเป็นพาหะต้องคัดกรองสามีดูว่าเป็นพาหะด้วยหรือไม่ อย่างไรก็ตามการตรวจกรองก่อนตั้งครรภ์จะทำให้คู่สมรสมีทางเลือกมากขึ้น แต่ปัจจุบันยังพบว่าการมารับคำปรึกษาก่อนตั้งครรภ์ยังมีจำนวนน้อย*
3) *การให้คำปรึกษาและแนะนำทางพันธุศาสตร์ ให้คู่สมรสเข้าใจถึงความเสี่ยง ธรรมชาติของโรค แนวทางการหลีกเลี่ยงการมีลูกที่เป็นโรค การให้ทางเลือกแก่คู่สมรส*
4) *การวินิจฉัยก่อนคลอด (ในรายที่เป็นคู่เสี่ยงและคู่สมรสเลือกที่จะทำการตรวจวินิจฉัย)*
5) *การให้ทางเลือกแก่คู่สมรส ในการตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ลูกเป็นโรคชนิดรุนแรง หรือการเตรียมความพร้อมในการดูแลบุตรที่เป็นโรคถ้าเลือกที่จะดูแลและรับการรักษา เป็นต้น*

การควบคุมธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด

ในเขตภาคเหนือ โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่พบบ่อยได้แก่ โรค Hb Bart's, homozygous b-thalassemia (b-thalassemia major) และโรค b-thalassemia/Hb E พบอัตราของพาหะของ a-thal 1 สูงถึงร้อยละ 14 ของประชากรภาคเหนือ[5] และนับเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของการเกิดทารกบวมน้ำ คือร้อยละ 80-90 ของทารกบวมน้ำ[6] ในแต่ละปี โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่จะพบทารกบวมน้ำจากโรค Hb Bart's ประมาณ 20-30 ราย ผู้ป่วยรายใหม่ของ b-thalassemia major 15-20 ราย และ b thalassemia/Hb E 30-40 ราย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่จึงได้นำนโยบายการป้องกันการเกิดธาลัสซีเมียรุนแรงรายใหม่ โดยอาศัยยุทธวิธีก่อนคลอดในการควบคุม[2] ซึ่งประกอบด้วยหลักการสำคัญคือ คัดกรองค้นหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงขณะมาฝากครรภ์ ทำการวินิจฉัยก่อนคลอดในรายที่เป็นคู่เสี่ยง และเลือกยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ทารกเป็นโรคชนิดรุนแรง

1 การคัดกรองค้นหาคู่เสี่ยง (Detection of couple at risk)

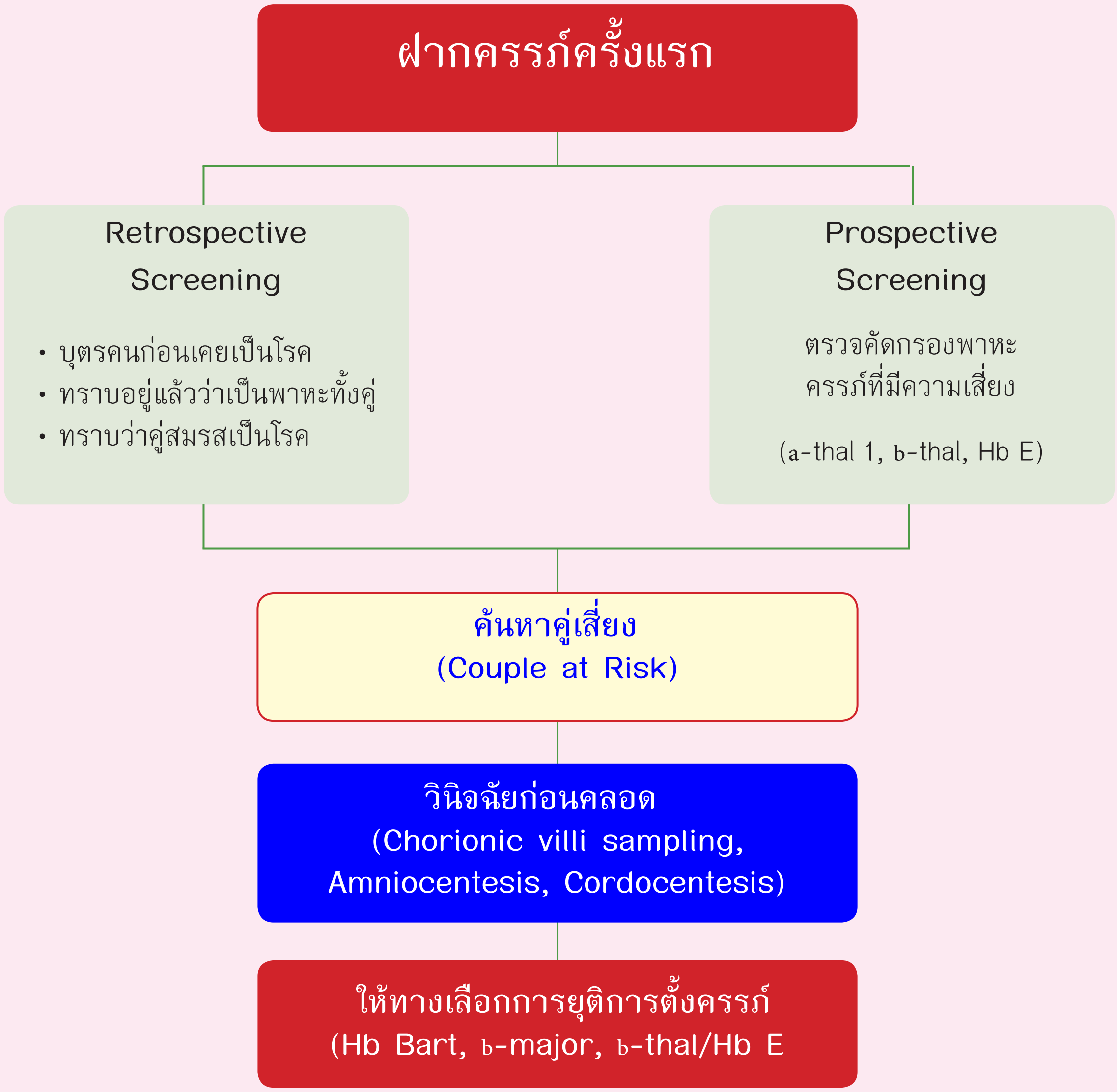
วิธีค้นหาคู่เสี่ยงประกอบด้วยสองวิธีหลัก คือ

1) Retrospective screening (complete history review) อาศัยการซักประวัติเกี่ยวกับโรคเลือด ซึ่งที่สำคัญคือ การมีบุตรคนก่อนเป็นโรคธาลัสซีเมียหรือทารกบวมน้ำจาก Hb Bart's disease หรือทราบว่าเป็นพาหะมาก่อนแล้วจากการคัดกรองในครรภ์ก่อน หรือคัดกรองมาจากที่อื่น เป็นต้น
2) Prospective screening เป็นการคัดกรองในสตรีฝากครรภ์ทั่วไปที่ไม่ทราบความเสี่ยง ไม่เคยตรวจมาก่อน มีวิธีการสำคัญคือ

Screening Test

เป็นการคัดกรองพาหะในสตรีตั้งครรภ์ โดย thal screen เพื่อคัดกรองพาหะ a-thal 1 และ b-thal เช่น osmotic fragility (OF) test[7] หรือ mean corpuscular volume (MCV) และ Hb E screen เพื่อคัดกรองพาหะ Hb E เช่น dichlorophenolindolphenol precipitation test (DCIP test) (โดยเฉพาะ KKU-DCIP ที่พัฒนาโดยคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น) หรือ Hb E screen test (ที่พัฒนาโดยคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่) เนื่องจาก OF / MCV คัดกรอง Hb E ได้ไม่สมบูรณ์ คือประมาณกว่าหนึ่งในสามของพาหะ Hb E ให้ผล OF / MCV ที่ปกติได้[8]

ในทางปฏิบัติจะเจาะเลือดคู่สมรสทั้งคู่ขณะมาฝากครรภ์ครั้งแรก ถ้าผลเลือดภรรยาให้ผลลบ (ปกติ) ทั้ง thal screen และ Hb E screen หมายถึงการตั้งครรภ์ที่ไม่ใช่คู่เสี่ยง ไม่ต้องทำ diagnostic test ต่อไป แต่ถ้า thal หรือ Hb E screen ให้ผลบวก จะทำการตรวจเลือดในสามีต่อ และถ้าผลตรวจของสามีเป็นลบทั้ง thal screen และ Hb E screen จะสรุปว่าเป็นการ



รูปที่ 1: ยุทธวิธีในการควบคุมธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรง[2;4]

ตั้งครรภ์ที่ไม่ใช่คู่เสี่ยง แต่ถ้ามีผลเป็นบวกทั้งสองอย่าง (ประมาณร้อยละ 10) ก็จะทำการตรวจยืนยันพาหะด้วย diagnostic test ต่อไป

Diagnostic Test

เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการเป็นพาหะ a-thal 1 (SEA type ร่วมกับ THAI deletion) ด้วยเทคนิค PCR และพาหะ b-thalassemia หรือพาหะ Hb E ด้วยการวัดระดับ Hb A_2 ซึ่งอาจตรวจด้วยวิธี Hb typing มาตรฐานและวัดปริมาณ Hb A_2 หรือ microcolumn chromatography หรือ HPLC (high performance liquid chromatography)

มีการพัฒนาเทคนิคต่างๆ ในการวินิจฉัยพาหะอย่างต่อเนื่อง ทั้งด้านวิเคราะห์ดีเอ็นเอ หรือ อิมมูโนวิทยา แต่ละวิธีใหม่ ๆนั้น จะพยายามหาเทคนิคราคาที่ถูกลง ที่สำคัญคือให้สะดวกในทางปฏิบัติ และจะได้มีใช้แพร่หลายมากขึ้น ตัวอย่างเช่น การพัฒนา IC (immunochromatographic) strip[9] เป็นเทคนิคตรวจหาฮีโมโกลบินบาร์ทปริมาณเล็กน้อยซึ่งพบในผู้เป็นพาหะของ a-thal 1 มีความไวสูงมาก ราคาถูกกว่าการตรวจยืน a-thal 1 ด้วย PCR แต่ความจำเพาะไม่ 100 % ดังนั้นจึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับทดสอบในรายที่ thal screen ให้ผลบวก ซึ่งถ้า IC strip ให้ผลลบแปลว่าไม่เป็นพาหะ a-thal 1 ไม่จำเป็นต้องตรวจ PCR

ต่อ แต่ถ้าให้ผลบวกมีส่วนหนึ่ง (กว่าร้อยละ 10) เป็นผลบวกลวง จึงอาจตรวจ PCR เพื่อตรวจให้แน่นอน การตรวจ IC strip ซึ่งเป็น secondary screening ก่อนทำ PCR ช่วยลดค่าใช้จ่ายลง แต่เพิ่มขั้นตอน หรือสร้างความยุ่งยากในกระบวนการทางคลินิกได้ อาจไม่เหมาะกับการใช้ในวงกว้าง ซึ่งต้องมีการประเมินต่อไป

ประสบการณ์ของทีมงานของผู้เขียนใช้เทคนิค PCR for a-thal 1 (SEA type) ซึ่งได้พัฒนามาจากวิธีของ Chang และคณะ[10] โดยเปลี่ยนแปลง primer ตัวที่เป็นตัวกำหนดสำหรับ a-thal 1 trait ใหม่ ทำให้ในคนปกติมี PCR product เป็น 314 base pairs อย่างเดียว ขณะที่ผู้ที่เป็นพาหะของ a-thal 1 จะพบ PCR product เป็น 314 และ 188 base pairs[11] ในประสบการณ์การคัดกรองกว่า 40,000 รายพบว่าสามารถคัดกรองทารกฮีโมโกลบินบาร์ทได้เกือบทั้งหมด มีเพียงจำนวนเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 เท่านั้นที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจากมิวเตชั่นชนิดอื่นที่ไม่ใช่ SEA type ที่หลุดจากการคัดกรองได้เช่น THAI deletion จะเห็นได้ว่าการคัดกรองในแต่ละภูมิภาคจำเป็นต้องทราบความชุกและชนิดของปัญหาที่พบบ่อยและปรับยุทธวิธีให้เหมาะสมกับภูมิภาคของตนเอง หรือในภูมิภาคที่ความชุกของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทต่ำมาก การตรวจคัดกรองและควบคุมอาจไม่คุ้มกับความสิ้นเปลืองที่ต้องลงทุนก็ได้ ซึ่งก็อาจจะใช้กลวิธีอื่นต่อไป

2 การวินิจฉัยก่อนคลอดทางคลินิก (Prenatal diagnosis; PND)

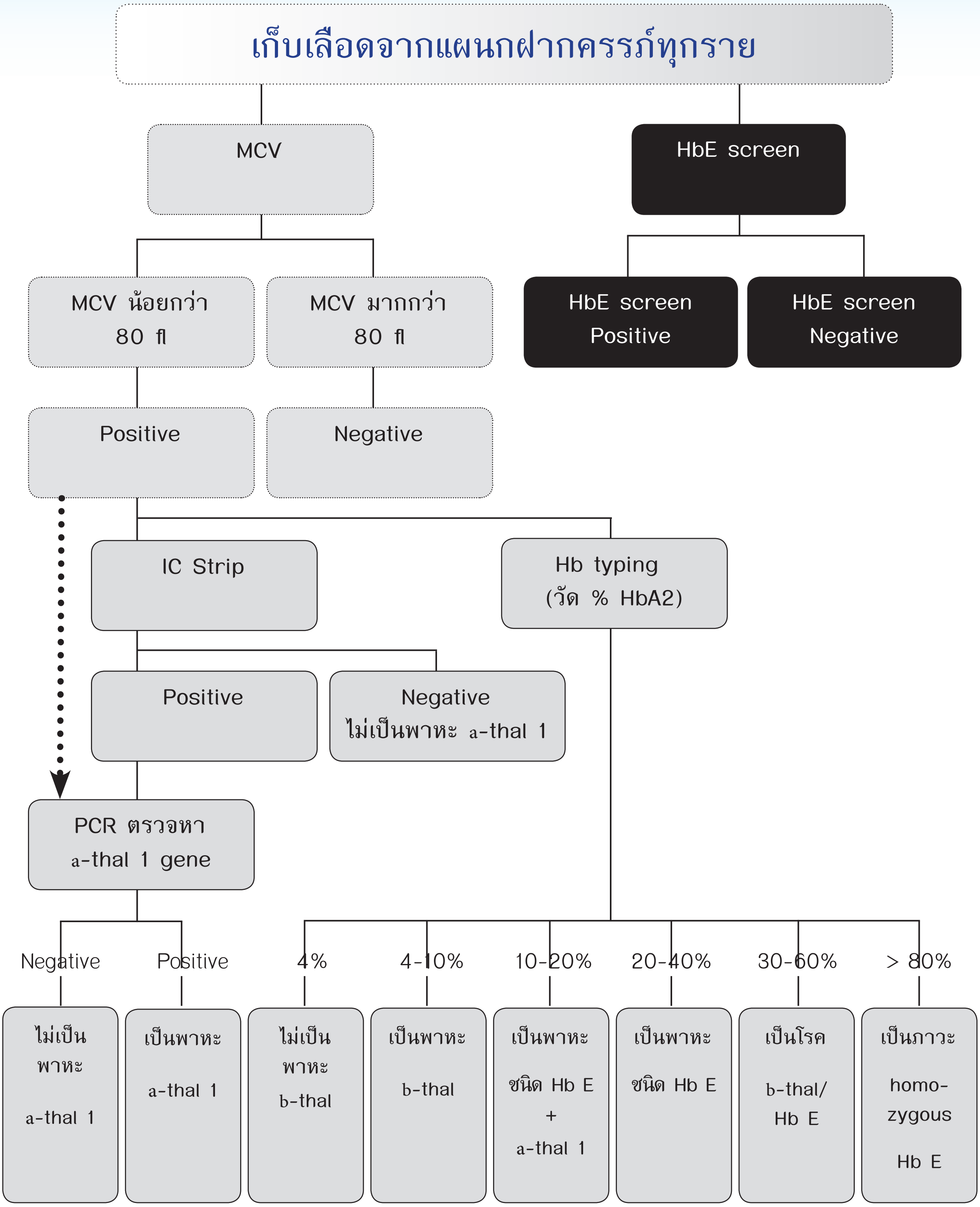
คู่สมรสที่มีความเสี่ยงทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จะได้รับคำปรึกษาและแนะนำเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งมีทางเลือกในวิธีการต่างๆคือ ตัดชิ้นเนื้อรก (ในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์) หรือเจาะน้ำคร่ำ (ในช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์) นำเนื้อรกหรือเซลล์ในน้ำคร่ำไปตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ หรือเจาะเลือดสายสะดือ (ในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์) และนำเลือดไปวิเคราะห์แยกฮีโมโกลบินด้วยวิธี automated High Performance Liquid Chromatography (automated HPLC)

ในรายที่มีความเสี่ยงต่อ Hb Bart's ควรตรวจคัดกรองและติดตามด้วยอัลตราซาวด์ ซึ่งทำได้ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก จากประสบการณ์ที่มากขึ้นพบว่า ทารกที่เป็นโรค Hb Bart's มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของร่างกายที่ทำให้เห็นทางคลื่นเสียงความถี่สูงเร็วกว่าที่เคยเชื่อกันมาแต่ก่อน เช่น ความหนาของรกจะเริ่มเห็นชัดเจนตั้งแต่อายุครรภ์เพียง 13-14 สัปดาห์[12] หรืออัตราส่วนของขนาดหัวใจต่อทรวงอกที่เกิน 0.5 จากประสบการณ์ที่ผ่านมาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่า เกือบทั้งหมดของทารกโรค Hb Bart's อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์จะมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของร่างกายที่ทำให้เห็นทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่แสดงออกให้เห็นชัดเจนแล้ว ดังนั้น ลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงจะช่วยบอกความเสี่ยงได้ดี (ถ้าขนาดหัวใจและรกปกติอาจหลีกเลี่ยงการเจาะสายสะดือ และทำการติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแทนได้)

3. การยุติการตั้งครรภ์ (Therapeutic termination of pregnancy)

ในรายที่ผลตรวจพบทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จะได้รับคำปรึกษาและให้ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ ซึ่งวิธีการหลักในการยุติการตั้งครรภ์คือให้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง misoprostol และติดตามกระบวนการเจ็บครรภ์อย่างใกล้ชิดจนการแท้งครบสมบูรณ์ สำหรับรายที่เลือกดำเนินการตั้งครรภ์ต่อไป จะได้รับการดูแลในคลินิกครรภ์เสี่ยงสูง และเตรียมพร้อมสำหรับการดูแลทารกที่เป็นโรคให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ยกเว้นกรณีของทารกที่เป็น Hb Bart's จะได้รับคำแนะนำให้ยุติการตั้งครรภ์เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับมารดา

ตัวอย่างแนวทางยุทธวิธี



รูปที่ 2 รูปแบบการตรวจคัดกรองที่เป็นผลสรุปจากการทำงานวิจัยควบคู่

หมายเหตุ: 1 ถ้าผล MCV - negative และ E-screen - Negative ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นไม่เป็นพาหะและไม่เป็นคู่เสี่ยง

2 ถ้าผล MCV - negative ทั้งสามีและภรรยา ไม่ต้องทำ E-screen ต่อก็ได้ และถือว่าไม่เป็นคู่เสี่ยง

จากการทดสอบหลายยุทธวิธี (ที่ได้ผลดี แต่ความพร้อมในแต่ละวิธีอาจแตกต่างกัน) อาจมีหลายทางเลือกในรายละเอียดปลีกย่อย ดังตัวอย่างเช่น

Screening Test

- คัดกรองพาหะในสตรีตั้งครรภ์ ด้วย osmotic fragility (OF) test หรือ mean corpuscular volume (MCV) และ DCIP test หรือ KKU-DCIP หรือ Hb E screen test
- ถ้าผลลบทั้งสองชนิดก็ไม่จำเป็นต้องตรวจใด ๆ ต่อ
- ถ้าให้ผลบวก ให้ตรวจคัดกรองสามี ถ้าให้ผลบวกต่อการเป็นพาหะที่ทำให้ทั้งคู่มีความเสี่ยงต่อการมีทารกเป็นธาลัสซีเมียรุนแรง ให้ทำการตรวจยืนยันความเป็นพาหะ (diagnostic test)

Diagnostic Test

- thal screen ผลลบ และ Hb E ผลบวก : ตรวจระดับ Hb A_2 (เช่น microcolumn chromatography)
- thal screen ผลบวก และ Hb E ผลลบ/บวก : ตรวจระดับ Hb A_2 และ PCR **หรือ** : ตรวจระดับ Hb A_2 และ IC-Strip (ถ้า + ให้ยืนยันด้วย PCR)

หมายเหตุ ถ้า Immunochromatographic (IC) strip ให้ผลลบ แปลว่าไม่เป็นพาหะ a-thal 1 ถ้าให้ผลบวกแปลว่าน่าจะเป็น (โอกาสสูง) พาหะอาจเลือกตรวจ PCR เพื่อยืนยัน หรืออนุมานว่าเป็น a-thal 1 แล้วดูแลเหมือนคู่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค Hb Bart's

สรุป คู่เสี่ยงคือ

- PCR ให้ผลบวกทั้งคู่ (ถ้าทำไม่ได้ อาจอนุโลมใช้ IC strip แทน) : เสี่ยงต่อ Hb Bart's
- Hb A_2 สูงทั้งคู่: เสี่ยงต่อ b thalassemia major
- Hb A_2 สูง และอีกคนมี Hb E ผลบวก : เสี่ยงต่อ b-thalassemia/Hb E

การวินิจฉัยก่อนคลอด

คู่เสี่ยงต่อโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย หรือ เบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

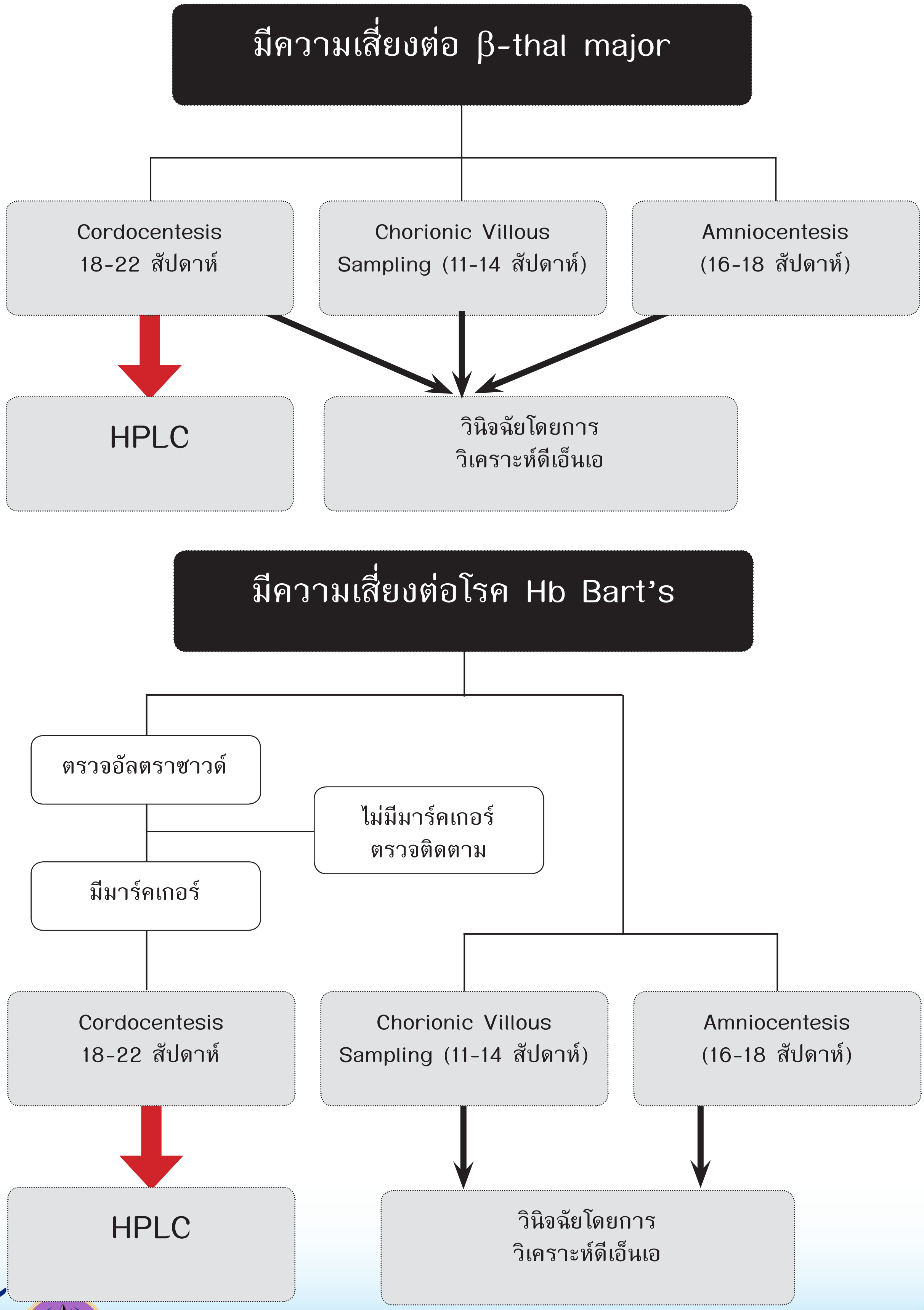
- ตัดชิ้นเนื้อรก : วิเคราะห์ดีเอ็นเอ
- เจาะน้ำคร่ำ : วิเคราะห์ดีเอ็นเอ
- เจาะเลือดสายสะดือ : แยกฮีโมโกลบินด้วยเทคนิค HPLC หรือ IEF (isoelectric focusing)

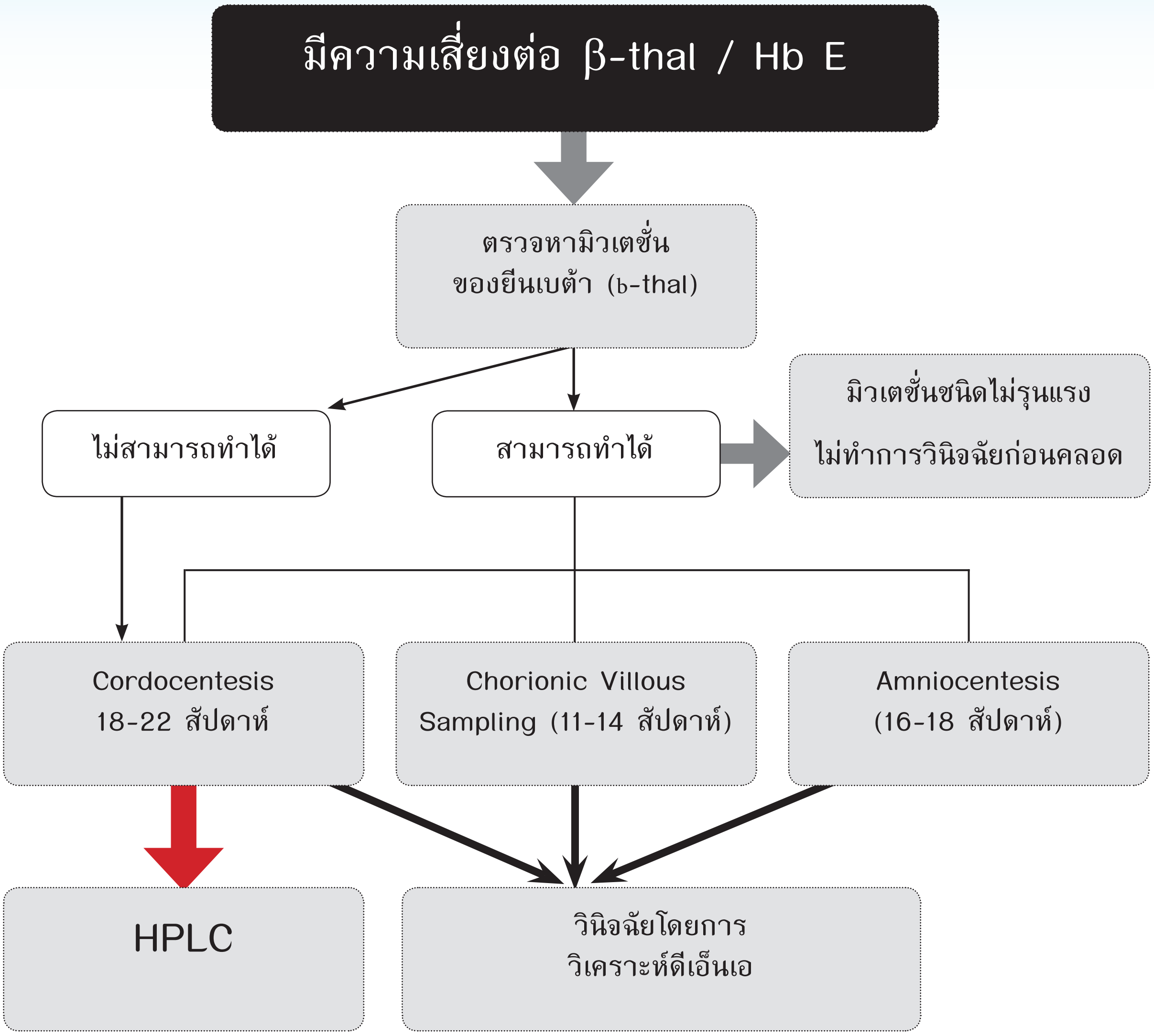
คู่เสี่ยงต่อโรคโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

- **ตรวจอัลตราซาวด์** ควรได้ตรวจอย่างน้อย 3 ครั้ง คือขณะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-22 สัปดาห์) ขณะ 24-28 สัปดาห์ และตอนระยะใกล้คลอดอีก 1 ครั้ง สำหรับรายที่มาฝากครรภ์เร็ว แนะนำให้ตรวจช่วง 12-17 สัปดาห์ 1 ครั้งด้วย เนื่องจากทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวนมากมีมาร์คเกอร์ทางอัลตราซาวด์ปรากฏให้เห็นแล้ว (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมของเนื้อหาเรื่องคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่เป็น Hb Bart's ในบทที่ 8) ถ้าพบมาร์คเกอร์ดังกล่าวจะแนะนำให้เจาะเลือดสายสะดือ ซึ่งจะมีโอกาสพบว่าทารกเป็น Hb Bart's สูงมากมากกว่าการคาดการณ์จากกฎของเมนเดล ที่บอกว่าคู่เสี่ยงจะมีโอกาสที่ทารกจะเป็นโรคร้อยละ 25 ทั้งนี้เนื่องจากทารกถูกคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและอยู่ในข่ายสงสัยแล้วจากการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างดังกล่าว
- **ทางเลือกรอง** เจาะเลือดสายสะดือตรวจแยกฮีโมโกลบิน (ในกรณีนี้ควรทำเฉพาะรายที่คู่เสี่ยงได้รับการทดสอบด้วย PCR)

แนวทางในระยะหลังนี้ ทีมงานของผู้เขียนพบว่าในรายที่มีความเสี่ยงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ทการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะจะมีความคุ้มทุนมากกว่า ทำให้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 70 ของคู่เสี่ยงหลีกเลี่ยงการเจาะเลือดสายสะดือได้ แต่มีข้อเสียที่ต้องตรวจอัลตราซาวด์หลายครั้ง โดยทั่วไปแล้วหลัง 24 สัปดาห์จะปรากฏอาการทุกราย ถ้าไม่มีอาจไม่จำเป็นต้องตรวจอีก แต่แนะนำให้ตรวจซ้ำก่อนคลอดอีกสักหนึ่งครั้งในไตรมาสที่สาม หรือวันที่จะคลอด

รูปที่ 3 รูปแบบการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่เป็นผลสรุปจากการทำงานวิจัยควบคู่ ทั้ง 3 กลุ่มโรครุนแรง





ในการนำองค์ความรู้จากงานวิจัยมาใช้ จำเป็นต้องมีการประเมินถึงประสิทธิภาพ ความคุ้มค่า คุ้มทุนด้วยการวิจัยเชิงคลินิกอย่างเป็นระบบ ในช่วงกว่า 10 ปีที่ผ่านมา ทีมงานผู้เขียนได้ศึกษาวิจัยเชิงประยุกต์ในสตรีที่มาฝากครรภ์กว่า 43,000 ราย โดยได้ทำการตรวจคัดกรองแบบ retrospective screening สามารถคัดกรองหาคู่เสี่ยงและทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจำนวน 441 ราย พบว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงสายแอลฟา (Hb Bart's) 56 ราย และสายเบต้า 60 ราย ส่วน prospective screening ในสตรี 34,328 ราย คัดกรองหาคู่เสี่ยงและทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 602 ราย พบว่าเป็นโรครุนแรงสายแอลฟา (Hb Bart's) 48 ราย และสายเบต้า 71 ราย ในโปรแกรม prospective นี้ ค้นหาในรายที่ให้ผลบวกจากการคัดกรองขั้นต้นประมาณร้อยละ 28 ของสตรีตั้งครรภ์ และผลบวกของทั้งคู่สมรส ร้อยละ 9 ซึ่งจำเป็นสำหรับการทดสอบยืนยันการเป็นพาหะ (PCR, Hb A_2) ในช่วงเวลาดังกล่าว รวมทั้ง retrospective และ prospective screening มีการทำ cordocentesis เพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด 1,043 ครั้ง สามารถวินิจฉัยโรค Hb Bart's ได้ 104 ราย b-thalassemia major 51 ราย และ b-thalassemia/Hb E 80 ราย ในโปรแกรมนี้พบว่ามีทารกเสียชีวิตอันสัมพันธ์กับการเจาะสายสะดือทารกร้อยละ 1.4

โรค Hb Bart's ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

จากประสบการณ์ช่วงแรกๆของผู้เขียน[4] จำนวนสตรีที่คลอดในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และได้รับการคัดกรอง 34,328 ราย (จำนวนหนึ่งของสตรีที่มาฝากครรภ์ไปคลอดที่อื่น) มีจำนวนที่ไม่ได้รับการคัดกรอง 8,204 ราย พบว่ามีทารกบวมน้ำจาก Hb Bart's 16 ราย (ร้อยละ 0.19) แต่ในกลุ่มที่ได้รับการคัดกรองโรค Hb Bart's และพบว่าเป็นโรคจำนวน 104 ราย (ร้อยละ 0.3) สามารถวินิจฉัยได้หมดก่อนเกิดการบวมน้ำ ในช่วงสี่ปีก่อนที่จะเริ่มใช้นโยบายควบคุมธาลัสซีเมียพบว่า อุบัติการณ์ของทารกบวมน้ำจาก Hb Bart's ร้อยละ 0.3 (89 ใน 29,399 การคลอด) ทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีภาวะบวมน้ำแล้ว นับเป็นตัวอย่างที่ดีของการประยุกต์ความรู้จากห้องปฏิบัติการสู่คลินิก ที่ทำให้โรค Hb Bart's ทั้งหมดถูกพบเห็นก่อนเกิดการบวมน้ำ ทำให้ไม่มีการบวมน้ำ (hydrops) จากโรคนี้เกิดขึ้น ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในมารดาที่สัมพันธ์กับทารกบวมน้ำก็หมดไปด้วย ถึงแม้ว่ายุทธวิธีนี้จะประสบความสำเร็จในการป้องกันทารกบวมน้ำได้อย่างดี แต่ก็มีข้อด้อยหลายประการที่ต้องอาศัยการวิจัยในอนาคตมาช่วยแก้ไข โดยการวินิจฉัยจำนวนมากแม้จะทำก่อนเกิดบวมน้ำ แต่ก็ยังนับว่าค่อนข้างช้า คือเกือบกึ่งการตั้งครรภ์ การตรวจอัลตราซาวด์ตั้งแต่ต้นไตรมาสที่สองอาจช่วยให้วินิจฉัยได้เร็วขึ้น การวิจัยในเรื่องนี้ได้ระบุเพิ่มเติมไว้ในบทที่ 8

ประสบการณ์นี้ทำให้เห็นว่า ยุทธวิธีดังกล่าวช่วยป้องกันการสูญเสียงบประมาณ ที่คิดเป็นจำนวนเงิน

ตัวอย่างประสบการณ์การควบคุมธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

Total ANC	42,532
Retrospective screening	
Couples at risk	441
Prenatal diagnosis	441
Fetal diagnosis	
■ Hb Bart's	56
■ Homozygous b-thalassemia	28
■ b-thalassemia/Hb E	32
■ Severe thalassemia	116
Prospective screening	
Total screened women	34,328
Women with positive test	11,060
Screened husbands	5,164
Couples at risk	901
■ Total PND	602
■ Serial ultrasound	120
Fetal diagnosis	
■ Hb Bart's	48
■ Homozygous b-thalassemia	23
■ b-thalassemia/Hb E	48

ตามการคำนวณข้างต้นแล้ว จะประหยัดงบประมาณได้นับร้อยล้านบาทเลยทีเดียว และที่สำคัญคือ ผลกระทบต่อจิตใจและสังคมที่ไม่อาจคำนวณเป็นตัวเงินได้ ก็สามารถช่วยบรรเทาไปได้อย่างมหาศาล ภาพชินตาของเด็กซีดที่มาเติมเลือดในอดีตได้ลดลงไปอย่างมากมาย ผู้ป่วยรายใหม่ที่แผนกกุมารเวชศาสตร์ลดลง นี่ย่อมเป็นตัวอย่างที่เป็นรูปธรรมชิ้นสำคัญอันหนึ่งของงานวิจัยไทย จากการวิจัยที่ไม่ซับซ้อนแต่มีผลต่อคุณภาพชีวิตในสังคมอย่างมาก

การประยุกต์ทางคลินิกที่เปลี่ยนไปตามองค์ความรู้

ปัญหาธาลัสซีเมียนับเป็นปัญหาที่เร่งด่วน ที่ไม่สามารถรอการศึกษาวิจัยอันสมบูรณ์แบบมาประยุกต์ใช้ได้ แต่นักวิชาการเชิงคลินิกจำจะต้องใช้ดุลยพินิจเลือกสิ่งที่ดีที่สุด ณ ช่วงเวลานั้นๆ มาประยุกต์ใช้ และแสวงหาอย่างต่อเนื่องเพื่อสิ่งที่ดีกว่าต่อไป

จากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งเริ่มต้นเมื่อประมาณ 10 ปีกว่ามานี้ เมื่อหัตถการทางสูติศาสตร์ได้เริ่มต้นขึ้น จากการคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ด้วย OF test (0.36% NSS) ซึ่งพบว่า มีผลบวกลวงจำนวนมาก ต่อมาได้มีการพัฒนามาใช้เป็น 0.45% glycerine ซึ่งลดผลบวกลวงลงได้มาก ทำให้ลดความจำเป็นในการวินิจฉัยพาหะธาลัสซีเมียลง ในยุคเริ่มต้นยุทธวิธีนี้ ไม่มีการคัดกรอง Hb E โดยตรง รายที่ OF ให้ผลบวกจะได้รับการตรวจ Hb A_2 เพื่อการวินิจฉัยว่าเป็นพาหะ b-thal หรือ Hb E หรือไม่ และรายที่ Hb A_2 ปกติ ก็จะถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นพาหะ a-thal 1 จะได้ตรวจคัดกรองในสามีต่อไป แต่ไม่ได้ทำการยืนยันพาหะของ a-thal 1 ด้วย PCR ทำให้มีรายที่ไม่ได้เป็นพาหะที่แท้จริง (ผลบวกลวง) ปะปนอยู่ด้วย

จากการตรวจคัดกรองถูกเกณฑ์เข้ามาสู่การทำการวินิจฉัยก่อนคลอด (PND) โดยไม่จำเป็นจำนวนหนึ่ง ดังนั้นยุทธวิธีดังกล่าวจึงน่าจะเหมาะสม สำหรับภูมิภาคที่ความชุกของโรคมาก อย่างเช่นภาคเหนือตอนบน เป็นต้น แต่อาจไม่คุ้มที่จะใช้กับภูมิภาคที่มีความชุกของโรคต่ำ จะเห็นได้ว่า พาหะ Hb E หลุดจากการตรวจไปส่วนหนึ่ง (1/3 ให้ผล OF ปกติ) และรายที่ Hb A_2 ปกติ ส่วนหนึ่งก็ไม่ใช่พาหะ a-thal 1 จริง แต่กระนั้นก็ตาม น่าจะคุ้มค่ากับการคัดกรองเนื่องจากธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดจำนวนมาก ต่อมามีการปรับปรุงประยุกต์ใช้ OF ร่วมกับการคัดกรองหา Hb E ร่วมด้วย ต่อมามีความพร้อมมากขึ้นในการวินิจฉัยพาหะ a-thal 1 (SEA type) ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในภูมิภาคแถบนี้ จึงทำให้หลีกเลี่ยงการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ในรายที่มีความเสี่ยงต่อโรค Hb Bart's ลงไปได้มาก ในช่วงเวลาที่ความรู้ยังไม่พร้อมว่าเมื่อใดทารก Hb Bart's จะมีภาวะบวมน้ำให้ตรวจได้ด้วยอัลตราซาวด์ ทุกรายที่มีความเสี่ยงจะได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ปัจจุบันการศึกษาอัลตราซาวด์อย่างกว้างขวาง ทำให้ทราบว่าอัลตราซาวด์มีประสิทธิภาพสูงในการตรวจคัดกรองโรคนี้ ยุทธวิธีจึงเปลี่ยนมาเป็นให้ทางเลือกที่จะทำได้ทั้ง invasive และ non-invasive PND ในการวินิจฉัยรายที่ตรวจด้วยวิธี non-invasive (อัลตราซาวด์) เมื่อพบมาร์คเกอร์ที่บ่งชี้ถึงภาวะทารกเริ่มซีด ก็จะทำการยืนยันด้วยวิธี invasive ด้วยวิธีนี้ทำให้ลดความจำเป็นในการทำ invasive PND ลงได้มาก

ประกอบกับในช่วง 2-3 ปีมานี้ มีความพร้อมทางห้องปฏิบัติการในการวิเคราะห์ดีเอ็นเอมากขึ้น[13-16] จึงได้ขยายยุทธวิธี PND ออกไป โดยให้บริการด้วยการทำ CVS, amniocentesis และ cordocentesis โดยพิจารณาตามอายุครรภ์ รวมถึงการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว แต่ยุทธวิธีหลักยังคงเป็น cordocentesis อยู่ด้วยปัจจัยอื่นๆเช่นการเข้ามาฝากครรภ์ที่อาจจะยังไม่เร็วพอที่จะทำให้สามารถค้นหาคู่เสี่ยงได้เร็วพอที่จะเสนอวิธีอื่นๆที่นอกเหนือจากการเจาะเลือดจากสายสะดือ สำหรับการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจดีเอ็นเอ มีการใช้กันมากขึ้นในห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อม แม้ว่าปัญหาด้านปนเปื้อนเลือดมารดาจะได้รับการแก้ไขไปมากแล้วแต่การประยุกต์ใช้ในทางคลินิกยังคงไม่พร้อมสำหรับการให้บริการอย่างกว้างขวาง อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันนี้ถือว่าวิธีการวินิจฉัยด้วย DNA ยังยากที่จะประยุกต์ในวงกว้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรของประเทศไทยเราซึ่งมีมิวเตชั่นของ b-genes หลายรูปแบบมาก[17] ดังนั้นการวิเคราะห์เลือดทารกตามยุทธวิธีก่อนคลอดที่กล่าวมาข้างต้นน่าจะยังเหมาะสมอยู่ในขณะนี้ เนื่องจากการแยกชนิดฮีโมโกลบินด้วยการใช้ HPLC มีความถูกต้องแม่นยำ แม้จำนวนเลือดเพียง

ปริมาณเล็กน้อย[18] อย่างไรก็ตามกระบวนการเหล่านี้จะถูกปรับเปลี่ยนไปตามความพร้อมของบริบท ทั้งตัวผู้ให้บริการ ผู้รับบริการและความพร้อมของสถานบริการ ในแง่ขององค์ความรู้นั้นปัจจุบันมีมากพอในการบริการดังกล่าวทุกด้าน

นอกจากนี้ ในปัจจุบันการยืนยันการเป็นพาหะของ a-thal 1 ใช้วิธี PCR เป็นหลัก แต่มีข้อเสียตรงที่มีราคาแพง ห้องปฏิบัติการไม่มีความพร้อมสำหรับการประยุกต์ใช้ในวงกว้าง ขณะนี้มีการพัฒนาการตรวจหาพาหะ a-thal 1 ด้วยเทคนิค immuno-chromatographic strip (IC strip test) ซึ่งราคาถูกกว่ามาก และสะดวกในการใช้ โดยเป็นแถบทดสอบสำเร็จรูปที่ไม่ต้องทำในห้องปฏิบัติการ ในการศึกษานำร่องบ่งชี้ว่า อาจใช้ทดสอบคัดกรองขั้นที่สอง (secondary screening) เพื่อคัดเลือกเพียงบางรายไปทำ PCR ได้ เพราะแทบจะไม่มีผลลบลวง จะทำ PCR เฉพาะรายที่ผล IC strip ให้ผลบวก วิธีการนี้อาจทำให้หลีกเลี่ยงการทำ PCR ไปได้จำนวนมาก อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้วงกว้าง

เรายังต้องการองค์ความรู้ที่เป็นประโยชน์มากกว่าทุกวันนี้ ไม่จำเป็นว่าองค์ความรู้เหล่านั้นเกิดจากงานวิจัยที่ซับซ้อนหรือลึกซึ้งหรือไม่ เช่น แม้ว่าขณะนี้มีเทคนิคการคัดกรองราคาถูก แต่ก็ยังนับว่ามีผลบวกลวงมากอยู่ เรายังต้องการเทคนิคการคัดกรองที่ให้ผลบวกลวงน้อยกว่านี้ แม้ว่าการตรวจคัดกรองจะดูเป็นการทดสอบที่ง่าย ศึกษาไม่ยาก แต่อาจมีคุณค่ากว่าหลายการศึกษาทางอณูชีววิทยา เป็นต้น

ปัญหาในการควบคุมธาลัสซีเมีย

1) **Screening test:** มีความหลากหลาย และสับสนในการแปลผล แม้แต่ OFT ก็มีการตรวจที่ไม่เหมือนกัน ที่ผ่านมา การคัดกรองที่ทำกันมากคือ OFT (0.36% saline) หรือ 0.45% glycerine หรือ MCV สำหรับคัดกรองพาหะสายแอลฟาและเบต้า ส่วน Hb E คัดกรองด้วย DCIP หรือ Hb E (microcolumn) แต่เดิมยังขาดการศึกษาว่าแบบไหนน่าจะเหมาะสมที่สุด สำหรับการทดสอบยืนยัน (diagnostic test) ค่อนข้างจะเหมือนกันคือ PCR สำหรับยืนยันสายแอลฟาและ Hb A_2 สำหรับยืนยันสายเบต้าถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน ดังนั้น ความหลากหลายของ screening test จึงได้รับการประเมิน และปรับปรุงให้ใช้รูปแบบเดียวกันในวงกว้างเพื่อลดปัญหาของการทำงานในวงกว้าง ปัญหาของการตรวจคัดกรองทั้ง OF และ MCV คือมีผลบวกลวงได้บ้าง เช่น จากโลหิตจางจากการขาดเหล็ก ไตล้มเหลวเรื้อรัง พิษสารตะกั่วเป็นต้น[19] ประสิทธิภาพของทั้ง 2 เทคนิคใกล้เคียงกัน[20] แต่ OF จะมีปัญหามากกว่าในทางปฏิบัติเพราะต้องอาศัยการตัดสินใจโดยผู้ตรวจ ในขณะที่ MCV สามารถใช้เครื่องตรวจได้และตามมาตรฐานการบริการฝากครรภ์ หญิงตั้งครรภ์จะได้รับการตรวจเลือด Complete Blood Cell count(CBC) อยู่แล้ว ดังนั้นการใช้ค่า MCV จากผลของ CBC จึงน่าจะง่ายต่อการปฏิบัติมากกว่า โดยให้มีการควบคุมคุณภาพของเครื่องมือ ซึ่งโดยมาตรฐานของห้องปฏิบัติการปัจจุบันต้องมีการตรวจสอบ(QC)เป็นประจำอยู่แล้ว

2) **ปัญหาในการแปลผล diagnostic test ของพาหะ** เพื่อค้นหาคู่เสี่ยงที่แท้จริง ยังสับสนกันอยู่มาก มีคู่สมรสหลายรายถูกส่งตัวมาทำ PND โดยไม่จำเป็น เนื่องจากแปลผลคู่เสี่ยงผิดพลาดและถูกส่งตัวมาเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอดทั้งที่ไม่ใช่คู่เสี่ยงที่แท้จริง เช่นหญิงตั้งครรภ์เป็นโรค b-thalassemia/Hb E สามีผลเลือดปกติ ไม่ได้เป็นพาหะใดๆหรือ หญิงตั้งครรภ์และสามีเป็นพาหะ Hb E ทั้งคู่ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องส่งเสริมความรู้ความเข้าใจในการแปลผล ทั้ง screening และ diagnostic test อย่างต่อเนื่อง

3) **การส่งตัวของผู้ป่วยมาเพื่อทำการวินิจฉัยก่อนคลอด(PND) มีปัญหา** เช่น
   - ความเข้าใจผิดของเจ้าหน้าที่ในการแปลผลการตรวจคัดกรอง ว่าเป็นหรือไม่เป็นคู่เสี่ยง
   - ไม่ได้ยืนยันอายุครรภ์ที่แน่นอน ผู้ป่วยเสียผลประโยชน์มาก เพราะเดินทางมาแล้วแต่ยังไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสมในการทำการวินิจฉัยก่อนคลอด
   - แพทย์ผู้ส่งตัวไม่ให้รายละเอียดของผลการคัดกรอง
   - ผู้ป่วยไม่เข้าใจว่ามาทำการวินิจฉัยก่อนคลอดทำไมและยังไม่เข้าใจความเสี่ยงที่แท้จริง ประเด็นนี้น่าจะเป็นเรื่องของประสิทธิภาพของ

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ที่คงต้องปรับปรุงต่อไป

4) **ปัญหาเชิงจริยธรรม** : ความไม่พร้อมในการทำการยุติการตั้งครรภ์หรือทำแท้งเพื่อการรักษาเนื่องจากเป็นความผิดทั้งเชิงจริยธรรม และกฎหมาย ในอนาคตแม้ว่าเป็นไปได้ที่จะถูกต้องตามกฎหมาย แต่การทำแท้งก็ยังคงเป็นการทำลายชีวิตที่ขัดต่อความรู้สึกที่ดีงาม และน่าจะนับเป็นข้อด้อยที่สุดของการควบคุมธาลัสซีเมียโดยยุทธวิธีก่อนคลอด ซึ่งในอนาคตอาจบรรเทาได้บ้างด้วยการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว หรือการรักษาตั้งแต่อยู่ในครรภ์

5) **ปัญหาการวินิจฉัยก่อนคลอด** : ยังมีความหลากหลายในวิธีการเก็บตัวอย่างจากทารก ซึ่งควรได้รับการวิเคราะห์ความคุ้มทุน ข้อดีข้อเสียของแต่ละวิธี ซึ่งที่ปฏิบัติกันอยู่มีสามรูปแบบหลัก คือ ตัดชิ้นเนื้อรกในไตรมาสแรก เจาะน้ำคร่ำ และเลือดจากสายสะดือทารก ส่วนการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงนั้น ใช้ได้เฉพาะจากรายทารกบวมน้ำ ข้อเสียสำคัญของการตรวจเลือดสายสะดือคือทำขณะอายุครรภ์ค่อนข้างมาก และอัตราเสี่ยงต่อการสูญเสียสูงกว่าวิธีการเจาะน้ำคร่ำ ความรู้สึกผูกพันของมารดามีมากแล้วซึ่งจะเป็นประเด็นทางจิตใจ สำหรับวิธีอื่นๆเช่นการตรวจโดยวิธีที่ไม่รุกล้ำร่างกาย(noninvasive prenatal testing) โดยตรวจจาก fetal DNA ในพลาสมาของมารดาเพื่อลดความเสี่ยงเรื่องการแท้งบุตร อยู่ในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติมและปัจจุบันยังคงมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก ในปัจจุบันประยุกต์ใช้ในวงกว้างได้ยาก(ศึกษาเพิ่มเติมได้ในบทที่10)

6) **ความเสี่ยงจากการทำ cordocentesis** : เป็นปัญหาที่ต้องนำมาชั่งน้ำหนักกับความคุ้มค่าในการทำ จากประสบการณ์ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่า จากการทำ cordocentesis กว่า 4,000 ครั้ง ได้ประสบความล้มเหลวในการทำร้อยละ 2 อัตราการเสียชีวิตของทารกที่สัมพันธ์กับหัตถการนี้ร้อยละ 1.5[21] ซึ่งน้อยกว่าความเสี่ยงจากการเป็นโรคมาก(ร้อยละ 25) อย่างไรก็ตามหัตถการนี้ควรทำเฉพาะในมือผู้มีทักษะที่ได้รับการฝึกฝนมาดีแล้วเท่านั้น ซึ่งวิธีการฝึกทักษะการตรวจนี้ได้มีการพัฒนาโมเดลโดยทีมของผู้เขียน ศึกษารายละเอียดได้ในบทที่ 7 การเจาะเลือดสายสะดือ

ทิศทางการควบคุมในอนาคต

การคัดกรองพาหะยังคงต้องมีทั้ง retrospective และ prospective ตลอดไป ความก้าวหน้าในอนาคต คือ การทำให้ทราบสถานภาพของพาหะตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ให้มากที่สุด เช่น วัยเรียน ก่อนแต่งงาน ก่อนตั้งครรภ์ และการตั้งครรภ์ระยะแรก การวินิจฉัยก่อนคลอดจะมีทางเลือกหลากหลายขึ้น ทั้งนี้เพื่อให้เหมาะกับความพร้อมของประชากรเป้าหมายที่แตกต่างกัน โดยแนวทางหลักคงเป็นการเจาะเลือดสายสะดือและวินิจฉัยด้วยวิธีแยกฮีโมโกลบินทารก และมีการวิเคราะห์ดีเอ็นเอในตัวอย่างจากการเจาะน้ำคร่ำ และการตัดชิ้นเนื้อรกซึ่งทำได้ตั้งแต่ไตรมาสแรกเป็นทางเลือก การตรวจวินิจฉัยก่อนการฝังตัวซึ่งทำในบางรายที่มีขีดจำกัด การตรวจเลือด (พลาสมา) มารดาเพื่อตรวจ DNA ของทารกในการวินิจฉัยทารกในครรภ์ บ่งชี้ว่า การวินิจฉัยก่อนคลอดยังคงมีบทบาทสำคัญตลอดไป แต่ทางเลือกอาจหลากหลายมากขึ้นในอนาคต เช่น อาจมีการรักษาตั้งแต่ในครรภ์ด้วยการให้เซลล์ต้นกำเนิดบำบัด เป็นต้น ในอีกแง่มุมหนึ่งของกลุ่มโรคที่มีการวางระบบการตรวจไว้แล้วได้แก่คู่เสี่ยงต่อโรค b-thalassemia/Hb E นั้น องค์ความรู้ปัจจุบันบ่งให้รู้ได้เพิ่มเติมว่า mutation บางอย่างของสายเบต้านั้นเมื่อเข้าคู่กับ Hb E เป็น compound heterozygote แล้ว แต่อาจมีความรุนแรงของอาการของโรคต่ำมากจนมีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงหรือเหมือนคนปกติ ก็ไม่ควรที่จะต้องยุติการตั้งครรภ์และที่สำคัญกว่าคือไม่ควรที่จะต้องมาเสี่ยงในการที่อาจจะแท้งจากการทำการวินิจฉัยก่อนคลอด ความรู้ในด้านนี้มีงานวิจัยที่เพิ่มเติมข้อมูลอย่างต่อเนื่อง เพื่อใช้ประโยชน์ในการให้คำปรึกษาแนะนำคู่สมรสและยังใช้เป็นการวางระบบในกระบวนการทำงานเพื่อการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียต่อไปด้วย

การให้ความรู้แก่ประชาชนมีความสำคัญยิ่ง เป็นปัจจัยนำไปสู่การคัดกรองพาหะโดยเร็ว ทำให้ยุทธวิธีมีประสิทธิภาพสูงขึ้น วิธีการคัดกรองยังคงต้องการ

ปรับปรุงให้ผลบวกลวงลดลง วิธีการวินิจฉัยพาหะต้องการเทคนิคที่ราคาถูกกว่าเดิม ทำได้ง่ายในทุกภูมิภาค การตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงควรมีทางเลือกในการวินิจฉัยได้ทุกวิธี ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรกไปจนถึงกึ่งการตั้งครรภ์ รวมถึงมีความพร้อมทั้งการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ และแยกฮีโมโกลบิน สำหรับอนาคตอันใกล้การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว การวินิจฉัยโดยวิเคราะห์ดีเอ็นเอทารกในเลือดมารดา จะเป็นไปได้มากขึ้น และท้ายที่สุด ในรายที่ทารกเป็นโรครุนแรงนอกเหนือจากการยุติการตั้งครรภ์ หรือเตรียมพร้อมสำหรับการดูแลรักษาหลังคลอดแล้ว การรักษาในครรภ์ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ก็ยังเป็นความหวังที่ท้าทาย

โครงการนี้ได้รับการคัดเลือกให้เป็นโครงการวิจัยเด่นประจำปี 2552 (โดยสกว.-สกอ.) อันเนื่องจากเป็นโครงการที่นำไปสู่คุณูปการต่อสังคมอย่างเป็นรูปธรรม (ประเภทวิจัยขึ้นห้างแทนการขึ้นหิ้ง) และกลายเป็นต้นแบบสำหรับการควบคุมโรคธาลัสซีเมียในนโยบายระดับชาติ จากประสบการณ์ทดสอบประสิทธิภาพของการคัดกรองธาลัสซีเมียกว่า 4,200 คู่สมรส ซึ่งทีมงานผู้เขียน ได้รับพิสูจน์ด้วยการตรวจทารกแรกคลอดทุกรายในโครงการ พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่เข้ามาสู่กระบวนการคัดกรองพบว่าไม่มีรายใดที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเกิดขึ้นเลย (โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี และโรคฮีโมโกลบินบาร์ท) แม้ว่าในทางปฏิบัติแล้ว ความไม่สมบูรณ์ในการควบคุมการตรวจคัดกรองให้เป็นไปตามมาตรฐานที่อาจส่งผลให้บางรายมีการหลุดจากการคัดกรองไปได้บ้าง การปรับปรุงหรือควบคุมเทคนิคในการตรวจจะนำไปสู่การคัดกรองที่สมบูรณ์มากขึ้น จากประสบการณ์จริงของทีมงานผู้เขียนพบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้นประปรายแม้ว่าจะมีการตรวจคัดกรองดังกล่าวแล้ว ซึ่งได้สะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นในการควบคุมทางห้องปฏิบัติการและกลไกในการติดตามประเมินผลโครงการนี้ให้เข้มงวดมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1) สมศักดิ์ ภัทรกุลวณิชย์. สถานการณ์และแนวคิดในการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของประเทศไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. 2006.
2) Wanapirak C, Tongsong T, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sekararithi R, Tuggapichitti A. Prenatal strategies for reducing severe thalassemia in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(3):239-44.
3) Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-Ung N, Ratanasiri T, Fucharoen S. Prevention of severe thalassemia in northeast Thailand: 16 years of experience at a single university center. Prenat Diagn 2010;30(6):540-6.
4) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. Prenat Diagn 2000;20(3):229-34.
5) Lemmens-Zygulska M, Eigel A, Helbig B, Sanguansermsri T, Horst J, Flatz G. Prevalence of alpha-thalassemias in northern Thailand. Hum Genet 1996;98(3):345-7.
6) Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebsakul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M. Hydrops fetalis associated with Bart's hemoglobin in northern Thailand. J Pediatr 1968;73(1):132-8.
7) Flatz SD, Flatz G. Population screening for beta-thalassaemia. Lancet 1980;2(8193):495-6.
8) Sanguansermsri T, Steger HF, Sirivatanapa P, Wanapirak C, Tongsong T. Prevention and control of severe thalassemia syndrome : Chiang Mai Strategy. Thai J Hematol Transf Med 1998;8:207-14.
9) Tayapiwatana C, Kuntaruk S, Tatu T, Chiampanichayakul S, Munkongdee T, Winichagoon P, et al. Simple method for screening of alpha-thalassaemia 1 carriers. Int J Hematol 2009;89(5):559-67.
10) Chang JG, Lee LS, Lin CP, Chen PH, Chen CP. Rapid diagnosis of alpha-thalassemia-1 of southeast Asia type and hydrops fetalis by polymerase chain reaction. Blood 1991;78(3):853-4.
11) Steger HF, Phumyu N, Sa-nguansermsri T. The development of a PCR kit for the detection of a-thalassemia-1 of the Southeast Asia type (SEA). Chiang Mai Medical Bull 1997;36:72.
12) Leung KY, Cheong KB, Lee CP, Chan V, Lam YH, Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha0-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35(2):149-54.
13) Karnpean R, Fucharoen G, Fucharoen S, Sae-ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T. Accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis in daily practice

with a double-check PCR system. Acta Haematol 2009;121(4):227-33.

14) Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Jetsrisuparb A, Fukumaki Y. A simple non radioactive method for detecting beta-thalassemia/hbe disease: application to prenatal diagnosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26 Suppl 1:278-81.

15) Torcharus K, Sriphaisal T, Krutvecho T, Ketupanya A, Vuthiwong C, Suwanasophon C, et al. Prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis by PCR technique: Pramongkutklao experience. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26 Suppl 1:287-90.

16) Winichagoon P, Fucharoen S, Kanokpongsakdi S, Fukumaki Y. Detection of alpha-thalassemia-1 (Southeast Asian type) and its application for prenatal diagnosis. Clin Genet 1995;47(6):318-20.

17) Laig M, Sanguansermsri T, Wiangnon S, Hundrieser J, Pape M, Flatz G. The spectrum of beta-thalassemia mutations in northern and northeastern Thailand. Hum Genet 1989;84(1):47-50.

18) Samperi P, Testa R, Mancuso M, Schiliro G. Comparative approach to the evaluation of hemoglobin A2 by two different methods: high-performance liquid chromatography and DE-52 microchromatography. Acta Haematol 1990;83(4):179-82.

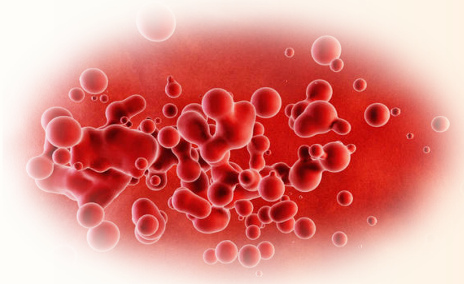
19) Posteraro A, Jr., Gottfried EL. The diagnostic significance of a prolonged erythrocytic glycerol lysis time (GLT50). Am J Clin Pathol 1978 Oct;70(4):637-41.

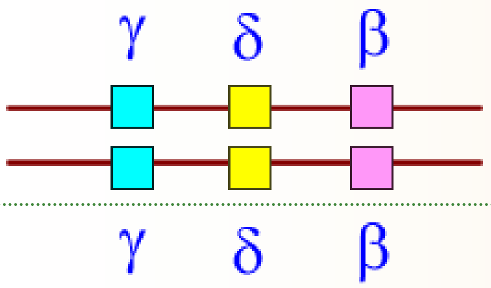
20) Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(1):26-9.

21) Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. Am J Obstet Gynecol 2001;184(4):719-23.

บทที่ 4

การตรวจคัดกรอง
และตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมีย





ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ประเภทของการคัดกรอง 55
- การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (Screening) สำหรับพาหะชนิด a-thal 1 และ/หรือ b-thal 56
- การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (Screening) สำหรับพาหะ Hb E 56
- การตรวจยืนยันการเป็นพาหะ 57
- Erythrocyte Osmotic fragility test 57
- Mean corpuscular volume (MCV) 59
- Mean corpuscular hemoglobin 59
- การตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E 59
  - DCIP (Dichlorophenol-indophenol precipitation test) 59
  - KKU-DCIP 61
  - Hb E screen 61
- การตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมีย 62
  1. Hemoglobin typing (Hb typing) 62
  2. การตรวจวิเคราะห์ยีน (DNA analysis) 62
- IC Strip 64
- หลักฐานการศึกษาในการประยุกต์ทางคลินิก 67
- ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง (steps of screening) และยืนยันพาหะในโรงพยาบาลชุมชน 68
- เอกสารอ้างอิง 70

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) เมื่อผู้ที่เป็นพาหะ (carriers) ซึ่งมียีนธาลัสซีเมียผิดปกติมาแต่งงานกันก็มีโอกาสที่จะถ่ายทอดยีนด้อยไปยังลูกทำให้มีโอกาสเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นโรคได้ร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4 โดยอัตราเสี่ยงนี้จะเท่ากันทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น ประเทศไทยมีประชากรที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียสูงถึงร้อยละ 25-30[1;2] จึงทำให้มีโอกาสค่อนข้างมากที่ผู้เป็นพาหะเหล่านี้จะมาแต่งงานกันและเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรค หากไม่ได้รับการควบคุมและป้องกันจะทำให้มีประชากรเกิดใหม่เป็นโรคในแต่ละปีเป็นจำนวนสูงถึงปีละกว่า 5,000 คน[3] สตรีตั้งครรภ์ทุกรายรวมถึงสามีจึงควรได้รับการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียตั้งแต่เริ่มฝากครรภ์

การตรวจคัดกรองหาพาหะธาลัสซีเมียและการกำหนดคู่เสี่ยงเป็นขั้นตอนสำคัญของการป้องกันและควบคุมธาลัสซีเมีย การตรวจคัดกรองพาหะจะทำเมื่อไรก็ได้ ไม่จำเป็นต้องรอให้มีการตั้งครรภ์ก่อน แต่เนื่องจากผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียเป็นผู้มีสุขภาพแข็งแรงปกติดีเหมือนคนทั่วไป จึงมักจะได้รับการตรวจคัดกรองพาหะเป็นครั้งแรกในขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นการจัดการกระบวนการตรวจคัดกรองและยืนยันพาหะธาลัสซีเมียจะต้องมีขั้นตอนที่ถูกต้องและรวดเร็วเพื่อให้สามารถกำหนดคู่เสี่ยงและตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ได้ทันในขณะที่อายุครรภ์ยังไม่มากเกินไป

โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ควรได้รับการป้องกันและควบคุมตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขประกอบด้วย

1. Homozygous a-thalassemia (Hb Bart's hydrops fetalis) : เกิดจากพ่อและแม่เป็น a-thal 1 trait ทั้งคู่
2. Homozygous b-thalassemia (beta-thalassemia major) : เกิดจากพ่อและแม่เป็น b-thal trait ทั้งคู่
3. b-thalassemia/Hb E disease : เกิดจากพ่อหรือแม่คนใดคนหนึ่งเป็น b-thal trait และอีกคนเป็น Hb E trait

ดังนั้นในการค้นหาผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียจึงมุ่งค้นหาผู้ที่เป็น a-thal 1 trait, b-thal trait และ Hb E trait เนื่องจากเป็นผู้ที่มีโอกาสที่จะเป็นคู่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่กล่าวข้างต้นได้ (ตารางที่ 1) สำหรับพาหะชนิดอื่น ๆ มักพบได้น้อยและไม่ก่อให้เกิดโรคชนิดรุนแรง 3 โรคข้างต้น

ประเภทของการคัดกรอง

การคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียสามารถแบ่งเป็น

1. *Prospective screening* หมายถึง การคัดกรองในผู้ที่ไม่เคยทราบหรือไม่เคยตรวจมาก่อนว่าตนเองเป็นพาหะหรือไม่ จึงจำเป็นต้องได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองและยืนยันการเป็นพาหะ
2. *Retrospective screening* หมายถึง การคัดกรองจากประวัติ เช่น หากประวัติเคยมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดใดชนิดหนึ่ง ก็สามารถบ่งชี้ได้ว่าทั้งสามีและภรรยาต้องเป็นพาหะทั้งคู่

การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการขั้นพื้นฐานตามปกติ เช่น การตรวจ hemoglobin, hematocrit หรือ complete blood count (CBC) ไม่สามารถวินิจฉัยพาหะของธาลัสซีเมียได้ เนื่องจากผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียโดยทั่วไปจะไม่มีอาการซีด จึงจำเป็นต้องได้รับการตรวจด้วยวิธีคัดกรองพาหะโดยเฉพาะ ซึ่งประกอบด้วย การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (screening test) และในรายที่ผลการตรวจคัดกรองเบื้องต้นผิดปกติจึงทำการตรวจเพื่อยืนยันการเป็นพาหะ (diagnostic test หรือ confirmatory test) ซึ่งสามารถทำได้โดยใช้วิธีการต่าง ๆ ดังนี้

ตารางที่ 1 *ชนิดของพาหะธาลัสซีเมียในคู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคชนิดรุนแรง*

สามีหรือภรรยา	คู่สมรส	เสี่ยงต่อโรคชนิดรุนแรง	อัตราเสี่ยง (ร้อยละ)
a-thal 1 trait (--/aa)	a-thal 1 trait (--/aa)	Homozygous a-thalassemia 1 (Hemoglobin Bart's hydrops) (--/--)	25
a-thal 1 trait (--/aa)	Hb H disease (--/-a)	Homozygous a-thalassemia 1 (Hemoglobin Bart's hydrops) (--/--)	25
b-thal trait $(b^0/b^A, b^+/b^A)$	b-thal trait $(b^0/b^A, b^+/b^A)$	Homozygous b-thalassemia (b-thalassemia major) $(b^0/b^0, b^0/b^+, b^+/b^+)$	25
b-thal trait $(b^0/b^A, b^+/b^A)$	Hb E trait (b^E/b^A)	b-thalssemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	25
b-thal trait $(b^0/b^A, b^+/b^A)$	Homozygous Hb E (b^E/b^E)	b-thalssemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	50
b-thal trait $(b^0/b^A, b^+/b^A)$	b-thalssemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	1. Homozygous b-thalassemia (b-thalassemia major) $(b^0/b^0, b^0/b^+, b^+/b^+)$ และ 2. b-thalassemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	25 25
Hb E trait (b^E/b^A)	b-thalssemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	b-thalassemia/ Hb E disease $(b^0/b^E, b^+/b^E)$	25

การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (screening) สำหรับพาหะชนิด a-thal 1 และ/หรือ b-thal

การตรวจคัดกรองเบื้องต้นสำหรับพาหะชนิด a-thal 1 และ/หรือ b-thal สามารถทำได้โดย

- Erythrocyte Osmotic fragility test (EOFT หรือ OFT หรือ OF)
- Mean corpuscular volume (MCV)
- Mean corpuscular hemoglobin (MCH)

การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (screening) สำหรับพาหะ Hb E

การตรวจคัดกรองเบื้องต้นสำหรับพาหะชนิด Hb E สามารถทำได้โดย

- Dichlorophenol-indophenol precipitation (DCIP) test
- KKU-DCIP clear kit
- Hb E screen

ซึ่งการแปลผลการตรวจคัดกรอง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 *ความหมายของผลการตรวจคัดกรองเพื่อให้การวินิจฉัยพาหะเบื้องต้น*

MCV หรือ OF	E-Screen หรือ DCIP	การแปลผล
-	-	ปกติ หรือ ทารกไม่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียรุนแรง
+	-	มีโอกาสเป็นพาหะของ a-thal 1 หรือ b-thal ไม่เป็นพาหะ Hb E
-	+	มีโอกาสสูงที่จะเป็นพาหะ Hb E แต่ไม่เป็นพาหะของ a-thal 1 หรือ b-thal
+	+	มีโอกาสสูงที่จะเป็นพาหะ Hb E และอาจมีหรือไม่มี a-thal 1 หรือ b-thal ร่วมด้วย

การตรวจยืนยันการเป็นพาหะ

การตรวจยืนยันการเป็นพาหะ (diagnostic test or confirmatory test)

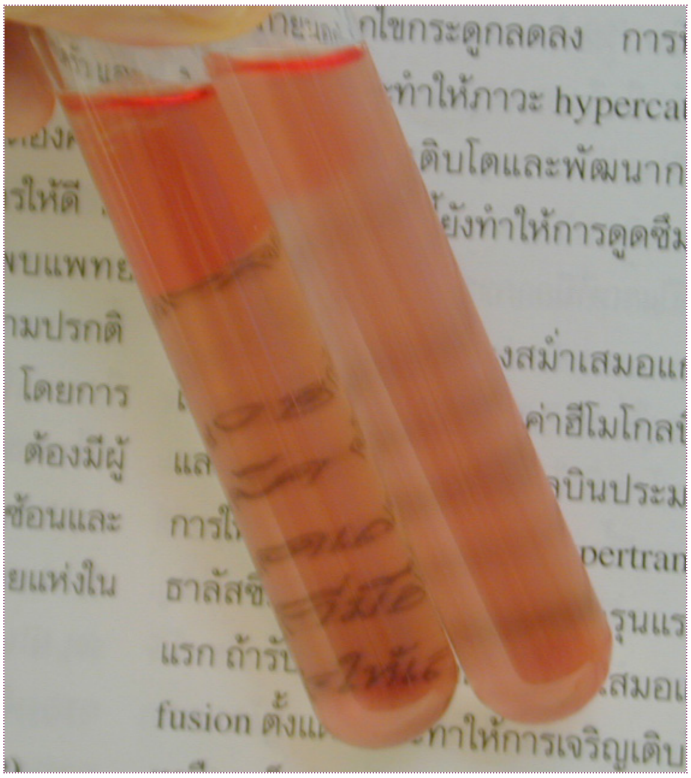
1. *เพื่อยืนยันการเป็นพาหะชนิด b-thal และพาหะชนิด Hb E* ทำโดยการตรวจวัดปริมาณของ Hb A_2 ซึ่งอาจใช้การตรวจ Hb typing แบบละเอียด หรือทำแบบ microcolumn chromatography เพื่อวัดเฉพาะปริมาณ Hb A_2 ก็ได้ หรืออาจตรวจโดยการวิเคราะห์ DNA เพื่อหาชนิดของ mutation ซึ่งในทางปฏิบัติจะทำเฉพาะในรายที่พบว่าเป็นคู่เสี่ยงแล้ว เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ DNA ค่อนข้างสูง
2. *เพื่อยืนยันการเป็นพาหะชนิด a-thal 1* ต้องอาศัยการตรวจ DNA analysis ด้วยวิธี Gap-PCR

Erythrocyte Osmotic fragility test

- **หลักการ:** เม็ดเลือดแดงของคนปกติเมื่อหยดลงในสารละลาย hypotonic จะเกิดการแตกตัวอย่างรวดเร็ว แต่เม็ดเลือดแดงของคนที่เป็นพาหะธาลัส-ซีเมียเมื่อหยดลงในสารละลาย hypotonic จะแตกตัวช้ากว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ เนื่องจากคุณสมบัติของเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนแปลงไป ทำให้ความสามารถในการดูดซึมสารละลายต่าง ๆ (permeability) เข้าออกจากเซลล์เม็ดเลือดแดงแตกต่างจากคนปกติ[4;5]
- **วิธีการ** : เติมเลือด (pack red cell) 10 ไมโครลิตร ลงในสารละลาย 0.45% glycerin saline solution 10 มล. ผสมให้เข้ากัน วัดเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเม็ดเลือดแดงด้วยเครื่อง spectrophotometer ที่เวลา 2 นาที
  - กรณีที่เม็ดเลือดแดงมีการแตกตัวมากกว่าร้อยละ 60 ถือว่าเป็นผลลบ พบในคนปกติที่ไม่เป็นพาหะ
  - กรณีที่การแตกตัวของเม็ดเลือดแดงน้อยกว่าร้อยละ 60 ถือเป็นผลบวก แปลผลว่าอาจเป็นพาหะธาลัสซีเมียหรือเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กก็ได้ จึงจำเป็นต้องได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นหรือไม่เป็นพาหะธาลัสซีเมียต่อไป

จากการศึกษาพบว่า OFT จะให้ผลบวกในกลุ่มผู้ที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 และ/หรือ b-thal สูงถึงร้อยละ 97.6 (ความไวร้อยละ 97.6)[6] สำหรับพาหะชนิด Hb E อาจให้ผลตรวจ OFT เป็นลบหรือบวกก็ได้ โดยพบว่าผู้ที่เป็นพาหะชนิด Hb E มีผล OFT เป็นลบสูงถึงประมาณร้อยละ 30[6] จึงไม่แนะนำให้ใช้ OFT ในการตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E สำหรับพาหะของ a-thal 2 และ Hb CS จะให้ผล OFT เป็นลบเช่นเดียวกับคนปกติ

ในกรณีที่ไม่มีเครื่องมือที่ใช้วัดการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง (spectrophotometry) อาจใช้วิธี simple



รูปที่ 1 การแปลผล simple OFT (Thal screen) โดยผลเป็นลบหากสารละลายใส (หลอด 1) ซึ่งจะสามารถอ่านตัวหนังสือที่อยู่ด้านหลังได้ชัดเจน ขณะที่ผลเป็นบวกหากสารละลายขุ่น (หลอด 2) ไม่สามารถอ่านตัวหนังสือด้านหลังเมื่ออ่านผลที่ 5 นาที

รูปที่ 2 การแปลผล simple OFT (Thal screen) โดยผลเป็นบวก สังเกตการตกตะกอนที่ก้นหลอดทดลองเมื่อตั้งทิ้งไว้ข้ามคืน

OFT (หรือ Thal screen) โดยผสมเลือดกับสารละลายเช่นเดียวกับวิธี OFT และตั้งสารละลาย 0.45% glycerin ทิ้งไว้ 5 นาทีจึงอ่านผล ในกรณีที่สารละลายใส (clear) ถือว่าเป็นผลลบ แต่หากสารละลายยังขุ่นอยู่ (turbid) ที่ 5 นาที หรือตกตะกอนดูเป็นเม็ดกระดุมที่ก้นหลอดเมื่อตั้งทิ้งไว้ข้ามคืน ถือเป็นผลบวก เป็นการทดสอบเชิงคุณภาพ เพื่อคัดกรองพาหะทั้ง a-thal 1 และ b-thal (รูปที่ 1 และ 2)

ทางโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ยังได้พัฒนาและศึกษาผลการทดสอบ simple OFT ในสตรี 477 ราย พบว่ามีความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 73 ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบร้อยละ 35 และ 100[7] ตามลำดับ จึงนับว่าเป็นการทดสอบคัดกรองที่ทำได้ง่าย ราคาถูกมาก ได้ผลเร็ว สามารถประยุกต์ใช้ได้ในวงกว้าง

ข้อควรระวัง: *หากตั้งสารละลายทิ้งไว้นานเกิน 5 นาทีก่อนอ่านผลอาจทำให้สารละลายกลับมาใสได้อีก ทั้งที่เป็นผลบวก (ขุ่น) ในตอนแรก เนื่องจากเม็ดเลือดแดงตกตะกอนไปอยู่ที่ก้นหลอด*

Mean corpuscular volume (MCV)

- **หลักการ:** เม็ดเลือดแดงของคนที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียมีขนาดเล็กกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ (microcytic)
- **วิธีการ** : เป็นการตรวจวัดขนาดเม็ดเลือดแดงโดยใช้เครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ (automated hematology analyzer) ซึ่งเป็นเครื่องเดียวกับที่ใช้ในการตรวจ CBC โดยทั่วไป ในคนปกติจะมีค่า MCV ประมาณ 80-100 femtolitres (fL) ส่วนผู้ที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 และ b-thal จะมีค่า MCV ต่ำกว่า 80 fL[8;9] จากการศึกษาพบว่า MCV จะให้ผลบวกในกลุ่มผู้ที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 และ/หรือ b-thal สูงถึงร้อยละ 92.9 (ความไวร้อยละ 92.9)[10] สำหรับพาหะชนิด Hb E ส่วนใหญ่จะให้ผลตรวจ MCV เหมือนคนปกติ ($\geq$ 80 fL)[10] จึงไม่แนะนำให้ใช้ MCV ในการตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E เช่นเดียวกับ OFT

จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการตรวจคัดกรองพาหะชนิด a-thal 1 และ b-thal ด้วยวิธี OFT และ MCV (โดยใช้ cut-off ของ MCV ที่ 78.1 fL)พบว่าทั้งสองวิธีมีความไว (95.0% vs. 93.0%) และความจำเพาะ (86.0% vs. 93.4%)ใกล้เคียงกัน[11] โดยวิธี MCV จะมีผลบวกลวงน้อยกว่า ซึ่งส่งผลให้จำนวนผู้ที่ต้องได้รับการตรวจยืนยันการเป็นพาหะลดลง ช่วยในการลดค่าใช้จ่ายเนื่องจากการตรวจยืนยันมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

Mean corpuscular hemoglobin

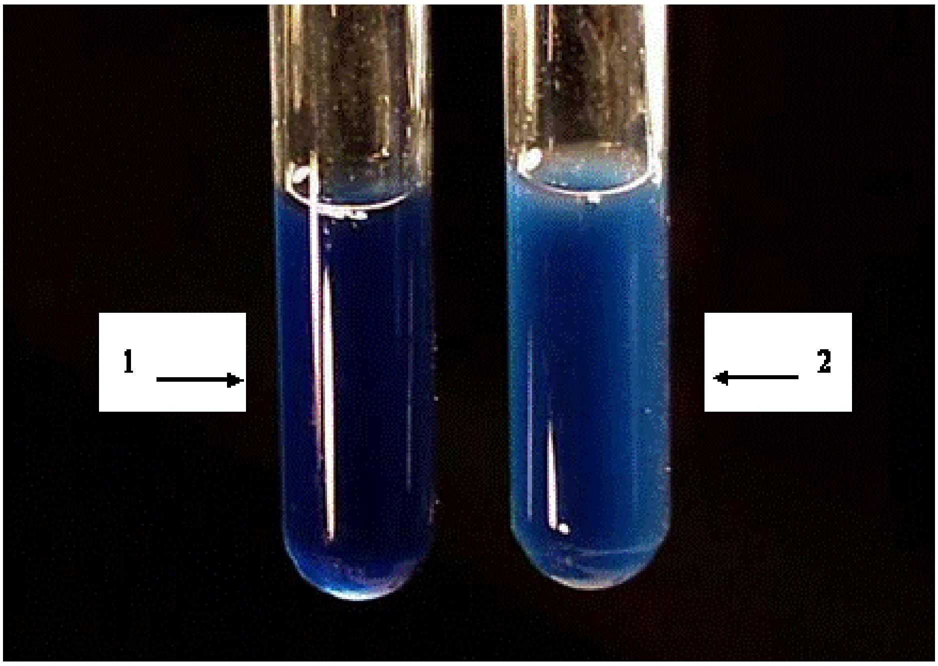
Mean corpuscular hemoglobin (MCH) เป็นการตรวจวัดปริมาณฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง โดยใช้เครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติเช่นเดียวกับการตรวจ MCV โดยค่า cut-off ที่นิยมใช้กัน คือ คนปกติจะมีค่า MCH มากกว่า 27 pg ส่วนผู้ที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 และ b-thal จะมีค่า MCH น้อยกว่า 27 pg[12]

จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่าค่า cut-off ที่เหมาะสมที่สุดของ MCH อยู่ที่ 26.5 pg ซึ่งจะให้ความไวและความจำเพาะในการคัดกรองพาหะชนิด a-thal 1 และ b-thal ร้อยละ 95.2 และ 82.3 ตามลำดับ[13]

การตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E

DCIP (Dichlorophenol-indophenol precipitation test)

DCIP (Dichlorophenol-indophenol precipitation test) มีคุณสมบัติทำให้โมเลกุลของ unstable hemoglobin เช่น Hb E และ Hb H สลายตัวและตกตะกอน[14] จึงนิยมใช้ในการตรวจกรองหาพาหะชนิด Hb E การแปลผลการตรวจอาศัยดูความขุ่น-ใสของสารละลาย โดยถือเป็นผลลบเมื่อสารละลายเป็นสีน้ำเงินใส และเป็นผลบวกเมื่อสารละลายเป็นสีน้ำเงินขุ่น เนื่องจากมีตะกอนเกิดขึ้น (รูปที่ 3) มีรายงาน



รูปที่ 3 แสดงการแปลผล DCIP โดยอ่านผลเป็นลบ (หลอด 1) หากสารละลายเป็นสีน้ำเงินใส และอ่านผลเป็นบวก (หลอด 2) หากสารละลายเป็นสีน้ำเงินขุ่น

รูปที่ 4 แสดงการแปลผล KKU-DCIP โดยอ่านผลเป็นลบ (หลอด 1) หากสารละลายเป็นเหลืองใส และอ่านผลเป็นบวก (หลอด 2) หากสารละลายเป็นเหลืองขุ่น

ความไวในการคัดกรองพาหะชนิด Hb E สูงถึงร้อยละ 91.9-100[15;16] อย่างไรก็ดี เนื่องจากน้ำยา DCIP มาตรฐานมีสีน้ำเงินเข้ม การแปลผลอาจทำได้ยากในบางครั้ง และในกรณีที่เป็นผลบวกอาจต้องระวังในการแปลผล เพราะอาจเกิดจากเป็นพาหะชนิด Hb E หรือเป็นโรค Hb H disease ก็ได้

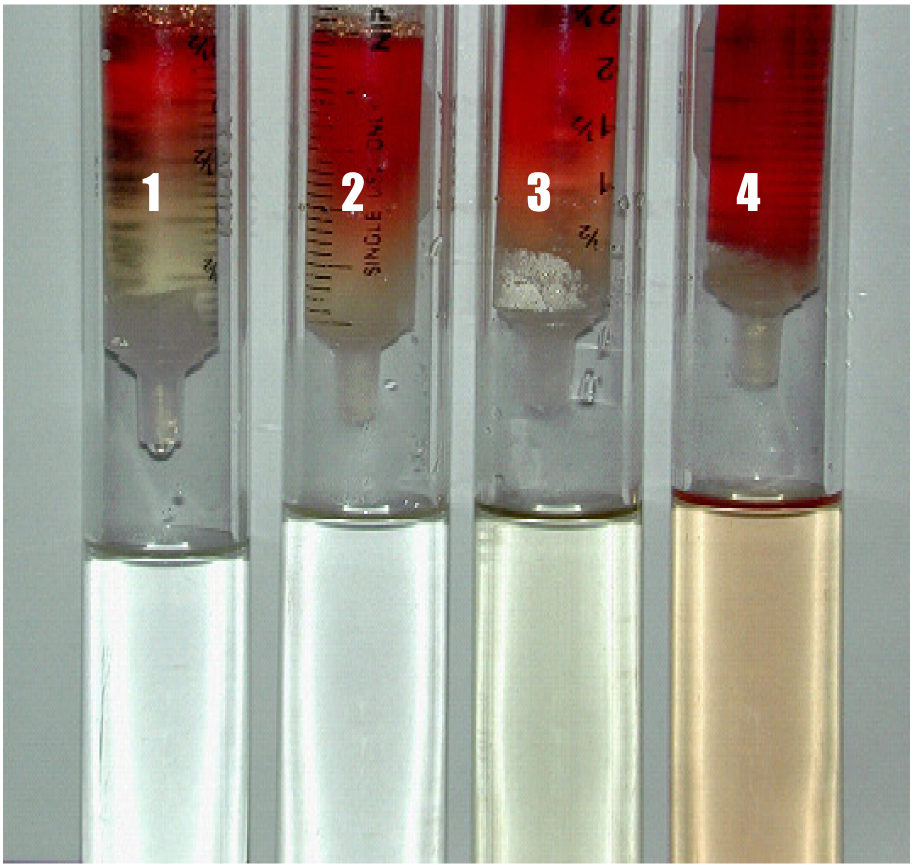
KKU-DCIP

KKU-DCIP clear kit อาศัยหลักการเดียวกับการตรวจ DCIP ด้วยวิธีมาตรฐาน โดยมีการเติมสาร (reagent) เพื่อให้สารละลายเป็นสีเหลืองใส ทำให้การอ่านผลทำได้ง่ายขึ้น การแปลผลดูความขุ่น-ใสของสารละลายในทำนองเดียวกับวิธี DCIP มาตรฐาน (รูปที่ 4)

Hb E screen

Hb E screen ทำโดยการเตรียมคอลัมน์บรรจุ DEAE Sephadex ที่มี pH 8.5 เติมเลือดที่ละลายอยู่ใน buffer ผ่านคอลัมน์ดังกล่าว แล้วชะล้างด้วย buffer ที่มี pH 8.2 ฮีโมโกลบินชนิดอื่น ๆ จะถูกจับอยู่ในคอลัมน์ขณะที่ Hb E จะถูกชะล้างออกมา ทำให้สารละลายที่ออกมาจากคอลัมน์มีสีแดงจาง ๆ ส่วนในคนปกติที่ไม่เป็นพาหะชนิด Hb E สารละลายที่ออกมาจะมีสีใส (รูปที่ 5) มีรายงานความไวและความจำเพาะของวิธีนี้ในการตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E สูงถึงร้อยละ 100[17]

จากการศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เปรียบเทียบความถูกต้องแม่นยำของการตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E ด้วยวิธีต่าง ๆ



รูปที่ 5 แสดงการแปลผล Hb E screen โดยอ่านผลเป็นลบ (หลอด 1 และ 2) หากสารละลายใส และอ่านผลเป็นบวก (หลอด 3 และ 4) หากสารละลายเป็นสีแดงจาง โดยความเข้มของสีแดงขึ้นอยู่กับปริมาณ Hb E

ข้างต้น[18] พบว่า Hb E screen มีความไวสูงถึงร้อยละ 100 ทำให้สามารถคัดกรองผู้ที่เป็นพาหะชนิด Hb E ได้ทุกราย ในขณะที่การตรวจด้วย DCIP หรือ KKU-DCIP มีความไวประมาณร้อยละ 94.3 ซึ่งหมายถึงว่าจะวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะไม่ได้ (ผลลบลวง) อยู่ประมาณร้อยละ 5-6 นอกจากนี้ Hb E screen ยังมีผลบวกลวงเพียงแค่ร้อยละ 1 ในขณะที่ทั้ง DCIP และ KKU-DCIP มีผลบวกลวงอยู่ร้อยละ 7-8 ทั้งนี้อาจเนื่องจากการแปลผลความใส-ขุ่นของสารละลายของทั้งสองวิธีในบางครั้งแยกได้ยาก ในขณะที่การแปลผลของ Hb E screen สามารถแยกว่าเป็นพาหะหรือไม่โดยการดูว่าสารละลายมีลักษณะใสหรือเป็นสีแดง ซึ่งสามารถแยกได้ง่ายกว่า

ในการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมีย อาจใช้ OFT ร่วมกับ DCIP, OFT ร่วมกับ Hb E screen, MCV ร่วมกับ DCIP, หรือ MCV ร่วมกับ Hb E screen ก็ได้ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อคัดกรองพาหะชนิด a-thal 1, b-thal และ Hb E ดังกล่าวแล้วข้างต้น เมื่อการตรวจคัดกรองอย่างใดอย่างหนึ่งให้ผลผิดปกติ จะต้องได้รับการตรวจยืนยันต่อไป

การตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมีย

1. Hemoglobin typing (Hb typing)

มีจุดมุ่งหมายเพื่อวัดปริมาณ Hb A_2 เพื่อใช้ในการจำแนกชนิดของพาหะว่าเป็นชนิดใด อาจวัดได้ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น high performance liquid chromatography (HPLC), microcolumn chromatography, isoelectric focusing (IEF) เป็นต้น ในกรณีที่เป็นพาหะชนิด b thal จะมีปริมาณ Hb A_2 ร้อยละ 4-9, พาหะชนิด Hb E จะมีปริมาณ Hb A_2 ร้อยละ 10-30 ส่วนผู้ที่เป็น homozygous Hb E จะมีปริมาณ Hb A_2 ร้อยละ 80-100 สำหรับผู้ที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 จะมีปริมาณ Hb A_2 ร้อยละ 1-4 และแยกไม่ได้จากคนที่ไม่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย

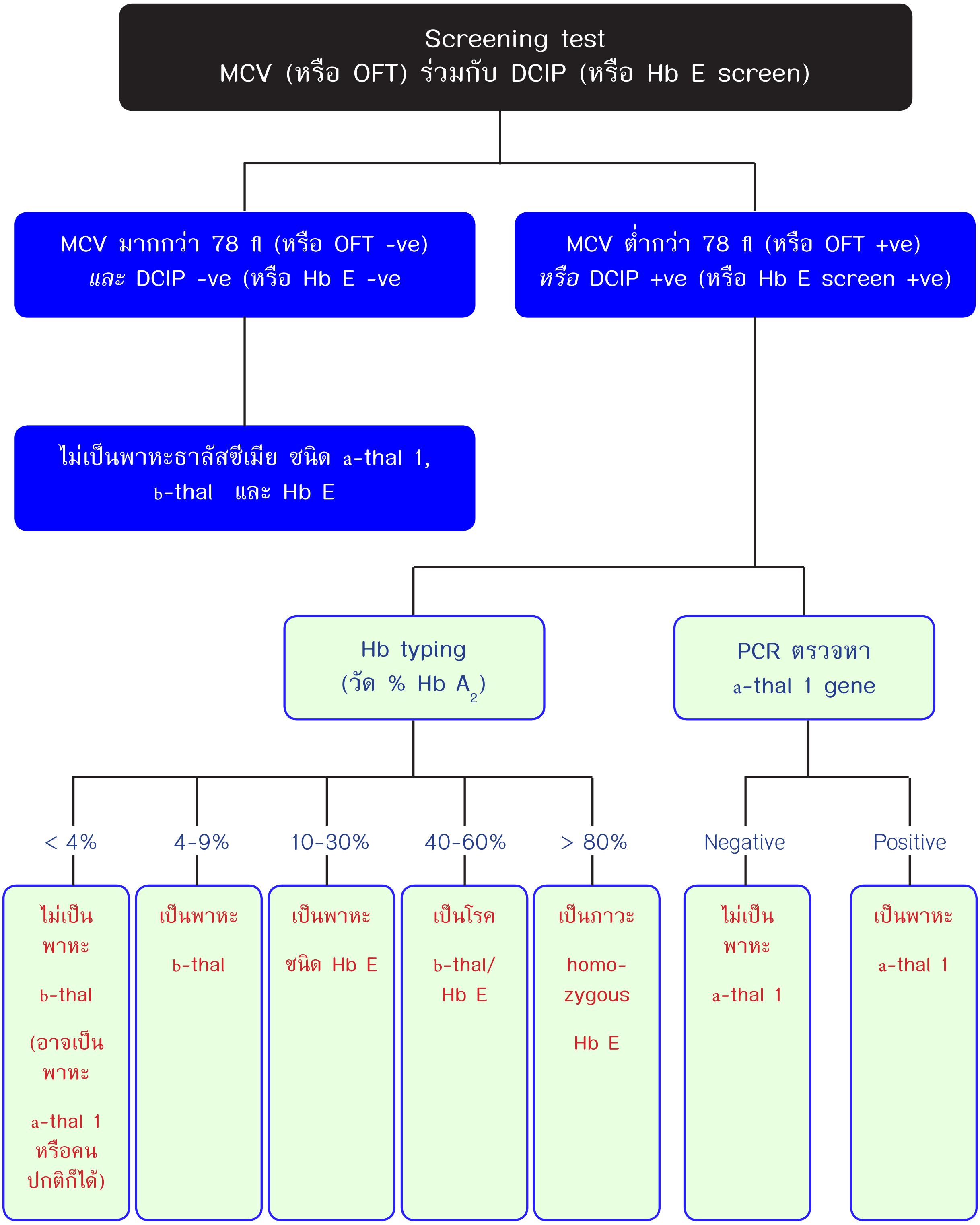
การแปลผล Hb Typing หรือ HPLC

1 ชนิดฮีโมโกลบิน A_2A : Hb A_2 < ร้อยละ 4.0 อาจเป็น a-thalassemia trait
2 ชนิดฮีโมโกลบิน A_2A : Hb A_2 ร้อยละ 4.0 - 10 เป็น b-thalassemia trait
3 ชนิดฮีโมโกลบิน EE : Hb E > ร้อยละ 80 เป็น homozygous Hb E (± a-thalassemia)
4 ชนิดฮีโมโกลบิน EA : Hb E < ร้อยละ 25 อาจเป็น Hb E trait ร่วมกับ a-thalassemia
5 ชนิดฮีโมโกลบิน EA : Hb E 25-35% เป็น Hb E trait
6 ชนิดฮีโมโกลบินที่บ่งชี้โรคธาลัสซีเมียต่าง ๆ เช่น a-thalassemia (A_2A Bart's H / CS A_2A Bart's H), b-thalassemia (A_2F, EF, A_2FA, EFA), a/b-thalassemia (AE Bart's / CS AE Bart's) และอื่น ๆ (EF Bart's / CS EF Bart's)

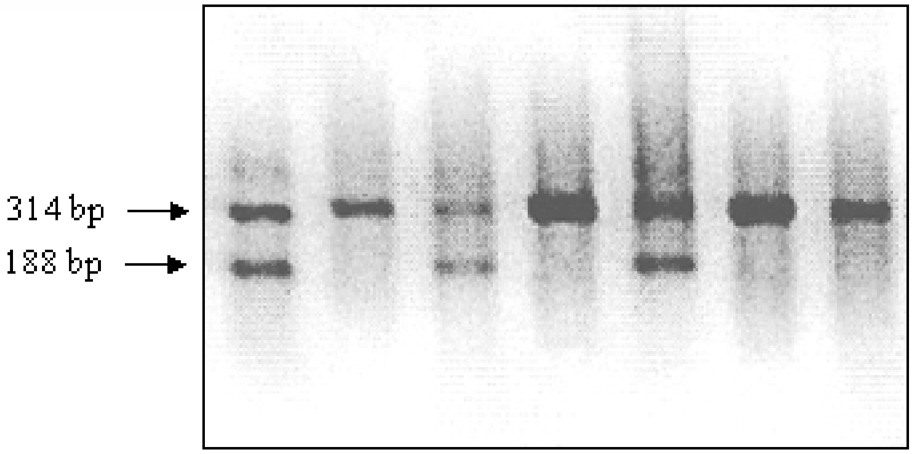
กรณีข้อ 1-4 ให้ตรวจวิเคราะห์ PCR สำหรับ a-thal 1 ในสถานที่ที่ไม่สามารถตรวจ PCR ได้ อาจใช้ IC strip ทดแทนได้ ถ้าให้ผลลบถือว่าไม่เป็นพาหะของ a-thal 1 ถ้าให้ผลบวกแปลว่ามีโอกาสสูง (high risk) ที่จะเป็นพาหะ a-thal 1 ซึ่งมีสองทางเลือกต่อไปคือ 1) ตรวจ PCR เพื่อวินิจฉัยให้แน่นอนว่าเป็นพาหะหรือไม่ และ 2) ตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะ ๆ (กลุ่มนี้ทุกรายไม่ได้เป็นพาหะ a-thal 1 แต่อนุมานเอา เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงมาก)

2. การตรวจวิเคราะห์ยีน (DNA analysis)

การตรวจวิเคราะห์ยีน (DNA analysis) เพื่อหาพาหะชนิด a-thal 1 โดยอาศัยเทคนิค Polymerase chain reaction (PCR) พาหะชนิด a-thal 1 ที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือ Southeast Asia deletion ($--^{SEA}$) โดยพบมากกว่าร้อยละ 90 ของพาหะชนิด a-thal 1 สำหรับ Thai deletion ($--^{THAI}$) พบอุบัติการณ์น้อย มีรายงานการศึกษาพบ THAI deletion 1 รายต่อ SEA deletion 396 ราย[19] สำหรับ Filipino deletion ($--^{FIL}$) ยังไม่เคยมีรายงานในคนไทย ในการตรวจยืนยันการเป็นพาหะ a-thal 1 มุ่งตรวจ SEA deletion เป็นหลัก แต่ในห้องปฏิบัติการบางแห่งอาจตรวจหาทั้ง SEA deletion และ THAI deletion ไปพร้อมกัน



แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการตรวจคัดกรองและตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่



รูปที่ 6 แสดงการตรวจพาหะชนิด a-thal 1ด้วยวิธี PCR โดยหากไม่ได้เป็นพาหะจะพบ band เดียวขนาด 314 bp (normal allele) ในขณะที่ผู้เป็นพาหะจะตรวจพบ 2 band ขนาด 188 (mutant allele) และ 314 bp (normal allele)

ในรายที่ผลตรวจคัดกรองผิดปกติ ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าเป็นพาหะชนิดใด (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1) ในการตรวจยืนยันควรได้รับการตรวจทั้ง Hb typing และ การตรวจวิเคราะห์ยีนเพื่อหาพาหะชนิด a-thal 1 ไปพร้อมกัน เนื่องจากในบางรายอาจเป็นพาหะชนิด a-thal 1 ร่วมกับ b-thal หรืออาจเป็นพาหะชนิด a-thal 1 ร่วมกับ Hb E ก็ได้ โดยจากการศึกษาในประชากรไทยที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1.2 และ 1.5 ของประชากร ตามลำดับ[20]

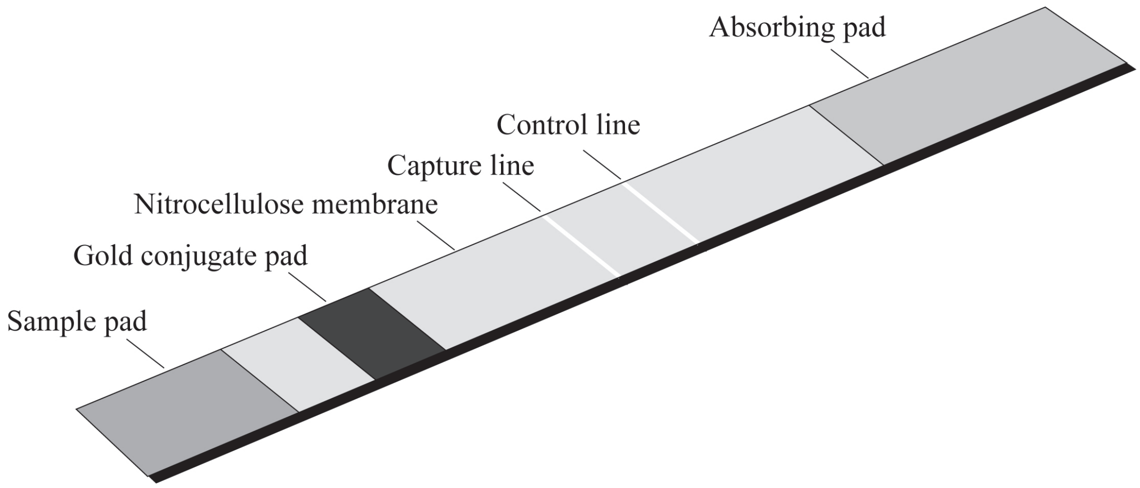
ในการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียเพื่อหาคู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคชนิดรุนแรงอาจเลือกตรวจภรรยาเพียงคนเดียวก่อนหรือตรวจคัดกรองสามีไปพร้อมกันก็ได้ หากตรวจคัดกรองเบื้องต้นทั้งคู่แล้วฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งไม่เป็นพาหะ (เช่น MCV-neg ร่วมกับ Hb E screen-neg) ก็สามารถระบุได้เลยว่าคู่นี้ไม่ใช่คู่เสี่ยง ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจอีกฝ่ายเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าเป็นพาหะหรือไม่ เพราะถึงอย่างไรก็ไม่เป็นคู่เสี่ยงไม่ว่าอีกคนจะเป็นหรือไม่เป็นพาหะก็ตาม แต่หากตรวจภรรยาเพียงคนเดียวก่อนแล้วพบว่าเป็นพาหะธาลัสซีเมียจึงค่อยติดตามสามีมาตรวจภายหลังอาจทำให้ต้องใช้เวลามากขึ้นกว่าที่จะทราบว่าเป็นคู่เสี่ยง ในบางครั้งทำให้อายุครรภ์มากเกินกว่าที่จะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ทัน ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ตรวจทั้งสามีภรรยาไปพร้อมกันเพื่อให้สามารถทราบผลได้เร็วขึ้น

IC Strip

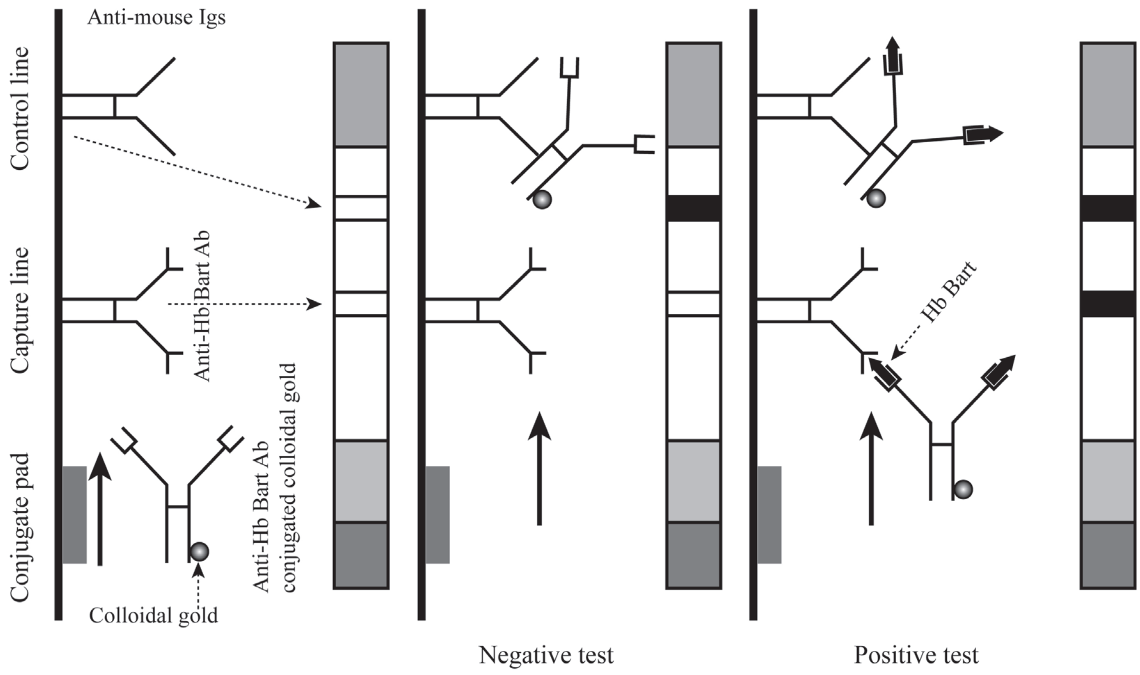
IC Strip: Immunochromatographic Strip Test เป็นการทดสอบสำหรับคัดกรองพาหะ a- thalassemia 1

หลักการของ IC strip[21]

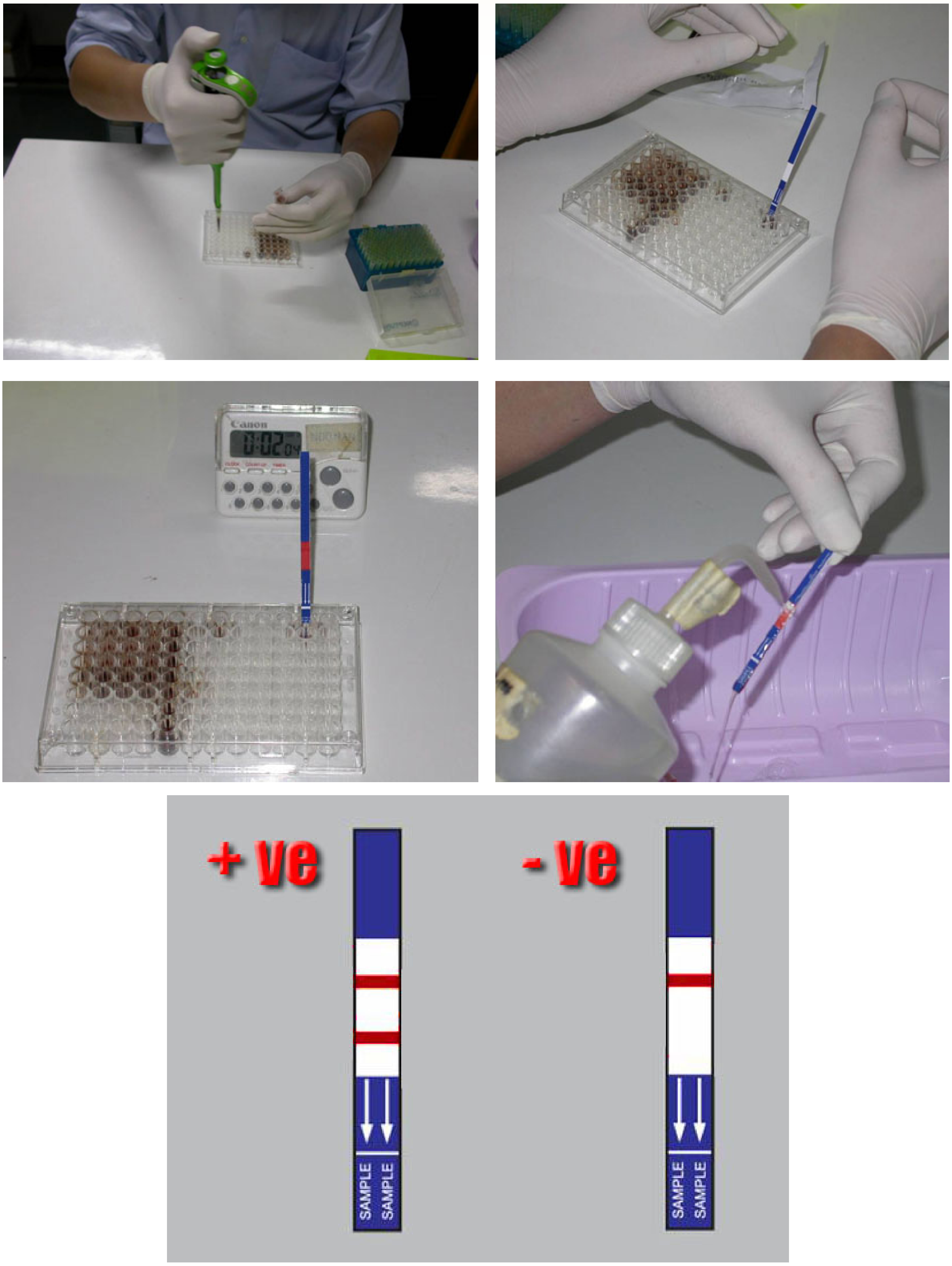
IC strip เป็นการทดสอบเชิงคุณภาพในการตรวจหาโปรตีน Hb Bart's ปริมาณน้อย ๆ ในตัวอย่างเลือดของผู้ที่เป็นพาหะ a-thalasemia 1 โดยอาศัยหลักของ lateral flow immunoassay พัฒนาเพื่อใช้คัดกรองโปรตีนแอนติเจนชนิดต่าง ๆ ที่ละลายน้ำได้



รูปที่ 7 รูปวาดแสดงตำแหน่งส่วนประกอบต่าง ๆ ของ immunochromatographic strip คือ sample pad, conjugate pad, membrane, capture line, control line และ absorbing pad.



รูปที่ 8 ไดอะแกรมแสดง conjugate actions ใน immunochromatographic strip ในกรณีที่ให้ผลลบ (ไม่มี Hb Bart's ในตัวอย่าง) และผลบวก (มี Hb Bart's ในตัวอย่าง)



รูปที่ 9 ขั้นตอนการทดสอบ IC-Strip และการแปลผลบวก-ผลลบ

ส่วนประกอบของ IC strip *(รูปที่ 7,8)*

1) sample pad สำหรับนำพาหรือซึมผ่านของตัวอย่างเลือด
2) gold conjugate pad เป็นแถบที่ประกอบขึ้นด้วย monoclonal antibodies ซึ่งติดฉลากด้วย colloidal gold และจำเพาะต่อ Hb Bart's ซึ่งจะมีการเคลื่อนที่ไปตามการซึมผ่านของตัวอย่างเลือด
3) เส้นจับ Hb Bart's (capture line) เป็นแถบที่เคลือบไว้ด้วย monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ Hb Bart's อีกตำแหน่งหนึ่ง แอนติบอดีย์นี้ถูกตรึงไว้บนแผ่นเมมเบรน
4) เส้นควบคุม (control line) เป็นแนวที่เคลือบไว้ด้วยแอนติบอดีย์ต่ออิมมูโนกลอบบูลินของหนู ซึ่งถูกตรึงไว้บนแผ่นเมมเบรน มีไว้คอยจับกับแอนติบอ-ดีย์ตัวแรกที่ซึมผ่านมาถึง
5) แผ่นดูดซับ (absorbing pad) แผ่นที่เป็นตัวดูดซึมให้ตัวอย่างเคลื่อนผ่านขึ้นมา

กลไกการทำงานของการทดสอบ IC strip: ขณะที่สารละลายเลือด (hemolysate) ซึมผ่านไปตามแผ่น strip เมื่อเอาส่วน sample pad ของ strip จุ่มในตัวอย่างเลือด ถ้ามี Hb Bart's อยู่ในตัวอย่างแอนติบอดีย์ที่ติดฉลากด้วย colloidal gold จะจับกับ Hb Bart's และเคลื่อนตัวพากันซึมขึ้นไป พอซึมผ่านเส้นจับ (capture line) แอนตีบอดีย์ต่อ Hb Bart's อีกตัวหนึ่งที่ตรึงไว้กับที่นั้นจะจับกับ Hb Bart's ที่ถูกนำพาขึ้นมา colloidal gold ที่เป็นฉลากติดกับแอนติบอดีย์ตัวแรกจะแสดงแถบสีม่วงแดง และบางส่วนของแอนติบอดีย์ตัวแรกที่ซึมผ่านไปก็จะถูกจับโดยแอนติบอดีย์ที่เส้นควบคุมและแสดงสีม่วงแดงอีกตำแหน่งหนึ่ง การทดสอบให้ผลบวกจึงมีการแสดงสองแถบสี ในกรณีที่ไม่มี Hb Bart's อยู่ในตัวอย่างเลือด เมื่อสารละลายเลือดซึมผ่าน gold colloidal pad แอนติบอดีย์ตัวแรกจะถูกนำพาซึมผ่านไปด้วย โดยไม่มี Hb Bart's ติดไปด้วย จึงผ่านเส้นจับ (capture line) ไป และไม่มีการแสดงสีม่วงแดงที่เส้นดังกล่าว แต่แอนติบอดีย์นี้เมื่อไปถึงเส้นควบคุมจะถูกจับด้วยแอนติบอดีย์อีกตัวหนึ่ง ซึ่งเป็นตำแหน่งที่แสดงสีเพียงแถบเดียว และการเห็นสีที่แถบนี้เป็นการบ่งชี้ว่าระบบทดสอบทำงานได้ดี

วิธีการตรวจคัดกรองด้วย IC strip (รูปที่ 9)

1) ดูดตัวอย่างเลือด (EDTA-blood) 100 ไมโครลิตร ใส่ในหลุมแผ่นทดสอบชนิด 96 หลุม ผสมบัฟเฟอร์ (RBC lysis buffer: 1% TritonX-100 ในน้ำกลั่นบริสุทธิ์) 100 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากันให้ทั่ว
2) จุ่มปลายด้าน sample pad ของแผ่นทดสอบ IC strip ในแนวดิ่ง (สังเกตแนวลูกศรที่แผ่น strip ชี้ลง) ลงในหลุมที่มีตัวอย่างที่เตรียมไว้
3) แช่ไว้ 2-5 นาที
4) หลังจากนั้นเอา strip ออกแล้วล้างด้วย washing buffer (0.05% Tween-PBS) ซึ่งเตรียมไว้ในขวดสำหรับล้าง จนเห็นพื้นใสสะอาด
5) แปลผลโดยการดูการปรากฏของแถบสีม่วงแดงที่เส้นจับและเส้นควบคุม ถ้าเห็นติดสีที่เส้นควบคุมเส้นเดียวให้อ่านผลลบ ถ้าเห็นสองเส้น คือที่เส้นจับด้วย ให้อ่านผลบวก

หลักฐานการศึกษาในการประยุกต์ทางคลินิก

จากการศึกษาเบื้องต้นโดย Tayapiwatana และคณะ[21] พบว่า IC strip สามารถใช้ในการทำนายพาหะ α-thal 1 ได้ดี อย่างไรก็ตาม IC strip ให้ผลบวกได้ในกรณีที่มีการสร้าง Hb Bart's ปริมาณเล็กน้อยจากสาเหตุอื่น ๆ ได้ เช่น Hb H disease, Hb H-Constant Spring (Hb H-CS) disease, Hb H-CS และ heterozygous Hb E (CS AE Bart's disease) และ homozygous α-thal 2 จากการทดสอบกับตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยซึ่งทราบสถานะภาพของโรค พบว่า IC strip มีความไวสูง ทุกรายที่เป็นพาหะ α-thal 1 จะให้การทดสอบเป็นผลบวก ไม่พบมีผลลบลวงเลย แต่ให้ผลบวกลวงได้บ่อยในผู้ที่เป็น α-thal 2 heterozygotes คือให้ผลบวกถึงร้อยละ 83 สำหรับในการศึกษาคัดกรอง α-thal 1 ด้วย IC strip ในสตรีตั้งครรภ์ทั่วไปที่ไม่มีอาการใด ๆ ที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่[22] จำนวน 499 ราย (โดยใช้ PCR เป็น gold standard) พบว่า IC strip มีความไวร้อยละ 100 มีความจำเพาะร้อยละ 89 จะเห็นได้ว่าอาจใช้ IC strip ยังคงมีผลบวกลวงอยู่ (ร้อยละ 11) จึงไม่อาจนำมาแทนเทคนิค PCR ได้

แต่อย่างไรก็ตามอาจใช้ตรวจคัดกรองขั้นที่สองเพื่อคัดเลือกบางรายที่ผลกรองขั้นต้น (OFT หรือ MCV) ให้ผลบวก เพื่อหลีกเลี่ยงการตรวจ PCR ที่ราคาแพงกว่าได้ กล่าวคืออาจเลือกตรวจ PCR เฉพาะรายที่ IC strip ให้ผลบวก ซึ่งลดค่าใช้จ่ายลงได้โดยรายที่เป็นพาหะจริงไม่หลุดจากการกรอง

อย่างไรก็ตามเมื่อนำมาประยุกต์ใช้ในวงกว้างมากขึ้น ผู้เขียนและทีมงานพบว่าในการคัดกรองทั่วไป (กว่า 7500 ราย) ที่มีเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหลากหลายขึ้น พบว่ามีผลบวกลวงมากขึ้น คือเกือบร้อยละ 30 อาจเนื่องจากในกรณีที่แถบสีอ่อน ๆ หรือก้ำกึ่งที่แปลผลยากซึ่งพบได้บ้างนั้น ผู้แปลผลมีแนวโน้มอ่านให้ผลบวกมากกว่า ทำให้ผลบวกลวงมากกว่าที่พบในงานวิจัยที่มีความเข้มงวดทางห้องปฏิบัติการสูงกว่า

สรุป IC Strip test ซึ่งเป็นการทดสอบหา Hb Bart's ปริมาณน้อย ๆ โดยเทคนิค monoclonal antibodies มีความไวสูงมาก แต่ยังมีผลบวกลวงอยู่บ้าง อาจจะใช้เป็นทางเลือกสำหรับคัดกรองขั้นที่สอง (secondary screening) สำหรับคัดเลือกรายที่ให้ผลบวกไปทำการวินิจฉัยที่แน่นอนด้วย PCR (ซึ่งไม่มีพร้อมสำหรับทุกที่) หรืออาจเป็นทางเลือกสำหรับคัดเลือกรายที่ให้ผลบวกเป็นรายที่มีความเสี่ยงสูง สมควรได้รับการตรวจติดตามภาวะทารกบวมน้ำด้วยอัลตราซาวด์ เป็นต้น

ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง (steps of screening) และยืนยันพาหะในโรงพยาบาลชุมชน

การตรวจคัดกรองและยืนยันการเป็นพาหะในวงกว้างอย่างมีประสิทธิภาพนั้นจำเป็นต้องมีการรักษามาตรฐานการตรวจและส่งตรวจต่ออย่างมีระบบ และในทางปฏิบัติจริงนั้น บุคลากรทางสาธารณสุขจำนวนมากสับสนกับแนวทางดังกล่าว เนื่องจากมีความซับซ้อนอยู่บ้าง เพราะมีการคัดกรองในเวลาเดียวกันทั้ง 3 ชนิดของธาลัสซีเมีย และบ่อยครั้งในการมาฝากครรภ์ของสตรีตั้งครรภ์นั้นสามีไม่มาด้วย ดังนั้นเพื่อความสะดวกในการคัดกรองระดับชุมชน ที่อาจไม่พร้อมในการตรวจยืนยันพาหะ จึงมีข้อแนะนำในการแปลผลและส่งตรวจเพิ่มเติมดังนี้ *(MCVในที่นี้สามารถแทนด้วย OFT และ Hb E screen สามารถแทนได้ด้วย DCIP หรือ KKU-DCIP แล้วแต่ความพร้อมของแต่ละสถานที่) (ตารางที่ 3-5)*

ขั้นที่ 1

ตรวจ MCV ทั้งสามีและภรรยา

- ชาย MCV +; หญิง MCV + ส่งตรวจต่อเพื่อยืนยันการเป็นพาหะ
- ชาย MCV -; หญิง MCV - ไม่ส่งตรวจต่อ *(ไม่มีความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง)*
- ชาย MCV +; หญิง MCV - ตรวจขั้นที่ 2
- ชาย MCV -; หญิง MCV + ตรวจขั้นที่ 2

ขั้นที่ 2

เลือกตรวจเฉพาะรายที่ผล MCV - (ชายหรือหญิง) มาทำ E Screen

- E Screen - ไม่ต้องส่งตรวจต่อ *(ไม่เป็นพาหะ Hb E และลูกไม่มีโอกาสเป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง)*
- E Screen + ส่งเลือดทั้งสามีภรรยาตรวจต่อ เพื่อยืนยันการเป็นพาหะ (อาจเป็นพาหะ Hb E และคู่สมรสอาจเป็นพาหะ b-thal ได้ ซึ่งอาจมีลูกเป็นโรค b-thal/Hb E ได้)

ขั้นที่ 3 (กรณีภรรยามาคนเดียว)

ตรวจ MCV และ E Screen

- ถ้าผล MCV -, ให้ตรวจ E Screen
  - ถ้าผล E Screen - ไม่ต้องส่งตรวจ
  - ถ้าผล E Screen + ตามสามีมาตรวจ และปฏิบัติตามขั้นที่ 1
- ถ้าผล MCV + ตามสามีมาตรวจ และปฏิบัติตามขั้นที่ 1

ตารางที่ 3 แสดงผลคัดกรองของคู่สามีภรรยาที่ต้องส่งตรวจต่อ (เพื่อยืนยันการเป็นพาหะ) หรือเป็นไปได้ที่จะเป็นคู่เสี่ยง

ภรรยา MCV / E SCREEN	สามี MCV / E SCREEN
Neg / Pos	Pos / Neg Pos / Pos
Pos / Neg	Pos / Neg Pos / Pos Neg / Pos
Pos / Pos	Pos / Neg Pos / Pos Neg / Pos

ตารางที่ 4 แสดงผลคัดกรองของคู่สามีภรรยาที่ไม่ต้องส่งตรวจต่อ หรือคู่สามีภรรยาที่ไม่จัดว่าเป็นคู่เสี่ยง

ภรรยา MCV / E SCREEN	สามี MCV / E SCREEN
Neg / Neg	(any) ไม่จำเป็นต้องตรวจสามี
Neg / Pos	Neg / Neg Neg / Pos
Pos / Neg	Neg / Neg
Pos / Pos	Neg / Neg

ตารางที่ 5 การวินิจฉัยพาหะ: คู่สามีภรรยาที่ไม่ผ่านการคัดกรองเบื้องต้น (ดังในหัวข้อการตรวจคัดกรองพาหะ) แนะนำให้ตรวจวินิจฉัยพาหะ (diagnostic) อาจสรุปได้ดังนี้

MCV / E Screen		โรคที่ทารกมีโอกาสเป็นได้	การตรวจต่อเพื่อวินิจฉัยชนิดของพาหะ
สามี	ภรรยา		
+/-	+/-	a-thal 1/ a-thal 1 b-thal / b-thal	PCR Hb Typing
+/- -/+	-/+ +/-	b-thal / Hb E	Hb Typing
+/- +/+	+/+ +/-	b-thal / Hb E a-thal 1 / a-thal 1 b-thal / b-thal	Hb Typing PCR
+/+	+/+	a-thal 1 / a-thal 1 b-thal / Hb E b-thal / b-thal	PCR Hb Typing

เอกสารอ้างอิง

1) Lemmens-Zygulska M, Eigel A, Helbig B, Sanguansermsri T, Horst J, Flatz G. Prevalence of alpha-thalassemias in northern Thailand. Hum Genet 1996;98(3):345-7.
2) Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia. Hemoglobin 1987;11(1):65-88.
3) บุญเชียร ปานเสถียรกุล. สถานการณ์ปัจจุบัน และกลวิธีในการป้องกัน และควบคุมโรคเลือดในประเทศไทย.กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2533. p. 1-43.
4) Gunn RB, Silvers DN, Rosse WF. Potassium permeability in -thalassemia minor red blood cells. J Clin Invest 1972;51(5):1043-50.
5) Vettore L, Falezza GC, Cetto GL, De Matteis MC. Cation content and membrane deformability of heterozygous beta-thalassaemic red blood cells. Br J Haematol 1974;27(3):429-37.
6) Sirichotiyakul S, Tantipalakorn C, Sanguansermsri T, Wanapirak C, Tongsong T. Erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia trait in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004;86(3):347-50.
7) Tongprasert F, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongsong T. Sensitivity and specificity of simple erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and Beta-thalassemia trait in pregnant women. Gynecol Obstet Invest 2010;69(4):217-20.
8) Pearson HA, O'Brien RT, McIntosh S. Screening for thalassemia trait by electronic measurement of mean corpuscular volume. N Engl J Med 1973 ;288(7):351-3.
9) England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. Lancet 1973;1(7801):449-52.
10) Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sa-nguansermsri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia traits. J Obstet Gynaecol Res 2005;31(3):198-201.
11) Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(1):26-9.
12) Rogers M, Phelan L, Bain B. Screening criteria for beta thalassaemia trait in pregnant women. J Clin Pathol 1995;48(11):1054-6.

13) Pranpanus S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin (MCH): for screening alpha-thalassemia-1 trait and beta-thalassemia trait. J Med Assoc Thai 2009;92(6):739-43.

14) Kulapongs P, Sanguansermsri T, Mertz G, Tawarat S. Dichlorophenol indophenol (DCIP) Precipitation test: a new screening test of Hb E and H. Paediatr Soc Thailnd 1976;15:1-7.

15) Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Paritpokee N. Combined one-tube osmotic fragility (OF) test and dichlorophenol-indolphenol (DCIP) test screening for hemoglobin disorders, an experience in 213 Thai pregnant women. Clin Lab 2002;48(9-10):525-8.

16) Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chaisen R, Wanapirak C. Sensitivity and specificity of dichlorophenol--indophenol precipitation test to screen for the hemoglobin E trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2006;95(2):149-50.

17) Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Tongsong T. Screening for hemoglobin E trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2004;86(3):390-1.

18) Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Comparison of the accuracy of dichlorophenolindophenol (DCIP), modified DCIP, and hemoglobin E tests to screen for the HbE trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(1):59-60.

19) Sae-ung N, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Alpha(0)-thalassemia and related disorders in northeast Thailand: a molecular and hematological characterization. Acta Haematol 2007;117(2):78-82.

20) Wanapirak C, Muninthorn W, Sanguansermsri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Prevalence of thalassemia in pregnant women at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2004;87(12):1415-8.

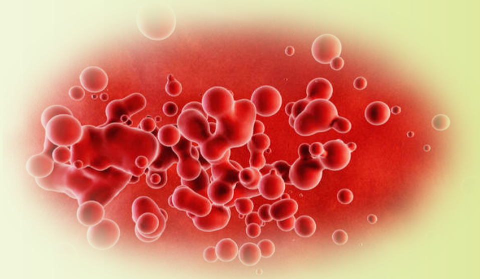
21) Tayapiwatana C, Kuntaruk S, Tatu T, Chiampanichayakul S, Munkongdee T, Winichagoon P, et al. Simple method for screening of alpha-thalassaemia 1 carriers. Int J Hematol 2009;89(5):559-67.

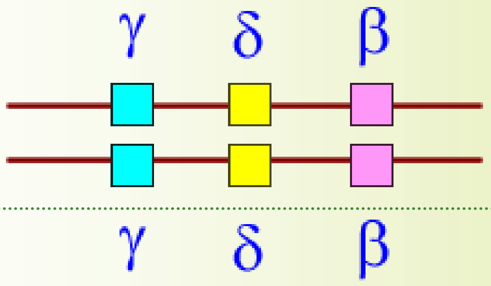
22) Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tayapiwatana C, asinrerk W, ongsong T. Accuracy of Immunochromatographic Strip Test in Diagnosis of alpha-Thalassemia-1 Carrier. J Med Assoc Thai 2011; 94 (7): 761-5.

บทที่ 5

การตัดชิ้นเนื้อรก

Chorionic Villi Sampling





รศ. พญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ความหมาย 75
- ข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นเนื้อรก 75
- ข้อห้ามและข้อควรระวังในการทำ CVS 75
- วิธีการตัดชิ้นเนื้อรก 76
- ผ่านทางปากมดลูก (transcervical approach) 77
- ขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางปากมดลูก........ 77
- ผ่านทางหน้าท้อง (transabdominal approach) 78
- ขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางหน้าท้อง 79
- ภาวะแทรกซ้อนของการทำ CVS........ 80
  1. การสูญเสียทารก (fetal loss) 80
  2. ภาวะทุพลภาพของแขนและขา (limb reduction defect) 81
  3. ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ........ 82
- ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการทำ CVS ได้แก่........ 82
- ประสบการณ์ทำ CVS ในประเทศไทย........ 82
- สรุป........ 85
- เอกสารอ้างอิง........ 85

ความหมาย

การตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villi sampling: CVS) คือ วิธีการตัดเอาชิ้นเนื้อรก (chorionic villi) ปริมาณเล็กน้อยจากรกที่มีเซลล์ trophoblast อยู่เพื่อนำไปตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด มีการพัฒนาขึ้นมาใช้เป็นครั้งแรกโดย Mohr[1] ในปี ค.ศ. 1968 โดยอาศัยหลักที่ว่าเซลล์จากรกมีพัฒนาการมาจากต้นกำเนิดเดียวกันกับตัวทารก ปัจจุบันได้กลายมาเป็นวิธีที่นิยมมากขึ้นเนื่องจากสามารถตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ ในปลายไตรมาสแรก และยังสามารถนำเซลล์รกไปตรวจวิเคราะห์ได้หลายวิธี ได้แก่ วิธีทางพันธุเซลล์วิทยา (cytogenetic) หรือการเพาะเลี้ยงเซลล์ให้เพิ่มจำนวนมากขึ้นเพื่อตรวจนับจำนวนโครโมโซม วิธีทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics) การตรวจทางชีวเคมี การตรวจหาปริมาณเอนไซม์ และการตรวจทางอิมมูโนวิทยาเพื่อดูภาวะการติดเชื้อภายในครรภ์ ข้อดีของการทำ CVS คือ ตัวอย่างที่ได้จะมีปริมาณ DNA อยู่มากซึ่งเพียงพอต่อการตรวจด้วยวิธีทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics) แม้ว่าจะไม่ได้ผ่านการเพาะเลี้ยงเซลล์ก่อนก็ตาม ทำให้เราสามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วกว่าวิธีการเจาะดูดน้ำคร่ำ การตัดชิ้นเนื้อรกจะทำขณะอายุครรภ์ประมาณ 8-13 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามมีความวิตกกังวลกันเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของปัญหาที่จะเกิดกับ CVS ก่อน 10 สัปดาห์ ดังนั้นจึงนิยมทำขณะอายุครรภ์ 10-13 สัปดาห์[2]

ข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นเนื้อรก

ข้อบ่งชี้ในการทำ CVS โดยทั่วไปแล้วจะคล้ายกับข้อบ่งชี้ในการเจาะดูดน้ำคร่ำ ได้แก่

1. ตรวจโครโมโซม (karyotyping) ในมารดาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีบุตรที่มี aneuploidy เช่น
   - อายุมาก นับเป็นข้อบ่งชี้ทำบ่อยที่สุด
   - เคยมีบุตรเป็น aneuploidy เช่น Down syndrome, trisomy 13, trisomy 18 เป็นต้น
   - Nuchal translucency (NT) หนาผิดปกติ
   - ผลการคัดกรอง serum markers มีความเสี่ยงสูง
2. สตรีตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการมีบุตรผิดปกติแบบ single gene defect ที่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เช่น
   - โรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เช่น thalassemia, sickle cell anemia เป็นต้น
   - โรคที่มีความผิดปกติทางเมตาบอไลท์ (inborn error of metabolism)
   - โรคที่ถ่ายทอดแบบ X-linked เช่น hemophilia
3. ตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอเพื่อวินิจฉัยติดการเชื้อภายในครรภ์ เช่น rubella

จากประสบการณ์ของผู้เขียนและทีมงานที่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อรกกว่า 1000 รายในเวลากว่า 10 ปีที่ผ่านมา[3] พบว่าข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดคือการวิเคราะห์ยีนเพื่อวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียของทารกในกลุ่มมารดาที่มีความเสี่ยงสูง ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ที่แตกต่างจากการรายงานในประเทศทางตะวันตก นับว่าข้อบ่งชี้ในการตรวจจะแปรไปตามความชุกของโรคจำเพาะของกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันไป

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการทำ CVS

ข้อห้าม ได้แก่

1. ตรวจพบลักษณะผิดปกติของถุงเยื่อหุ้มทารก (gestational sac) หรือยังไม่เห็นทารกมีชีวิต
2. มารดามีการติดเชื้อ HIV
3. มีภาวะปากมดลูกตีบ (cervical stenosis) หรือเนื้องอกที่ส่วนล่างของมดลูก (บ่งห้ามสำหรับการทำ transcervical CVS)

ตารางที่ 1 *ข้อบ่งชี้ในการตัดชิ้นเนื้อรกในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ระหว่างปี ค.ศ. 2004-2014*[3]

ข้อบ่งชี้	จำนวนครั้งของการเจาะ (%)
ตรวจโครโมโซมทารก	263 (25.3 %)
มารดาอายุมาก (โดยไม่มีความเสี่ยงอื่น)	183 (17.6 %)
ความเสี่ยงสูงจากลักษณะทางอัลตราซาวด์ และการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์	67 (6.5 %)
ความเสี่ยงสูงจากปัจจัยอื่น ๆ เช่น ประวัติโครโมโซมผิดปกติในลูกคนก่อน	13 (1.3 %)
ตรวจธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของทารก	650 (62.6 %)
ทารกมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท	229 (22.1 %)
ทารกมีความเสี่ยงต่อโรค homozygous a thalassemia	99 (9.5 %)
ทารกมีความเสี่ยงต่อโรค beta-thalassemia/HbE disease	319 (30.7 %)
ทารกมีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียมากกว่า 1 ชนิด	3 (0.3 %)
ตรวจทั้งโครโมโซมและธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของทารก	121 (11.7 %)
เหตุผลอื่น ๆ เช่น ตรวจดีเอ็นเอเพื่อเป็นหลักฐานทางนิติเวชวิทยา	4 (0.4 %)
จำนวนครั้งการตัดชิ้นเนื้อรกทั้งหมด	1038 (100.0 %)

4. มีการติดเชื้อในท่อสืบพันธุ์ (บ่งห้ามสำหรับการทำ transcervical CVS) เช่น
    - มีภาวะการอักเสบในอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease)
    - ตรวจพบกามโรค เช่น เชื้อหนองใน, เชื้อเริม

ข้อควรระวัง ได้แก่

1. ภาวะแท้งคุกคาม (threatened abortion)
2. สตรีที่มีกลุ่มเลือด Rh ลบ แนะนำให้ให้ Rh immunoglobulin เพื่อป้องกัน isoimmunization
3. ผู้รับการตรวจมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)
4. ผู้ที่มีประวัติลิ้นหัวใจตีบ หรือรั่ว และมีโรคเบาหวาน ควรได้รับยาปฏิชีวนะก่อนการตรวจ

วิธีการตัดชิ้นเนื้อรก

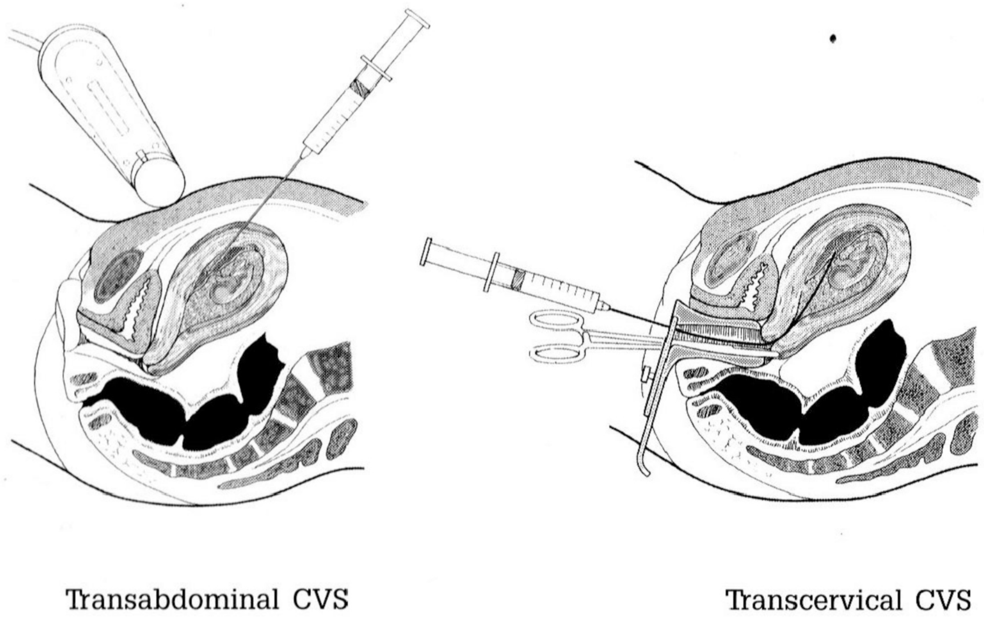
วิธีการตัดชิ้นเนื้อรกมีหลายวิธี เช่น ผ่านทางหน้าท้อง, ผ่านทางปากมดลูก, ผ่านทางช่องคลอดหรือผ่านทางกล้องส่องโพรงมดลูก (hysteroscope) ในที่นี้จะกล่าวถึงวิธีที่นิยมทำมากที่สุด 2 ทาง คือ ผ่านทางปากมดลูก (transcervical) และผ่านทางหน้าท้อง (transabdominal) ไม่ว่าจะทำ CVS ด้วยวิธีใดก็ตาม จำเป็นต้องอาศัยประสบการณ์และ learning curve จนชำนาญจึงจะให้ผลลัพธ์ที่ดีได้[4;5]

ผ่านทางปากมดลูก (transcervical approach)

การเก็บเนื้อรกผ่านทางปากมดลูกในไตรมาสแรกมีข้อดีคือ มีช่องว่างระหว่างถุงเยื่อหุ้มเด็กและโพรงมดลูกกว้างพอที่จะสอดใส่เครื่องมือหรือ catheter เข้าไปโดยง่าย และเยื่อชั้น amnion และ chorion ก็ยังไม่ติดกันเพราะมี extraembryonic coelom กั้นกลางและมีมูกข้นเหนียวบรรจุอยู่ โดยที่ villi ภายใน chorion frondosum จะแตกกิ่งก้านออกแช่อยู่ใน intervillous space อย่างอิสระ และเกาะกับ decidua ด้านล่างอย่างหลวม ๆ อุปกรณ์สำหรับทำ CVS มีอยู่หลายชนิดที่นิยมมากมี 2 ชนิดคือ polyethelene ซึ่งโดยทั่วไปเป็น plastic canula หรือ catheter มีแกนโลหะที่สามารถดัดให้โค้งงอได้อยู่ข้างในและ biopsy forceps ซึ่งเป็นโลหะที่มีปลายโค้ง การตัดชิ้นเนื้อด้วย biopsy forceps อาจมีอัตราการได้ชิ้นเนื้อในปริมาณมากพอสูงกว่า และอัตราการทำซ้ำต่ำกว่า แต่โดยรวมไม่ต่างกันมากนัก และไม่จำเป็นที่ผู้คุ้นเคยกับชนิดดูดด้วย canula จะต้องเปลี่ยนวิธีมาใช้ชนิด biopsy forceps[6]

ขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางปากมดลูก

1. หลังจากให้คำปรึกษาและแนะนำเกี่ยวกับการตัดชิ้นเนื้อรกแก่มารดาแล้ว เริ่มตรวจทารกด้วยอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องเพื่อดูว่าทารกยังมีชีวิตอยู่ ตรวจยืนยันอายุครรภ์โดยการวัด crown rump length ตรวจดูจำนวนทารก และตรวจรกเพื่อหาตำแหน่ง chorion frondosum ซึ่งมีลักษณะ homogeneous และ hyperechoic ตรวจดูความผิดปกติอื่น ๆ ของมดลูก เช่น myoma uteri และความผิดปกติของทารก โดยทั่วไปจะทำ CVS ที่อายุครรภ์ประมาณ 10-13 สัปดาห์
2. เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการทำ CVS ให้ครบ ได้แก่ เครื่องมือถ่างขยายช่องคลอด, น้ำเกลือสำหรับทำความสะอาดภายในช่องคลอดและบริเวณปากมดลูก (ไม่ควรใช้ povidoiodine ในการทำความสะอาดเนื่องจากอาจทำให้เกิดความเสียหายต่อ villi ได้) transcervical CVS catheter ขนาดความยาว 26 ซม. มีเส้นผ่าศูนย์กลางด้านนอกขนาด 1.5 มม. หรือ curved metal biopsy forceps หลอดฉีดยาขนาด 20 มล., น้ำหล่อเลี้ยงเซลล์



รูปที่ 1 การตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางหน้าท้องและผ่านทางปากมดลูก

(media), จานกระจกกลมใส (petridish) สำหรับใส่เนื้อรกที่ตัดได้

3. จัดท่าให้ผู้ป่วยนอนในท่าขบนิ่ว (lithotomy) ทำความสะอาดบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ปูผ้าช่องสี่เหลี่ยม โดยใช้เทคนิคปลอดเชื้อทุกขั้นตอน จากนั้นสอดเครื่องมือถ่างขยายช่องคลอด
4. ปรับตำแหน่งมดลูกให้อยู่ตำแหน่งตรงกลาง เพื่อให้สอดใส่ catheter ได้ง่าย โดยใช้เทคนิคง่าย ๆ เช่น ให้ผู้ป่วยอั้นปัสสาวะไว้ให้เต็มเพื่อให้กระเพาะปัสสาวะดันมดลูกไปด้านหลังในกรณีที่มดลูกคว่ำหน้ามาก ๆ หรือใช้ tenaculum จับปากมดลูกเพื่อดึงมดลูกลงมาในกรณีที่มดลูกคว่ำหลังมากเป็นต้น ในกรณีที่มดลูกเกิดการหดรัดตัว ควรรอ 10 -15 นาทีเพื่อให้มดลูกคลายตัวเสียก่อน มิฉะนั้นแล้วจะใส่ catheter ได้ยากและเกิดอันตรายได้
5. ดัดส่วนปลาย 3-5 เซนติเมตรของ catheter ให้โค้งเล็กน้อย จากนั้นสอด catheter ผ่านปากมดลูกจนเข้าไปตรงตำแหน่ง chorion frondosum โดยใช้เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องติดตามดูปลาย catheter ตลอดเวลา การสอดผ่านปากมดลูกต้องอาศัยเทคนิคในการทำที่ถูกต้อง มิฉะนั้นจะใส่ยากทำให้ผู้ป่วยเจ็บหรือมีเลือดออกได้ นอกจากนี้ต้องระวังไม่ให้เกิด false tract จากการสอดผิดทิศทาง การใช้ sponge holder forceps หรือ tenaculum ช่วยยึดตำแหน่งปากมดลูกไว้จะทำให้การสอดทำได้ง่ายขึ้น
6. สอด catheter ลึกเข้าไปประมาณ 2 ใน 3 ของบริเวณที่รกเกาะและให้ขนานกับ chorion frondosum เพื่อให้มีพื้นที่ในการเก็บเนื้อรกได้เพียงพอ ถอยแกนโลหะออกมาเล็กน้อยพร้อมทั้งล็อคตำแหน่งแกนโลหะไว้ จากนั้นถอย catheter พร้อมทั้งแกนโลหะออกมาจนปลายสุดเกือบถึงปากมดลูกด้านใน สอด catheter พร้อมแกนโลหะกลับเข้าไปยังรกในตำแหน่งและทิศทางเดิม ทำเช่นนี้ซ้ำหลาย ๆ ครั้งจะทำให้ villi บริเวณดังกล่าวถูกตัดจากบริเวณรอบ ๆ จนแน่ใจว่าได้ปริมาณรกเพียงพอแล้ว ให้สอด catheter คาไว้ที่ตำแหน่ง 2 ใน 3 ของรกตามเดิม
7. จากนั้นดึงแกนโลหะข้างในออกและต่อปลาย catheter เข้ากับกระบอกฉีดยาขนาด 20 มล.ซึ่งมีน้ำหล่อเลี้ยงเซลล์ผสม heparin บรรจุอยู่ประมาณ 5 มล. (ในกรณีตรวจวิเคราะห์ DNA ไม่ควรเติม heparin เพราะจะไปยับยั้งขั้นตอนการสกัด DNA ได้ อาจใช้เป็น saline solution ก็ได้) ดึงก้านสูบของกระบอกฉีดยาจนถึงตำแหน่ง 20 มล. พร้อมทั้งล็อคตำแหน่งก้านสูบไว้ให้คงที่ จะทำให้เกิดแรงดูดสุญญากาศภายในกระบอกสูบขึ้น ค่อย ๆ ถอย catheter ออกจากชั้น chorion frondosum แรงดูดสุญญากาศจะดูดเอาเนื้อรกที่ตัดได้รวมทั้งเลือดเข้ามาในกระบอกสูบ
8. ตรวจสอบ villi ที่ได้ด้วยตาเปล่า จากนั้นเทใส่ petridish และตรวจดูด้วยกล้อง inverted microscope ว่าได้ villi เพียงพอหรือไม่ หากไม่พออาจเก็บซ้ำได้อีก 1-2 ครั้งในคราวเดียวกัน
9. เมื่อได้ villi พอเพียงแล้วทำการแยกส่วน chorionic villi ออกจากเลือดมารดาและ decidual cell โดยการใช้ dissecting forceps หรือเข็มฉีดยา และล้างจนสะอาด เพื่อนำส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไป

พบว่าในมือผู้มีประสบการณ์สูงจะได้เนื้อเยื่อเพียงพอในการตรวจร้อยละ 97 จากการเก็บหนึ่งหรือสองครั้งในคราวเดียวกัน ควรได้เนื้อเยื่ออย่างน้อย 10-20 มิลลิกรัม สำหรับการทำ karyotyping และ 20-60 มิลลิกรัมสำหรับการตรวจทางชีวเคมีและวิเคราะห์ DNA

ผ่านทางหน้าท้อง (transabdominal approach)

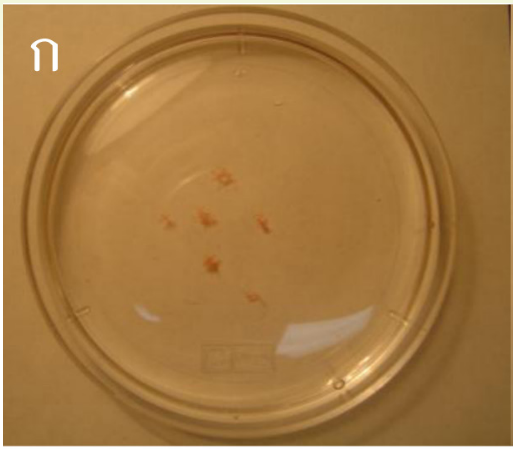
วิธีนี้ถูกพัฒนาขึ้นโดย Smid-Jensen และ Hahnemann ในปีค.ศ. 1984 วิธีที่นิยมทำมี 2 วิธี คือ แบบเจาะด้วยมือเปล่า (freehand) โดยใช้เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ช่วยตรวจติดตามขณะเจาะ และแบบมีตัวนำร่องทิศทางของเข็มเจาะ(needle-guided) ยึดติดกับหัวตรวจอัลตราซาวด์ การทำผ่านหน้าท้องเหมาะสมในรายที่รกเกาะอยู่ทางด้านหน้าหรือบริเวณยอดมดลูก ขั้นตอนในการทำคล้าย ๆ กับการเจาะดูดน้ำคร่ำผ่านทางหน้าท้อง

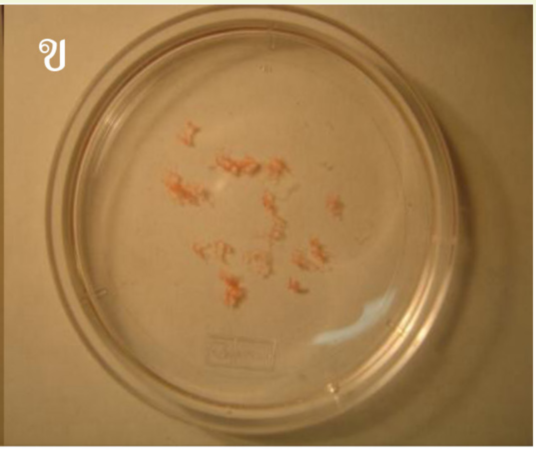
ขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางหน้าท้อง

1. หลังจากให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการตัดชิ้นเนื้อรกแก่มารดาแล้ว เริ่มตรวจทารกด้วยอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องเพื่อดูว่าทารกยังมีชีวิตอยู่ ตรวจยืนยันอายุครรภ์โดยการวัด crown rump length ตรวจดูจำนวนทารก และตรวจตำแหน่งรก ดูความผิดปกติของมดลูก เช่น myoma uteri ควรหาตำแหน่งที่เหมาะสมและไม่มีรอยผ่าตัดเก่าหรือก้อนเนื้องอกมาเป็นอุปสรรค
2. เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการทำ CVS ให้ครบ ได้แก่ น้ำยา povidoiodine สำหรับทำความสะอาดหน้าท้อง, ยาชา, เข็มเจาะดูดเนื้อรกหรือใช้เข็มเจาะไขสันหลังหมายเลข 20, หลอดฉีดยาขนาด 20 มล., น้ำหล่อเลี้ยงเซลล์ (media), จานกระจกกลมใส (petridish) สำหรับใส่เนื้อรกที่ตัดได้
3. จัดท่าให้ผู้ป่วยนอนในท่านอนหงาย ทำความสะอาดบริเวณหน้าท้องและตำแหน่งที่จะเจาะ ปูผ้าช่องสี่เหลี่ยม โดยใช้เทคนิคปลอดเชื้อทุกขั้นตอน
4. ฉีดยาชาตรงตำแหน่งที่จะเจาะ จากนั้นสอดเข็มเจาะพร้อมทั้งแกนโลหะ (stylet) ผ่านหน้าท้องมารดาและผนังมดลูกเข้าไประหว่างชั้น chorion frondosum โดยใช้เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องช่วยติดตามดูปลายเข็มตลอดเวลา ไม่ควรสอดไปในชั้นใต้ต่อ placental bed เพราะจะทำให้มีโอกาสปนเปื้อนเซลล์มารดาสูง
5. สอดเข็มเจาะ ลึกเข้าไปประมาณ 2 ใน 3 ของบริเวณที่รกเกาะและให้อยู่ในระหว่างชั้น chorion frondosum ตลอดเวลาเพื่อให้มีพื้นที่ในการเก็บเนื้อรกได้เพียงพอ จากนั้นถอยแกนโลหะออกมาจากเข็ม ต่อกระบอกฉีดยาขนาด 20 มล.ซึ่งมีน้ำหล่อเลี้ยงเซลล์บรรจุอยู่ประมาณ 3-5 มล. เข้ากับปลายเข็ม ดึงก้านสูบของกระบอกฉีดยาจนถึงตำแหน่ง 20 มล. พร้อมทั้งใช้นิ้วมือล็อคตำแหน่งก้านสูบไว้ให้คงที่ตลอดเวลา จะทำให้เกิดแรงดูดสุญญากาศภายในกระบอกสูบขึ้น อย่างไรก็ตามมีบางท่านใช้เทคนิคในการดูดแบบไม่ต่อเนื่องคือเป็นระบบดูดด้วยสุญญากาศแบบหยุดเป็นช่วง ๆ แต่จาก Cochrane review แสดงให้เห็นว่าทั้งเทคนิคการดูดต่อเนื่องหรือไม่ต่อเนื่องไม่มีผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกัน[6]
6. จากนั้นใช้วิธีการเจาะเข้าและถอนออกซ้ำหลาย ๆ ครั้ง (to and fro technique) โดยที่ทิศทางและปลายของเข็มอยู่ในชั้น chorion frondosum ตลอดเวลา การทำเช่นนี้จะทำให้ villi ในบริเวณดังกล่าวถูกตัดออกจากเนื้อเยื่อโดยรอบ เมื่อแน่ใจว่าได้ปริมาณรกเพียงพอแล้ว ค่อย ๆ ถอนเข็มพร้อมทั้งกระบอกฉีดยาออกในขณะที่ยังคงแรงดูดสุญญากาศไว้ตลอดเวลา ชิ้นส่วนของรกจะถูกดูดเข้ามาอยู่ในกระบอกฉีดยา ตรวจดูคร่าว ๆ ว่าได้ปริมาณเพียงพอหรือไม่ หากไม่พออาจเก็บซ้ำได้อีก 1-2 ครั้งในคราวเดียวกัน
7. จากนั้นเทเนื้อรกที่ได้ใส่ petridish เพื่อนำไปแยกส่วนที่เป็น villi ออกจากเลือดและเนื้อเยื่อที่ปนเปื้อนของมารดาด้วยกล้อง inverted microscope ต่อไป

ในการเลือกผู้ป่วยทำอย่างเหมาะสมแล้วพบว่าทั้งการทำผ่านทางปากมดลูกหรือทางหน้าท้องให้ผลใกล้เคียงกัน คือ อัตราการสูญเสียทารกหรือแท้งที่เกิดจากการทำ และภาวะการติดเชื้อ ไม่ต่างกัน[2] อย่างไรก็ตามจากการรวบรวมข้อมูลที่มีจำกัดบ่งชี้ว่าการทำทางปากมดลูกอาจมีอัตราการสูญเสียทารกมากกว่าเล็กน้อย[7;8] สำหรับอัตราการมีเลือดออกหลังทำ และภาวะ feto-maternal hemorrhage พบในกลุ่มทำทางปากมดลูกได้บ่อยกว่า แต่การทำทางปากมดลูกผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บขณะทำน้อยกว่า และการทำในรายที่มารดาอ้วนจะทำทางปากมดลูกได้ง่ายกว่า ในกรณีรกเกาะทางด้านหลังการเลือกทำทางปากมดลูกจะทำได้สะดวกกว่า

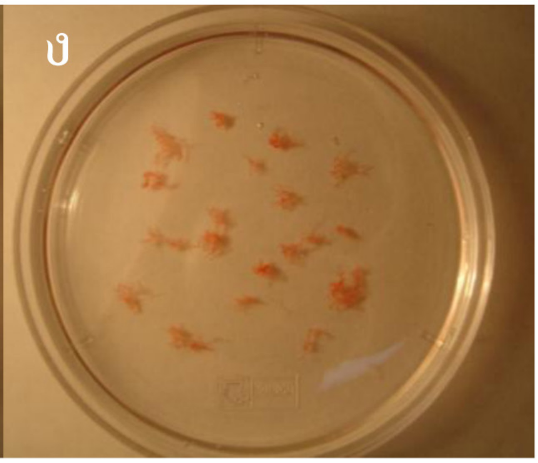
อย่างไรก็ตามการเลือกวิธีการทำ CVS ระหว่างการทำผ่านทางหน้าท้องและผ่านทางปากมดลูกนั้นพบว่าขึ้นอยู่กับความถนัดและประสบการณ์ของผู้ทำหัตถการเป็นสำคัญ มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการเจาะน้ำคร่ำ (16-18 สัปดาห์) กับการทำ CVS (9-12 สัปดาห์) พบว่าอัตราการสูญเสียทารกไม่ต่างกัน[2;9] แต่การทำ CVS มีโอกาสต้องทำซ้ำมากกว่าการเจาะน้ำคร่ำ





ปริมาณ 5 มิลลิกรัม

ปริมาณ 15 มิลลิกรัม



ปริมาณ 25 มิลลิกรัม

ปริมาณ 30 มิลลิกรัม

รูปที่ 2 (ก-ง) แสดงปริมาณของชิ้นเนื้อรกที่ได้จากการทำ Chorionic villi sampling

ภาวะแทรกซ้อนของการทำ CVS

1. การสูญเสียทารก (fetal loss)

การทำ CVS ในช่วงอายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์มีอัตราการสูญเสียทารกประมาณ 2.5 - 3.0 % ซึ่งน้อยกว่าอัตราการสูญเสียทารกใน early amniocentesis ทั้งนี้ถ้าทำโดยผู้ที่มีความชำนาญสูงความเสี่ยงจะลดลงเหลือไม่ถึง 2 %[9] ซึ่งถือว่าใกล้เคียงอัตราการสูญเสียตามธรรมชาติที่มีอยู่แล้ว (background loss rate) โดยทั่วไปแล้วถือว่าอัตราการสูญเสียทารกจาก CVS ต่ำมาก แต่ยังคงสูงกว่าการเจาะน้ำคร่ำในไตรมาสที่สอง (15-18 สัปดาห์)

การทำ CVS แบบผ่านทางปากมดลูก หรือผ่านทางหน้าท้องถือว่ามีความปลอดภัยพอ ๆ กัน ในแง่ของการแท้ง (fetal loss)[2;10] แม้ว่าการทำทางปากมดลูกอาจมีอัตราสูญเสียสูงกว่าเล็กน้อย[7;8] Mujezinovic และ Alfirevic[9] ทำการศึกษาแบบ meta-analysis โดยทบทวนและรวบรวมรายงานควบคุมแบบสุ่มที่ครอบคลุมสตรีตั้งครรภ์กว่า 4000 ราย ซึ่งวิเคราะห์พบว่าอัตราการสูญเสียทารกในการทำ CVS ผ่านทางหน้าท้องประมาณร้อยละ 0.7 ภายใน 2 สัปดาห์แรก และร้อยละ 1.3 ภายใน 30 วัน และร้อยละ 2 โดยรวมทั้งหมด

จากข้อมูลใหม่ ๆ ที่มีประสบการณ์ทำกันมากขึ้น พบว่าอัตราการแท้งเอง (การสูญเสียการตั้งครรภ์

ก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์) ต่ำกว่าในอดีตที่อ้างถึงกันบ่อย ๆ Akolekar และคณะ[11] รายงานการศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษาที่มีการทำ CVS มากกว่า 1000 รายขึ้นไป ซึ่งได้รวบรวมการสูญเสียการแท้ง 207 รายจากการทำ CVS 8899 ราย ซึ่งวิเคราะห์พบว่าการสูญเสียการตั้งครรภ์ก่อน 24 สัปดาห์ประมาณร้อย 2.18 (95% CI, 1.61-2.82%) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอัตราการแท้งร้อยละ 1.79 (95% CI, 0.61-3.58%) ซึ่งเมื่อควบคุมด้วยความเสี่ยงพื้นฐาน (background risk) แล้วจะพบความเสี่ยงจาก CVS เพียงร้อยละ 0.22 (95% CI, -0.71-1.16) เท่านั้น (ตารางที่ 2)

สำหรับการทำ CVS ในครรภ์แฝดมีข้อมูลจำกัดจากการทบทวนรายงานขนาดเล็ก ๆ 9 รายงาน (ไม่มีการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม) พบว่ามีอัตราการสูญเสียทารกโดยรวมร้อยละ 3.84 (95% CI, 2.48-5.47; n = 4) เท่าที่มีข้อมูลจำกัดนี้ถือว่ามีความปลอดภัยสูง อัตราการสูญเสียการตั้งครรภ์สูงกว่าความเสี่ยงพื้นฐาน (background risk) ประมาณร้อยละ 1[12]

2. ภาวะทุพลภาพของแขนและขา (limb reduction defect)

จากรายงานยุคต้น ๆ ของการทำ CVS พบว่าอาจมีความสัมพันธ์ระหว่างการทำ CVS กับการเกิด limb reduction defects และ oromandibular hypogenesis ซึ่งทำให้มีผู้วิตกกังวลเกี่ยวกับปัญหานี้[16-18] เชื่อว่าภาวะ ischemia จากการทำจะเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าว ในภายหลังมีการศึกษาวิเคราะห์พบว่า CVS สัมพันธ์กับ limb reduction defect เฉพาะกับ

ตารางที่ 2 *สรุปภาวะแทรกซ้อนจากการทำ CVS จากการศึกษาแบบ meta-analysis*[11]

เอกสารอ้างอิง	กลุ่มCVS		กลุ่มควบคุม		Procedure-related loss (% (95% CI))	P
	ทั้งหมด (n)	อัตราการแท้ง (n (% (95% CI)))	ทั้งหมด (n)	อัตราการแท้ง (n (% (95% CI)))		
Lau และคณะ 2005[13]	1355	25 (1.85 (1.20-2.71))	1125	13 (1.16 (0.62-1.97))	0.69 (-0.29 to 1.67)	0.2276
Odibo และคณะ 2008[14]	5148	138 (2.68 (2.26-3.16))	4803	161 (3.35 (2.86-3.90))	-0.67 (-1.35 to 0.01)	0.0653
Akolekar และคณะ[15]	2396	44 (1.84 (1.34-2.46))	31 460	360 (1.14 (1.03-1.27))	0.69 (0.24 to 1.15)	0.0042
วิเคราะห์ข้อมูลรวม (random effects)	8899	207 (2.18 (1.61-2.82))	37 388	534 (1.79 (0.61-3.58))	0.22 (-0.71 to 1.16)	0.6385
Cochran's Q (P)	6.69 (0.0352)		99.47 (<0.0001)		10.21 (0.0061)	
I2 statistic (% (95% CI)	70.1 (0.0-89.1)		98.0 (96.9-98.6)		80.4 (0.0-91.9)	
Bias (P)	-5.08 (0.2873)		7.06 (0.6332)		–	

early CVS เท่านั้น คือประมาณ 7 สัปดาห์ อุบัติการณ์ของปัญหานี้จากการทำ CVS หลัง 10 สัปดาห์โดยผู้มีประสบการณ์จะไม่ต่างจากอุบัติการณ์ทั่วไป[19;20] จากข้อสรุปขององค์การอนามัยโลกซึ่งได้รวบรวมข้อมูลจากศูนย์ต่าง ๆ ที่ทำ CVS เป็นจำนวนมาก ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงนี้ คือพบอุบัติการณ์ภาวะดังกล่าวประมาณ 6 / 10,000 ราย[19] ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ทั่วไป และยังพบว่ารูปแบบของความผิดปกติที่เกิดขึ้นก็ไม่ได้แตกต่างกัน โดยเฉพาะความผิดปกติชนิด transverse limb defects รวมถึง oromandibular hypogenesis ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดในรายที่ทำก่อน 9 สัปดาห์[21] องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ทำ CVS ช่วง 9-12 สัปดาห์ ส่วน ACOG แนะนำให้ทำช่วง 10-12 สัปดาห์

3.ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ

อุบัติการณ์ของการเพาะเลี้ยงเซลล์ไม่ขึ้น การมีน้ำคร่ำรั่วไหล หรือการติดเชื้อมีต่ำกว่าร้อยละ 0.5[2] การมีเลือดออกทางช่องคลอดหลังทำใหม่ ๆ พบได้ประมาณร้อยละ 32 ของการทำ CVS ผ่านทางปากมดลูก ส่วนการทำผ่านทางหน้าท้องจะพบได้น้อยกว่า[2]

มีรายงานว่าการทำ CVS อาจสัมพันธ์การเพิ่ม preeclampsia เล็กน้อยในตอนท้ายของการตั้งครรภ์ ซึ่งสัมพันธ์กับการทำลายรก และมีการเพิ่มระดับ AFP และ PAPP-A[22]

ภาวะแทรกซ้อนสามารถป้องกันได้โดยอาศัยความระมัดระวัง การใช้เทคนิคที่ได้รับการฝึกมาอย่างถูกต้อง รวมถึงการใช้เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ที่ช่วยให้เห็นตำแหน่งการทำชัดเจนยิ่งขึ้น ทำให้โอกาสแทงทะลุถุงน้ำคร่ำลดลง ส่วนการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อนั้นยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะสรุปได้ว่าจำเป็นจะต้องให้ทุกรายหลังการทำ

ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการทำ CVS ได้แก่

1. การปนเปื้อนเซลล์จากมารดา (maternal cell contamination) ทำให้การตรวจวินิจฉัยผิดพลาดทั้งโครโมโซม และการตรวจหา enzyme activity ใน metabolic diseases ดังนั้นในกรณีนี้ควรยืนยันด้วยการตรวจจากการเจาะน้ำคร่ำเสมอ
2. ปัญหาการเพาะเลี้ยงเซลล์ล้มเหลว ซึ่งพบเพียงประมาณร้อยละ 1 ของการทำเท่านั้น ราวร้อยละ 98 ของการเก็บตรวจพบว่าได้เนื้อรกเพียงพอในการตรวจ
3. ผลบวกลวง โดยพบว่า villi มีโครโมโซมผิดปกติ เช่น พบเป็น mosaicism ในขณะที่ตัวทารกมีโครโมโซมปกติ พบได้ ร้อยละ 1 โดยมีโครโมโซมผิดปกติเฉพาะในเซลล์ของรกเท่านั้น (confined placental mosaicism) ในทางปฏิบัติหากพบภาวะ mosaicism ควรยืนยันผลการวินิจฉัยด้วยการเจาะน้ำคร่ำ การเจาะเลือดสายสะดือทารก หรือการตรวจด้วยอัลตราซาวด์อีกครั้งก่อนที่จะยุติการตั้งครรภ์ มีรายงานว่าภาวะ confined placental mosaicism เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะทารกเติบโตช้าในครรภ์และภาวะแท้ง นอกจากนี้ยังมีรายงานภาวะ uniparental disomy อีกด้วย
4. ผลลบลวง โดยผลการตรวจเซลล์ villi ที่เจาะเก็บได้โดยตรงและยังไม่ได้ผ่านการเพาะเลี้ยงเซลล์ (direct preparation) มีโครโมโซมปกติ แต่มาพบภายหลังว่าทารกมีความโครโมโซมผิดปกติจากการตรวจยืนยันด้วยผลการเพาะเลี้ยงเซลล์หรือการเจาะน้ำคร่ำ การตรวจโดยยังไม่ได้เพาะเลี้ยงเซลล์เป็นการตรวจวิเคราะห์จากเซลล์จำนวนไม่มาก จึงมีโอกาสผิดพลาดได้ หรือส่วนใหญ่เกิดจากการวินิจฉัยชิ้นเนื้อรกโดยเทคนิค fluorescence in situ hybrization (FISH) ซึ่งตรวจโครโมโซมเฉพาะบางคู่เท่านั้น

ประสบการณ์ทำ CVS ในประเทศไทย

การทำ CVS เพื่อการวินิจฉัยก่อนคลอดในประเทศไทยยังมีขีดจำกัดอยู่มาก คือส่วนใหญ่ทำในโรงเรียนแพทย์ หรือมหาวิทยาลัยที่มีการฝึกอบรมเวชศาสตร์มารดาและทารก ขณะที่ผู้เขียนทำการทบทวนเรื่องการทำ CVS ในประเทศไทย โดยการค้นด้วยคำสำคัญ Chorionic [ti] AND sampling [ti] AND Thailand [ad] ในฐานข้อมูล PubMed (กุมภาพันธ์ 2558) พบว่ามีรายงานการศึกษา 5 เรื่อง ซึ่งมีรายงานแรกของประสบการณ์ในประเทศไทยโดย

Tannirandorn และคณะ[23] รายงานในปี 1996 ถึงการทำ CVS ผ่านทางปากมดลูกจากประสบการณ์ 30 รายระหว่างอายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ ด้วยข้อบ่งชี้เพื่อตรวจโครโมโซม ซึ่งสามารถตัดชิ้นเนื้อรกได้ในปริมาณเพียงพอทุกราย โดยได้น้ำหนักเฉลี่ยของ villi 18.8 มก. มีอัตราการสูญเสียทารกร้อยละ 3.3 แต่ตัวอย่างประชากรศึกษายังน้อยจึงไม่สามารถสรุปความเสี่ยงดังกล่าวได้อย่างแท้จริง ต่อมาในปี 2008 Rueangchainikhom และคณะ[24] ได้รายงานประสบการณ์ทำ CVS ในสตรีตั้งครรภ์ 361 ราย ที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช (ร้อยละ 95.8 ทำเพื่อตรวจโครโมโซม) (ทั้งผ่านทางหน้าท้องและทางปากมดลูก) ประสบความสำเร็จร้อยละ 100 และมีอัตราการสูญเสียทารกร้อยละ 0.9 อีกสามรายงานเป็นประสบการณ์จากทีมงานของผู้เขียน โดยเบื้องต้น Chanprapaph และคณะ[25] รายงานการทำ CVS เพื่อตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอเพื่อวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวน 16 ราย (ทางหน้าท้อง 11 ราย ทางปากมดลูก 5 ราย) ประสบผลสำเร็จร้อยละ 100 และมีการแท้ง (รายที่ไม่เป็นโรค) 1 ราย แต่ยังเป็นประสบการณ์เบื้องต้นที่มีตัวอย่างจำนวนน้อย ต่อมา Sirichotiyakul และคณะ[26] รายงานประสบการณ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่[26] ในการตรวจตัดชิ้นเนื้อรก chorionic villus sampling (CVS) ทางหน้าท้องมารดาในปลายไตรมาสแรก ซึ่งในรายงานเบื้องต้นของการทำ 185 ราย พบว่าประสบผลสำเร็จด้วยดี (ร้อยละ 100) สามารถทำการเก็บชิ้นเนื้อรกได้เพียงพอทุกราย มีอัตราการสูญเสียทารกร้อยละ 0.54 ซึ่งนับว่าเป็นเทคนิคที่มีความปลอดภัยสูง ใกล้เคียงกับการศึกษาในโรงพยาบาลภูมิพลดังกล่าวข้างต้น และในปี 2013 Laksanavilai และคณะ[27] รายงานประสบการณ์ 636 ราย พบว่ามีอัตราการแท้งหลังการตัดชิ้นเนื้อรกร้อยละ 0.8 โดยมีเพียงร้อยละ 0.3 ที่การแท้งเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ เลือดออกหรือน้ำเดินพบได้ร้อยละ 0.3-1.3 ดังแสดงในตารางที่ 3 จากผลการศึกษาเบื้องต้นดังกล่าวสนับสนุนว่าการตัดชิ้นเนื้อรกมีความปลอดภัยสูงถ้าทำโดยแพทย์ผู้ชำนาญจะมีการแท้งน้อยกว่าร้อยละ 1 อย่างไรก็ตามมีผลการวินิจฉัยที่สรุปไม่ได้อยู่ร้อยละ 3.4 ซึ่งเป็นข้อมูลสำหรับการปรับปรุงแก้ไขทางห้องปฏิบัติการในเวลาต่อมา

ในระยะ 10 ปีหลังที่ได้ผู้เขียนและทีมงานได้มีประสบการณ์ทำ CVS กว่า 1000 ราย[3] พบว่าส่วนใหญ่จะทำการตัดชิ้นเนื้อรกที่ช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ โดยประมาณร้อยละ 92.5 ทำ CVS ผ่านทางหน้าท้อง และร้อยละ 7.5 ทำผ่านทางปากมดลูก แนวทางในการเลือกเทคนิคการตรวจของผู้เขียนได้คำนึงถึงหลายปัจจัย โดยส่วนใหญ่จะเลือกผ่านทางหน้าท้องเนื่องจากจากประสบการณ์ที่ผ่านมาและการทบทวนรายงานดังกล่าวข้างต้นพบว่ามีความเสี่ยงต่อการแท้ง การมีเลือดออก และการติดเชื้อต่ำกว่า โอกาสประสบความสำเร็จในการพยายามครั้งแรกสูงกว่า และการปนเปื้อนเซลล์มารดาต่ำกว่า อย่างไรก็ตามผู้เขียนแนะนำให้ทำ CVS ผ่านทางปากมดลูกในรายที่มดลูกคว่ำหลังมาก ๆ หรือรกเกาะด้านหลังหรือรกเกาะต่ำ ซึ่งกรณีเช่นนี้การทำผ่านทางปากมดลูกง่ายกว่าทางหน้าท้อง จากประสบการณ์ดังกล่าวพบว่าการทำทางปากมดลูกมารดาจะรู้สึกเจ็บน้อยกว่า และอัตราการมีเลือดทารกเข้าสู่เลือดมารดาต่ำกว่า ในกรณีที่มีขดลำไส้อยู่ระหว่างผนังหน้าท้องกับมดลูกการทำทางปากมดลูกอาจจะปลอดภัยกว่า แต่อย่างไรก็ตามในกรณีที่มีปัญหาของปากมดลูก/ช่องคลอด เช่น เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก ติ่งเนื้อ ปากมดลูกตีบตัน หรือช่องคลอดหดเกร็งก็อาจทำให้การทำทางปากมดลูกยากขึ้น ควรพยายามหลีกเลี่ยงการทำผ่านปากมดลูกถ้าเป็นไปได้

จากประสบการณ์ของผู้เขียนดังกล่าวข้างต้นจะเห็นว่าข้อบ่งชี้ในการตรวจต่างไปจากรายงานในประเทศทางตะวันตก คือมีข้อบ่งชี้หลักคือการทำเพื่อวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ซึ่งนับเป็นร้อยละ 62.6 ของการทำ CVS ทั้งหมด และทำเพื่อตรวจความผิดปกติของโครโมโซมทารก คือร้อยละ 25.3 และมีข้อบ่งชี้ทั้งร่วมกันทั้งสองประการดังกล่าวประมาณร้อยละ 11.7 และในช่วงระยะหลังจะมีข้อบ่งชี้จากการตรวจโครโมโซมมากขึ้น เนื่องจากมีโครงการการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ด้วยสารชีวเคมีในไตรมาสแรกมากขึ้น ทำให้คัดกรองพบสตรีที่มีความเสี่ยงสูงในปลายไตรมาสแรก และมีทางเลือกในการวินิจฉัยมากขึ้น จึงมีผลทำให้เพิ่มอัตราการทำ CVS มากขึ้น[3] ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในประเทศทางตะวันตก[28] แต่อย่างไรก็ตามการตรวจความผิดปกติของโครโมโซมด้วยเทคนิค noninvasive prenatal testing (NIPT) ที่กำลังเพิ่มขึ้นในปัจจุบันจะส่งผลให้การตรวจ CVS น้อยลง[28]

อนึ่งผู้เขียนได้ตั้งข้อสังเกตว่า เหตุผลสำคัญที่ผู้รับบริการจำนวนมากเลือกทำ CVS มากกว่าการเจาะน้ำคร่ำ (หลังจากได้ให้คำปรึกษาและข้อมูลแก่ผู้รับบริการแล้ว) เนื่องมาจากการทราบผลเร็วตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย ซึ่งโดยแบบฉบับแล้วจะทำขณะอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ ถ้าทำการตรวจชิ้นเนื้อรกโดยตรงมักจะได้ผลเบื้องต้นโดยเร็ว เช่น ภายใน 48 ชั่วโมง และได้ผลแน่นอนใน 7-10 วัน นับเป็นข้อดีสำคัญของ CVS เมื่อเทียบกับการเจาะน้ำคร่ำคือทำในอายุครรภ์น้อยกว่า ได้ผลเร็ว ทำให้ช่วยลดความวิตกกังวลของคู่สมรสได้ และกรณีที่ต้องยุติการตั้งครรภ์ก็สามารถทำได้ในขณะอายุครรภ์น้อยกว่า ซึ่งมีความเสี่ยงต่ำกว่า แต่อย่างไรก็ตามความเสี่ยงของ CVS ถือว่าสูงกว่าการเจาะน้ำคร่ำ อย่างไรก็ตามอาจมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องรับการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีอื่นซ้ำ เนื่องจากผลของการตัดชิ้นเนื้อรกไม่ชัดเจน

ตารางที่ 3 *ภาวะแทรกซ้อนจากการตัดชิ้นเนื้อรกจากประสบการณ์เบื้องต้นในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่* [27]

ภาวะแทรกซ้อน	CVS ผ่านทางหน้าท้อง 568 ราย (ข้อมูลสูญหาย 20 ราย) n (%) (95% CI)	CVS ผ่านทางปากมดลูก 46 ราย (ข้อมูลสูญหาย 2 ราย) n (%) (95% CI)	รวมทั้งหมด 614 ราย (ข้อมูลสูญหาย 22 ราย) n (%) (95% CI)
การแท้งที่เกิดขึ้นภายในสองสัปดาห์หลังทำ CVS	2 (0.4) (-0.12 to 0.92)	-	2 (0.3) (-0.13 to 0.73)
การแท้งที่เกิดขึ้นภายหลังสองสัปดาห์หลังทำ CVS	2 (0.4) (-0.12 to 0.92)	1 (2.2) (-2.04-6.44)	3 (0.5) (-0.06 to 1.06)
การมีเลือดออกทางช่องคลอด	3 (0.5) (-0.08 to 1.08)	5 (10.9) (1.89-19.91)	8 (1.3) (0.4 to 2.2)
การมีน้ำคร่ำรั่วไหล	2 (0.4) (-0.12 to 0.92)	-	2 (0.3) (-0.13 to 0.73)
ทารกโตช้าในครรภ์	12 in 447 cases (2.7) (1.2-4.2)	-	12 in 480 cases (2.5) (1.1 to 3.9)
การคลอดก่อน 34 สัปดาห์	6 in 447 cases (1.3) (0.25-2.35)	1 in 33 cases (3) (-2.82-8.82)	7 in 480 cases (1.5) (0.41 to 2.59)
การคลอดช่วงอายุครรภ์ 34-36 สัปดาห์	29 in 447 cases (6.4) (4.13-8.67)	2 in 33 cases (6) (-2.1-14.1)	31 in 480 cases (6.5) (4.29 to 8.71)

สรุป

การทำ CVS เป็นวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอดอีกวิธีหนึ่งที่สามารถทำได้ไม่ยาก แต่ต้องอาศัยการฝึกฝนและประสบการณ์ที่มากพอจึงจะมีความปลอดภัยสูง ทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ ซึ่งแนะนำให้ทำช่วง 10-13 สัปดาห์เป็นหลัก และได้ผลรวดเร็วเนื่องจากสามารถตรวจวิเคราะห์ได้ทันทีจากเซลล์ที่เก็บได้ หรือนำไปเพาะเลี้ยงเพื่อยืนยันผลในภายหลัง ผลที่ได้ก็มีความน่าเชื่อถือไม่แตกต่างจากวิธีการอื่น ๆ สำหรับ CVS ในอายุครรภ์มากขึ้นนั้นส่วนใหญ่จะทำในทารกที่ตรวจพบว่ามีความผิดปกติของการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ หรือสงสัยว่าจะมีโครโมโซมผิดปกติ หรือในมารดาอายุมากที่มาฝากครรภ์ช้า ซึ่งการเจาะน้ำคร่ำอาจให้ผลช้าเกินไป วิธีนี้จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือไปจากการเจาะเลือดจากสายสะดือทารก การทำ CVS ถือว่ามีความปลอดภัยสูงกว่า early amniocentesis แต่การเจาะตรวจน้ำคร่ำมาตรฐาน (15-18 สัปดาห์) มีความปลอดภัยกว่า CVS จากข้อมูลที่มีขีดจำกัดบ่งชี้ว่าการทำทางปากมดลูกอาจมีการสูญเสียทารกสูงกว่าการทำทางหน้าท้องเล็กน้อย สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิด limb reduction defect จาก CVS นั้นถือว่าต่ำมากในการทำที่ 10-13 สัปดาห์

เอกสารอ้างอิง

1) Mohr J. Foetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;73(1):73-7.
2) ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007;110(6):1459-67.
3) Anual Report: Maternal-Fetal Medicine 2548-2558, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. 2010.
4) Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart ED, Waldee JK. An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. Am J Obstet Gynecol 1990;163(3):917-22.
5) Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. Prenat Diagn 2000;20(3):241-6.
6) Young C, von DP, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD000114.
7) Scott F, Peters H, Boogert T, Robertson R, Anderson J, McLennan A, et al. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002;42(1):55-8.
8) Papp C, Beke A, Mezei G, Toth-Pal E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. Fetal Diagn Ther 2002;17(4):218-27.
9) Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol 2007;110(3):687-94.
10) Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. N Engl J Med 1992;327(9):594-8.
11) Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45(1):16-26.
12) Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40(2):128-34.
13) Lau KT, Leung YT, Fung YT, Chan LW, Sahota DS, Leung NT. [Outcome of 1,355 consecutive transabdominal chorionic villus samplings in 1,351 patients]. Chin Med J (Engl) 2005;118(20):1675-81.
14) Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, et al. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. Obstet Gynecol 2008;112(4):813-9.
15) Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. Prenat Diagn 2011;31(1):38-45.
16) Hsieh FJ, Shyu MK, Sheu BC, Lin SP, Chen CP, Huang FY. Limb defects after chorionic villus sampling. Obstet Gynecol 1995;85(1):84-8.
17) Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. Lancet 1994;343(8905):1069-71.
18) Burton BK, Schulz CJ, Burd LI. Limb anomalies associated with chorionic villus sampling. Obstet Gynecol 1992;79(5 (Pt 1)):726-30.

19) Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. Am J Obstet Gynecol 1996;174(3):807-11.

20) Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. Semin Perinatol 2005;29(4):215-8.

21) Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1995;44(RR-9):1-12.

22) Farina A, Hasegawa J, Raffaelli S, Ceccarini C, Rapacchia G, Pittalis MC, et al. The association between preeclampsia and placental disruption induced by chorionic villous sampling. Prenat Diagn 2010;30(6):571-4.

23) Tannirandorn Y, Promchainant C, Romyanan O, Phaosavasdi S. First trimester prenatal diagnosis by transcervical chorionic villus sampling using curved biopsy forceps: lessons of the first 30 continuing pregnancies. J Med Assoc Thai 1996;79(8):491-8.

24) Rueangchainikhom W, Sarapak S, Orungrote N. Chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis at Bhumibol Adulyadej Hospital. J Med Assoc Thai 2008;91(1):1-6.

25) Chanprapaph P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Sanguansermsri T. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia-1 (SEA type) by chorionic villus sampling. J Med Assoc Thai 2002;85(10):1049-53.

26) Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongprasert F, Srisupandit K, Luewan S. Transabdominal chorionic villus sampling: experience at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2008;91(6):813-7.

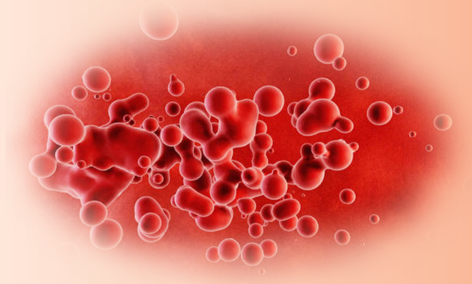
27) Laksanavilai U, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Leuwan S, Srisupundit K. Chorionic villous sampling: experience of 636 cases. J Med Assoc Thai 2013;96(4):383-8.

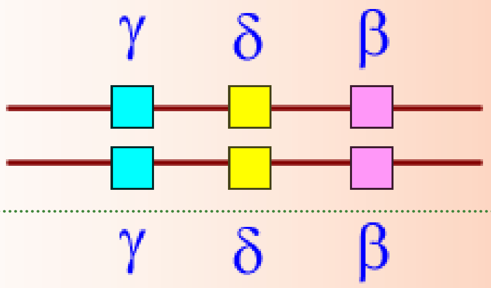
28) Larion S, Warsof SL, Romary L, Mlynarczyk M, Peleg D, Abuhamad AZ. Association of combined first-trimester screen and noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. Obstet Gynecol 2014;123(6):1303-10.

บทที่ 6

การเจาะดูดน้ำคร่ำ

Amniocentesis





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- องค์ประกอบในน้ำคร่ำ 89
- ข้อบ่งชี้สำหรับการเจาะน้ำคร่ำ 89
- เทคนิคการเจาะน้ำคร่ำ 90
- อายุครรภ์ที่ทำ 94
- การให้ยาปฏิชีวนะ 95
- ภาวะแทรกซ้อน 96
- การเจาะน้ำคร่ำในครรภ์แฝด (twins) 97
- เอกสารอ้างอิง 98

การเจาะดูดน้ำคร่ำ(amniocentesis) หมายถึง การใช้เข็มเจาะผ่านทางหน้าท้องของหญิงตั้งครรภ์ เข้าไปในโพรงมดลูกเพื่อนำน้ำคร่ำออกมาตรวจ(for diagnosis) หรือดูดลดปริมาณน้ำคร่ำลงเพื่อเป็นการรักษาโรคบางอย่าง (for treatment) ซึ่งแตกต่างจากการเจาะถุงน้ำคร่ำเพื่อกระตุ้นการคลอดหรือเพื่อเสริมแรงการหดรัดตัวของมดลูกในกระบวนการคลอดซึ่งเรียกว่าการเจาะถุงน้ำคร่ำ(amniotomy)

การเจาะน้ำคร่ำเป็นเทคนิคที่ใช้วินิจฉัยก่อนคลอดที่เก่าแก่ที่สุด และใช้บ่อยที่สุดโดยใช้มานานกว่า 100 ปี โดยมีข้อบ่งชี้ต่าง ๆกัน เช่น ตรวจติดตามการตั้งครรภ์ที่มีภาวะ isoimmunization เพื่อประเมินความรุนแรงของโรค แต่การใช้การเจาะน้ำคร่ำเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคกลุ่มพันธุกรรมที่เรียกว่า genetic amniocentesis เริ่มต้นในปี ค.ศ. 1956 เมื่อ Fuchs และ Riis[1] รายงานการตรวจพบ sex chromatin ในเซลล์ที่ได้จากน้ำคร่ำเพื่อบอกเพศของทารกในครรภ์ และในอีก 10 ปีต่อมา Steele และ Breg[2] สามารถเตรียม karyotype จากเซลล์ในน้ำคร่ำได้สำเร็จ เมื่อมีการวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์เป็นครั้งแรกโดย Sir Langdon Down ในปี ค.ศ.1961 ต่อมาในปี ค.ศ. 1968 มีรายงานการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์จากเซลล์น้ำคร่ำเป็นครั้งแรกโดย Valenti และคณะ[3] มีโรคของทารกจำนวนมากสามารถวินิจฉัยได้ด้วยเทคนิคการตรวจดีเอ็นเอ (DNA analysis) จากเซลล์ของทารกที่มีอยู่ในน้ำคร่ำรวมทั้งการตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์ก็สามารถทำได้ด้วยกระบวนการนี้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของทารกด้วยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอโดยการตรวจน้ำคร่ำได้และมีการทำกันเพิ่มมากขึ้น[4-7] แต่ก็ยังนับว่ามีขีดจำกัดอยู่มากจากความยุ่งยากด้านเทคนิค และค่าใช้จ่ายที่อาจจะยังสูงอยู่

องค์ประกอบในน้ำคร่ำ

เซลล์ในน้ำคร่ำมีความเข้มข้น (cell concentration) ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นแบบเซลล์บุผิว หรือ fibroblast[8] ในขณะที่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์จะมีประมาณ 200,000 เซลล์ต่อ 1 มิลลิลิตรของน้ำคร่ำ แต่มีเพียงจำนวนน้อย (3.5 เซลล์/มล.) ที่เป็นเซลล์ที่ยังมีชีวิตและสามารถเพาะเลี้ยงให้เจริญแบ่งตัวได้เพื่อใช้ในการวินิจฉัย นอกจากนี้ปริมาณของเซลล์ก่อนอายุครรภ์ 15 สัปดาห์จะมีจำนวนน้อย และจำนวนจะลดลงหลังอายุครรภ์ 24-32 สัปดาห์ด้วย ข้อมูลดังกล่าวนี้จึงใช้เป็นองค์ประกอบในการกำหนดแนวทางการเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยโรคต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเด็นเรื่องของอายุครรภ์ที่เหมาะสม

ข้อบ่งชี้สำหรับการเจาะน้ำคร่ำ

ในปัจจุบันการเจาะน้ำคร่ำถือว่าเป็นเทคนิคการวินิจฉัยก่อนคลอดแบบ invasive ที่ใช้บ่อยที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพื่อที่จะตรวจหาความผิดปกติของโครโมโซม ในภาพรวมของข้อบ่งชี้ในการเจาะน้ำคร่ำมีดังนี้ [9;10]

1. การวินิจฉัยในไตรมาสที่ 2 (16-18 สัปดาห์)

- วินิจฉัยเซลล์พันธุศาสตร์ (ตรวจโครโมโซม หรือ karyotype) ซึ่งทำในกรณีที่ทารกมีความเสี่ยงสูงต่อการมีโครโมโซมผิดปกติ เช่น ในกรณีที่
  - มารดาอายุมาก เกิน 35 ปีขึ้นไป
  - ตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์แล้วให้ผลบวก หรือมีความเสี่ยงสูง
  - เคยคลอดบุตรที่มีความผิดปกติของโครโมโซมมาก่อน
  - มารดา หรือบิดามีความผิดปกติทางโครโมโซมโดยเฉพาะอย่างยิ่ง balance translocation

- ประวัติการแท้งอาจิณ (recurrent pregnancy loss)
- มีอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ของทารกที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงสูงต่อความผิดปกติของโครโมโซม เช่น nuchal translucency หนาผิดปกติ (ในช่วง 11-14 สัปดาห์) หรือ nuchal edema (16-18 สัปดาห์) เป็นต้น
- ทารกโตช้าในครรภ์ ที่เกิดตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของการตั้งครรภ์

- ตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA analysis) มีโรคทางพันธุกรรมจำนวนเพิ่มมากขึ้นที่สามารถวินิจฉัยในครรภ์ได้ด้วยการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ รวมทั้งโรคธาลัสซีเมียด้วย แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการใช้แพร่หลายมากนัก เนื่องจากราคาการตรวจยังค่อนข้างสูง และความไม่พร้อมทางห้องปฏิบัติการ
- วินิจฉัยหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defects:NTD) โดยการตรวจระดับ alpha-fetoprotein ในน้ำคร่ำในกรณีที่มารดามีระดับ alpha-fetoprotein ในซีรั่มสูง อย่างไรก็ตามปัจจุบันการตรวจระดับ alpha-fetoprotein ในน้ำคร่ำเพื่อวินิจฉัย NTD มีการใช้น้อยลงมาก เนื่องจากการตรวจอัลตราซาวด์ในปัจจุบันซึ่งมีเครื่องมือที่ดีขึ้น ผู้ตรวจมีประสบการณ์มากขึ้นมักจะสามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ดี ซึ่งสะดวกกว่าและผู้ป่วยไม่เจ็บตัว (non-invasive)
- วินิจฉัยโรคกลุ่มเมตาบอลิก (inborn errors of metabolism) เช่น การตรวจหาระดับเอ็นไซม์ hexaminidase A ในน้ำคร่ำเพื่อวินิจฉัยทารกที่เป็นโรค Tay Sach disease เป็นต้น ในปัจจุบันมีการขยายการตรวจโรคในกลุ่มนี้มากขึ้น
- การตรวจการติดเชื้อของทารกในครรภ์ ในบางกรณีที่สงสัยการติดเชื้อบางอย่างโดยเฉพาะ rubella, cytomegalovirus, toxoplasma, และ varicella zoster[2] อาจทำการเจาะน้ำคร่ำแล้วนำไปตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อด้วยเทคนิค PCR (polymerase chain reaction)

2. การวินิจฉัยในปลายไตรมาสสองจนถึงไตรมาสที่ 3

- ประเมินความรุนแรงของ Rh isoimmunization โดยการตรวจระดับ bilirubin ในน้ำคร่ำ
- ประเมินความสมบูรณ์ของปอดทารก (fetal lung maturity) เช่น ตรวจ L/S ratio หรือระดับ phosphatidyl-glycerine เป็นต้น
- วินิจฉัยการติดเชื้อในโพรงน้ำคร่ำ (เลือกทำในบางรายที่สงสัย) เช่น การตรวจระดับ interleukin-6 หรือเจาะน้ำคร่ำเพื่อย้อมสีกรัม(gram stain)
- ยืนยันการแตกรั่วของถุงน้ำคร่ำ ด้วยการฉีดสีเช่น indigo carmine เข้าไปในถุงน้ำคร่ำแล้วสังเกตน้ำคร่ำปนสีซึมผ่านออกทางปากมดลูก

3. การรักษา

- เจาะดูดน้ำคร่ำทิ้ง (amnioreduction) เพื่อบรรเทาอาการแน่นอึดอัดในกรณีภาวะครรภ์แฝดน้ำ (polyhydramnios) หรือเพื่อยืดอายุครรภ์ในภาวะ twin-to-twin transfusion syndrome
- การเจาะเพื่อใส่ยาสำหรับการรักษาโรคของทารกบางอย่าง

เทคนิคการเจาะน้ำคร่ำ

เทคนิคการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis)[9-11]: ในยุคต้น ๆ ของการเจาะน้ำคร่ำนั้น เครื่องอัลตราซาวด์ยังไม่มีพร้อมเหมือนปัจจุบัน จึงมีการเจาะน้ำคร่ำผ่านผนังหน้าท้องโดยไม่มีอัลตราซาวด์ชี้นำ (blind technique) ซึ่งโดยทฤษฎีแล้วจะมีโอกาสของการแทงเข็มไปโดนตัวทารกสูง แต่ในปัจจุบันด้วยความพร้อมของเครื่องอัลตราซาวด์รวมทั้งคุณภาพของเครื่องที่ดีขึ้นมาก จึงได้หันมาใช้เทคนิคที่นิยมกันแพร่หลายมากที่สุด คือการทำโดยใช้อัลตราซาวด์ชี้นำ (ultrasound guidance) โดยขณะทำการเจาะจะมีการตรวจอัลตราซาวด์ให้เห็นปลายเข็มที่เจาะไปด้วยตลอดเวลา(real time ultrasound guidance) ซึ่งทำให้สามารถควบคุมตำแหน่งปลายเข็มได้ว่าจะเจาะตรงตำแหน่งใด วิธีการนี้จะช่วยให้สามารถเลือกตำแหน่งที่จะเจาะอย่างปลอดภัยได้แม่นยำ กำหนดความลึก หลีกเลี่ยงการเจาะผ่านรก หรือหลีกเลี่ยงตำแหน่งที่ใกล้ตัวทารกได้ดี ทำให้ช่วยลดอัตราการล้มเหลวในการเจาะ ลดจำนวนครั้งของการแทงเข็ม ลดจำนวนครั้งของการเจาะได้น้ำคร่ำปนเลือด ลดอันตรายบาดเจ็บที่อาจเกิดต่อทารกได้ และลดอุบัติการณ์การรั่วของเลือดทารกเข้าสู่มารดา (feto-maternal hemorrhage)[12] ซึ่งโดยทั่วไปจะเจาะ

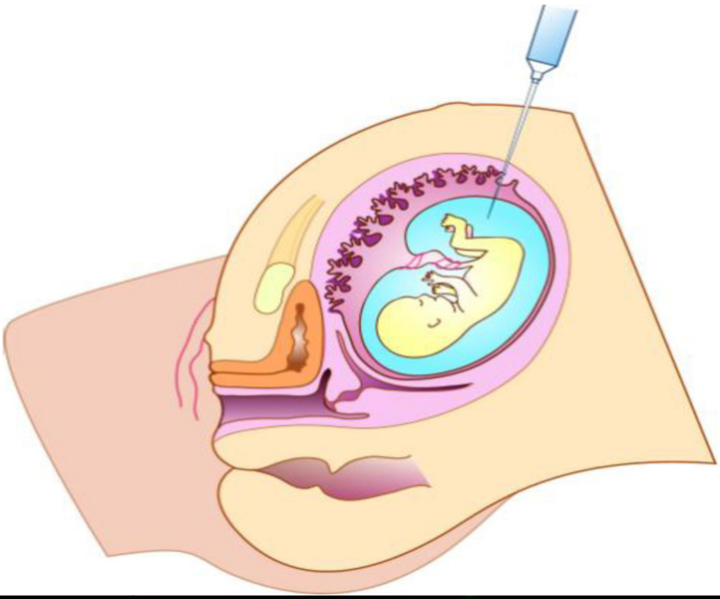
ตรงตำแหน่งที่คาดว่าสามารถเข้าถึงแอ่งน้ำคร่ำได้ง่าย ไม่มีส่วนของร่างกายทารกมาอยู่ในบริเวณนั้น เพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บหรืออันตรายต่อทารกให้มากที่สุด ในความเห็นและประสบการณ์ของผู้เขียนถ้าเป็นไปได้ให้หลีกเลี่ยงบริเวณที่เป็นศีรษะของทารกเพราะอาจจะทำอันตรายต่อลูกตาของทารกได้หากทารกดิ้นเข้ามาหาปลายเข็ม โดยทั่วไปแนะนำว่าให้เจาะเข้าไปในบริเวณที่เป็นส่วนของแขนขาอยู่จะปลอดภัยกว่าในส่วนบริเวณที่มีศีรษะอยู่ แม้ว่าหลีกเลี่ยงไม่ได้ด้วยปัจจัยอื่นๆเช่นการมีรกขวางอยู่และจำเป็นต้องเจาะใกล้ศีรษะของทารก การเจาะเข้าในตำแหน่งของด้านหลังต่อศีรษะทารกก็จะปลอดภัยกว่าการเจาะไปในด้านหน้าของศีรษะทารกเพราะเมื่อทารกดิ้นจะมีการงอตัวมากกว่าเหยียดตัว (flexion) ซึ่งจะทำให้ศีรษะทารกยิ่งห่างออกจากปลายเข็มมากยิ่งขึ้น โดยถ้าเป็นไปได้จะหลีกเลี่ยงการเจาะผ่านรก

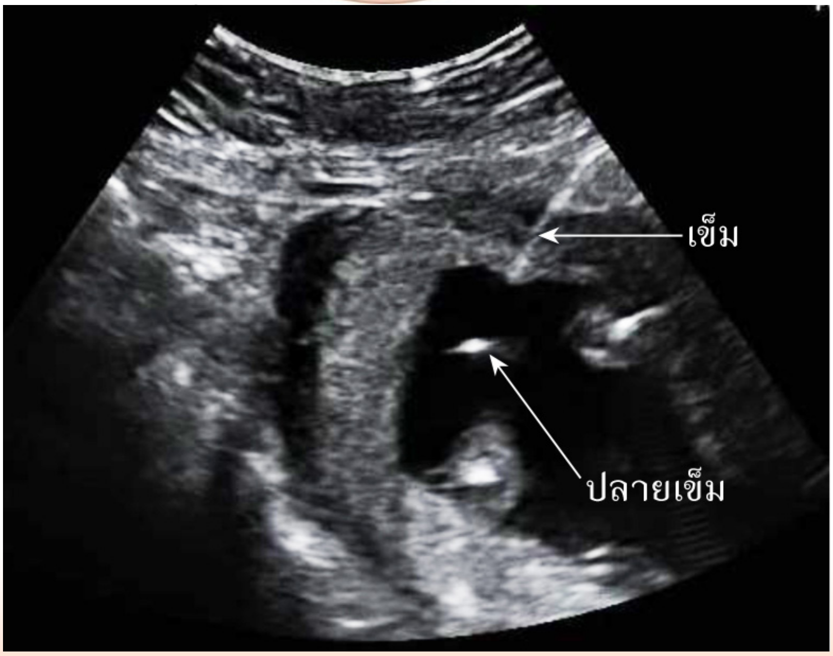
การทำภายใต้การชี้นำของอัลตราซาวด์แบ่งได้ออกเป็นสองเทคนิคหลัก คือ

1) เทคนิคการเจาะผ่านเข็มนำทาง (needle guided technique) ใช้เทคนิคสอดเข็มตามแนว guide ที่สวมติดตรึง (fixed) อยู่กับหัวตรวจอัลตราซาวด์เลย ซึ่งถ้าตรวจอัลตราซาวด์และเลือกตำแหน่งที่เหมาะสมได้แล้วก็จะสอดแทงเข็มตามแนวร่อง guide ที่ติดอยู่กับหัวตรวจดังกล่าว ซึ่งการแทงเข็มก็จะมีทิศทางมุ่งตรงไปยังตำแหน่งดังกล่าวได้เอง เป็นเทคนิคที่ไม่ต้องการการควบคุมทิศทางการแทงของผู้ตรวจมากนัก อย่างไรก็ตามเป็นวิธีที่ไม่ค่อยนิยมกัน เนื่องจากมีขีดจำกันในการควบคุมหรือการเปลี่ยนทิศทาง (ซึ่งเกิดขึ้นได้เสมอในขณะเจาะ โดยเฉพาะเวลาทารกเคลื่อนขยับตัวไปจากตำแหน่งที่ที่เคยเลือกไว้ว่าจะเจาะลงไปเป็นต้น)
2) เทคนิคเคลื่อนเข็มได้อย่างอิสระ (free hand technique) เป็นเทคนิคที่นิยมทำมากกว่า (รวมทั้งประสบการณ์ของผู้เขียน) คือมือหนึ่งตรวจอัลตราซาวด์ อีกมือหนึ่งจับและแทงเข็มอย่างอิสระ โดยที่เข็มไม่ได้ผ่าน guide ที่ติดกับหัวตรวจ สามารถขยับเข็มเปลี่ยนทิศทางได้ตลอดเวลา ทำให้มีอิสระในการควบคุมปลายเข็ม ลดโอกาสต้องแทงเข็มซ้ำเนื่องจากตำแหน่งแรกถูกแทนที่ด้วยตัวของทารกที่ขยับมาบัง

- **การเลือกหัวตรวจอัลตราซาวด์ในการตรวจ** การเจาะนำคร่ำจะทำผ่านทางหน้าท้องมารดา จึงเลือกใช้หัวตรวจอัลตราซาวด์แบบตรวจทางหน้าท้อง (transabdominal transducer) 2-5 MHz ซึ่งอาจเป็นชนิด linear หรือ curvilinear (convex) transducer ก็ได้ ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าการใช้ชนิด curvilinear มีความคล่องตัวในการขยับและควบคุมการมองเห็นภาพรวมทั้งควบคุมทิศทางของเข็มได้ง่ายกว่า สะดวกกว่า ในกรณีมารดาที่ผนังหน้าท้องหนามาก และภาพตำแหน่งที่จะเจาะอยู่ลึกให้เลือกใช้หัวตรวจที่มีความถี่ต่ำเพราะจะให้ภาพที่ชัดเจนกว่า เช่น 2 MHz ส่วนมารดาที่มีผนังหน้าท้องปกติทั่วไปมักจะใช้หัวตรวจ 3.5 - 5 MHz
- **เทคนิคหัตถการปราศจากเชื้อ** (sterile technique) ในทางปฏิบัติส่วนมากใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ โดยการทำความสะอาดหน้าท้องมารดาเช่นเดียวกับการเตรียมหน้าท้องก่อนผ่าตัดอย่างง่าย ใช้ povidoiodine ป้ายในบริเวณที่เลือกว่าจะเจาะเป็นวงกลมแบบวนออกเพื่อทำความสะอาด 2-3 รอบ ปูผ้าช่องขนาดที่พอเหมาะให้หัวตรวจอัลตราซาวด์อยู่ในพื้นที่ช่องได้ สำหรับหัวตรวจอัลตราซาวด์ให้หุ้มด้วยถุงพลาสติกปราศจากเชื้อ หรือถุงมือปราศจากเชื้อ โดยใส่เจลสำหรับตรวจอัลตราซาวด์ในถุงดังกล่าวไว้ก่อนเพื่อเป็นสื่อนำคลื่นเสียง สำหรับเจลที่ป้ายลงหน้าท้องมารดาขณะตรวจสามารถใช้ได้ แต่ต้องใช้เจลปราศจากเชื้อ ขณะทำหัตถการ ผู้ตรวจจะสวมถุงมือปราศจากเชื้อ สำหรับผู้ป่วยที่แพ้เจลซึ่งพบได้น้อย ให้ใช้น้ำหรือน้ำเกลือปราศจากเชื้อแทน แม้ว่าจะไม่สะดวกมากนักเพราะน้ำหรือน้ำเกลือไม่สามารถเกาะติดผิวหนังได้ดีเท่าเจลแต่ก็เป็นการแก้ปัญหาเฉพาะหน้าได้ดีระดับหนึ่ง
- **การเลือกตำแหน่งที่จะเจาะน้ำคร่ำ** โดยทั่วไปแล้วให้เลือกตำแหน่งที่จะเจาะโดยอาศัยหลักสำคัญคือ เข้าถึงสะดวก (ไม่ลึกมากเกินไป) ไม่โดนทารก (เป็นบริเวณที่เป็นแอ่งน้ำคร่ำปริมาณมากพอสมควร) และไม่ผ่านรก (ถ้าเลือกได้) หรือไม่ผ่านก้อนเนื้องอกมดลูกที่อาจพบได้ในบางราย การเจาะผ่านรกอาจทำให้มีอุบัติการณ์

ของ feto-maternal hemorrhage ได้มากขึ้น และอาจทำให้มีอัตราการแท้งจากการทำหัตถการนี้สูงขึ้นได้ และยังอาจทำให้เพิ่มอุบัติการณ์ของการมีน้ำคร่ำปนเลือดมารดาได้บ่อยขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วย อย่างไรก็ตามในบางครั้งไม่สามารถหลีกเลี่ยงการเจาะผ่านรกได้ โดยเฉพาะในกรณีที่รกเกาะด้านหน้าของผนังมดลูก หรือในรายที่แอ่งน้ำคร่ำที่เห็นได้ชัด และไม่มีส่วนของทารกมายึดพื้นที่อยู่มีอยู่เฉพาะในตำแหน่งที่ต้องผ่านรกเท่านั้นเป็นต้น ก็ยังคงสามารถทำการเจาะผ่านรกได้อยู่ อย่างไรก็ตามในประสบการณ์ของผู้เขียนจะแนะนำให้ผู้มีประสบการณ์สูงทำหัตถการนี้ ไม่ควรให้ผู้มีประสบการณ์น้อยทำ ถ้าเป็นไปได้ให้เลือกเจาะผ่านบริเวณที่ความหนาของรกน้อยที่สุด โดยเฉพาะใกล้ขอบรก ควรหลีกเลี่ยงการเจาะตำแหน่งที่จะผ่านสะดือของมารดา หรือการแทงเข็มผ่านใต้สะดือ เนื่องจากภาพไม่คม แรงเสียดทานสูงเนื่องจากเป็นเนื้อเยื่อที่เหนียวกว่า และเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย โดยทฤษฎี ในกรณีที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก ก็ควรหลีกเลี่ยงการเจาะผ่านเช่นเดียวกัน บ่อยครั้งที่พบว่ามดลูกมีการหด





รูปที่ 1 แสดงภาพการเจาะน้ำคร่ำ

รัดตัวเฉพาะที่ (focal contraction) ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกตำแหน่งดังกล่าวหนาตัวมากขึ้น จะต้องพยายามหลีกเลี่ยงตำแหน่งดังกล่าว หรือรอจนกว่ากล้ามเนื้อมดลูกที่หดรัดตัวนั้นจะคลายตัว ซึ่งมักจะเป็นอยู่นานหลายนาที (บางครั้งแยกยากระหว่างการหดรัดตัวเฉพาะที่กับเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก แต่มีวิธีที่สังเกตได้คือให้สังเกตว่าถ้าเป็นเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกเมื่อมาตรวจซ้ำในภายหลัง เช่น 1 ชั่วโมงต่อมา ตำแหน่งหนาตัวเฉพาะที่ดังกล่าวจะยังคงอยู่ แต่ถ้าเป็น focal contraction ควรจะหายไป) การแทงเข็มผ่านก้อนเนื้องอก หรือผนังหนาขณะหดรัดตัวนั้นจะมีแรงเสียดทานต่อเข็มมาก ปลายเข็มจะเห็นไม่ชัดเจนเท่าตอนอยู่ในน้ำคร่ำ ทำให้การติดตามปลายเข็มลำบากมากขึ้น

- **แทงตั้งฉากกับผนังมดลูก** ดีกว่าแทงผ่านกล้ามเนื้อมดลูกแบบเฉียงหรือใกล้ขนานกับผนังมดลูก การกำหนดทิศทางในการแทงเข็ม ความสำคัญคือต้องพยายามหลีกเลี่ยงการแทงเข็มผ่านผนังมดลูกเป็นระยะทางยาว เนื่องจากมารดาจะรู้สึกเจ็บมากขึ้น การโยกขยับเข็มเพื่อควบคุมหรือเปลี่ยนทิศทางเป็นไปด้วยความยากลำบากมากขึ้น ซึ่งหลายครั้งในขณะที่ทำการเจาะอาจต้องโยกขยับเข็มเพื่อเปลี่ยนทิศทาง เนื่องจากทารกได้ขยับเคลื่อนตัวหรือแขนขาเข้ามายึดพื้นที่ที่เคยเลือกไว้ว่าจะเจาะก่อนแทงเข็ม และไม่ต้องการย้ายที่เจาะใหม่
- **ขนาดเข็ม:** แนะนำให้ใช้เข็มเจาะไขสันหลัง (spinal needle) เบอร์ 20-22 พร้อม stylet ในกรณีแทงผ่านรกพบว่าการใช้เข็มเบอร์ 20 ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าจะมีอุบัติการณ์ของเลือดออกในโพรงมดลูกต่ำกว่าการใช้เข็มเบอร์ 22[13] แต่การใช้เข็มขนาดใหญ่กว่ามารดาจะรู้สึกเจ็บมากกว่า
- **เทคนิคในการแทงเข็ม:** เทคนิคและทิศทางในการแทงเข็มก็มีความสำคัญ เนื่องจากภาพที่ปรากฏบนจอภาพ (มอนิเตอร์) เป็นภาพสองมิติ มองไม่เห็นในความลึก ดังนั้นบางครั้งอาจเป็นการยากสำหรับผู้มีประสบการณ์น้อยในการควบคุมให้เห็นปลายเข็มตลอดเวลา ซึ่งอาจอยู่ลึกหรือตื้นกว่าระนาบในจอภาพ เพื่อความง่ายในการฝึกทำหรือช่วงที่อยู่ในระยะเพิ่มพูนทักษะเรียนรู้ (learning curve) แนะนำว่าตอนเริ่มต้นหาตำแหน่งภาพที่ต้องการให้ได้ก่อน แล้วพยายามปรับตำแหน่งหัวตรวจให้จุดที่คาดว่าปลายเข็มจะไปจ่ออยู่ในตอนดูด (ในจอภาพ) อยู่ในบริเวณตำแหน่งราว 1/4 ของจอภาพ ค่อนไปทางด้านข้างที่จะแทงเข็มเข้ามา ตำแหน่งที่จะแทงเข็มให้แทงที่ตำแหน่งด้านข้างของหัวตรวจ ห่างออกไปประมาณ 1 เซนติเมตร แล้วแทงเข้าเฉียงเข้าไปหาตำแหน่งที่จองไว้แล้ว (สังเกตจากจอภาพ) ซึ่งทิศทางการแทงจะไม่ตรงตั้งฉากกับแนวราบ แต่จะเฉียงเข้าหาหัวตรวจประมาณ 15-30 องศา สังเกตจากจอภาพปลายเข็มจะเคลื่อนจากมุมด้านหนึ่งของหัวตรวจแล้วเคลื่อนตัวเข้าหาจุดที่ตั้งใจจะไปให้ถึง ซึ่งถูกบังคับควบคุมด้วยแรงและทิศทางที่เหมาะสมด้วยมือที่ถือเข็ม เมื่อแทงเข็มผ่านชั้นผิวหนังเข้าไปจนถึงโพรงน้ำคร่ำตามลำดับชั้นนั้นจะต้องเห็นการเคลื่อนของปลายเข็มตลอดเวลา ขณะแทงเข็มจะต้องใส่ stylet ให้เข้าที่อย่างถูกต้อง ไม่ให้มีช่องว่างที่ปลายเข็ม เพื่อป้องกันไม่ให้มีเนื้อเยื่อของมารดาเข้าไปจุกอยู่ที่ปลายเข็มได้ ซึ่งอาจทำให้มีปัญหาดูดน้ำคร่ำไม่ได้หรือแม้กระทั่งอาจจะมีเนื้อเยื่อของมารดาปะปนไปในน้ำคร่ำด้วยทำให้มีปัญหาเรื่องการแปลผล
- **เทคนิคการดูดน้ำคร่ำ:** เมื่อได้ตำแหน่งที่เหมาะสมแล้ว ถอด stylet ออกจากเข็ม แล้วใช้ syringe ขนาด 3-5 มล. เชื่อมต่อกับเข็มให้แน่นแล้วทดลองดูด ซึ่งโดยทั่วไปน้ำคร่ำจะถูกดูดออกมาได้โดยง่าย ให้ดูดน้ำคร่ำ 0.5-1 มล. แรกทิ้งไปก่อน หลังจากนั้นใช้กระบอกฉีดยา ขนาด 10 มล. (สองหลอด) ดูดใหม่ประมาณกระบอกละ 8-10 มล. รวมเป็น 16-20 มล. (สำหรับการตรวจโครโมโซม) ส่วนถ้าจะส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมียใช้น้ำคร่ำประมาณไม่เกิน 10 มล.ก็สามารถทำได้ กระบอกฉีดยาที่มีน้ำคร่ำที่ได้มาแล้ว ปิดปากกระบอกฉีดยาด้วยเข็มที่ปราศจากเชื้อให้แน่น ให้เขียนระบุชื่อ-นามสกุลและตรวจสอบกับมารดาให้ถูกต้องทั้งสองหลอดก่อนส่งห้องปฏิบัติการ การถ่ายโอนน้ำคร่ำจากกระบอกฉีดยาลงหลอดทดลองก่อนส่งห้องปฏิบัติการก็มีการทำกันในบางแห่ง แต่ควรระวังเรื่องการปนเปื้อนเชื้อโรคเข้าไปในหลอดทดลองที่จะบรรจุน้ำคร่ำส่งรวมทั้งระมัดระวังเรื่องการระบุชื่อผู้ป่วยที่อาจจะสับสนได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีการเจาะน้ำคร่ำหลายคนใน

ช่วงเวลาใกล้เคียงกันเพราะลักษณะและสีของน้ำคร่ำที่เจาะออกมาแล้วจะใกล้เคียงกัน

- **การให้ยาชาเฉพาะที่:** การแทงเข็มผ่านหน้าท้องจะทำให้มารดารู้สึกเจ็บ แต่โดยทั่วไปไม่เจ็บมาก มีลักษณะการเจ็บคล้ายกับการแทงเข็มตอนฉีดยา ซึ่งอยู่ในระดับที่ทนได้ไม่ยากนัก อาการเจ็บจะมากที่สุดตอนเข็มผ่านผิวหนัง และผ่านกล้ามเนื้อมดลูก ทำให้ส่วนใหญ่จะไม่แนะนำให้ฉีดยาชาเฉพาะที่ เพราะการฉีดยาชาเองก็ทำให้ปวดขณะฉีดด้วยเช่นกัน ข้อสังเกตจากประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าการเจ็บปวดจะน้อยที่สุดเมื่อมีการแทงเข็มผ่านเนื้อเยื่อหรือผนังมดลูกน้อยที่สุด (คือเทคนิคการเจาะที่ตั้งฉากกับผนังมดลูก) มีการโยกขยับหรือเอียงเข็มน้อยที่สุด มีการศึกษาเชิงเปรียบเทียบก็พบว่าการให้ยาชาเฉพาะที่ไม่ช่วยลดอาการปวดให้แก่มารดา[14]

- **คำแนะนำหลังเจาะดูดน้ำคร่ำ:** หลังทำหัตถการนี้แล้วจะให้มารดาพักประมาณครึ่งชั่วโมงถึงหนึ่งชั่วโมงก่อนให้กลับบ้าน แนวทางการปฏิบัติที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จะให้มารดานอนแบบผ่อนคลายบนเตียงธรรมดาประมาณ 30 นาที เพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดทันที (แม้จะเกิดเพียงน้อยรายก็ตาม) เช่น อาการปวดท้องที่มดลูกเป็นระยะ ๆ หรือหน้ามืด เป็นลม แนะนำให้งดออกกำลังกาย หรือการทำงานหนัก และการมีเพศสัมพันธ์ใน 1 วันหลังเจาะ แต่โดยทั่วไปไม่ได้แนะนำให้หยุดงาน หรือลาหยุดงานเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อน สามารถทำงานตามปกติได้ในวันต่อมา เพียงแต่ให้ระมัดระวังตัวเองให้มากกว่าปกติประมาณหนึ่งสัปดาห์หลังเจาะ ในประสบการณ์ของผู้เขียน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลัวการเจาะในช่วงก่อนเจาะมาก แต่เมื่อผ่านพ้นการเจาะไปส่วนมากจะบอกว่าเจ็บไม่มาก ไม่น่ากลัวอย่างที่คิดมาก่อน ดังนั้นการให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวหลังจากเจาะในช่วงก่อนเจาะเพื่อทำความเข้าใจจะเป็นประโยชน์และทำให้ผู้ป่วยตระหนักในความสำคัญซึ่งจะส่งผลให้ภาวะแทรกซ้อนลดลง และถ้ามีภาวะแทรกซ้อนให้รีบมาโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแข็งตัวของมดลูกเป็นพัก ๆ ถุงน้ำคร่ำรั่ว เลือดออกทางช่องคลอด ปวดท้องน้อยมากขึ้นและการมีไข้

- **ระยะเวลาของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:** สำหรับการตรวจโครโมโซมในห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ต้องรอเวลาอีก 2-4 สัปดาห์ จึงจะทราบผลการตรวจ ส่วนถ้าจะส่งตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียซึ่งจะใช้เทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์(molecular genetic technique) ก็สามารถตรวจและทราบผลได้รวดเร็วกว่าขึ้นอยู่กับการวางระบบของการตรวจในแต่ละห้องปฏิบัติการว่าจะทำเป็นรายๆไป เลยหรือรอตรวจพร้อมกันในหลายๆราย โดยหลักการทั่วๆไปสามารถให้ผลได้ภายใน 2-3 วัน

อายุครรภ์ที่ทำ

อายุครรภ์สำหรับการทำหัตถการนี้ขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น อย่างไรก็ตาม ที่ปฏิบัติกันเป็นส่วนใหญ่เป็นการตรวจวิเคราะห์โครโมโซม (เป็นข้อบ่งชี้ที่ทำบ่อยที่สุด) ซึ่งโดยมาตรฐานในปัจจุบันนิยมเจาะดูดน้ำคร่ำขณะอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ มักจะดูดน้ำคร่ำไปเพาะเลี้ยงเซลล์ประมาณ 16-20 มิลลิลิตร ซึ่งขณะที่อายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ ปริมาณน้ำคร่ำของทารกจะมีประมาณ 160-250 มล. การดูดไปใช้เพื่อการวินิจฉัย 16-20 มล.จึงไม่ก่อให้เกิดปัญหาน้ำคร่ำน้อยหลังดูด ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันในถุงน้ำคร่ำแต่ประการใด และความล้มเหลวในการเพาะเลี้ยงเซลล์ต่ำเพียงร้อยละ 0.5 สำหรับการทำในขณะอายุครรภ์มากเกินไป เช่น หลัง 22 สัปดาห์ไปแล้ว โอกาสการเพาะเซลล์ล้มเหลวกลับพบมากขึ้น นอกจากนี้ถ้าผลการตรวจพบความผิดปกติชนิดรุนแรง ก็จะมีปัญหาในการยุติการตั้งครรภ์ด้วยอายุครรภ์ที่มากขึ้น เนื่องจากการเลี้ยงเซลล์และวิเคราะห์นั้นต้องใช้เวลา กว่าจะได้ผลวิเคราะห์ อายุครรภ์ก็อาจจะมากเกินไป คือถึงระยะที่สามารถเลี้ยงรอดได้แล้ว (surviving fetus) การรายงานผลการตรวจอาจใช้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ ซึ่งโดยทั่วไปสูติแพทย์จะไม่ยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ทารกไม่ได้ผิดปกติแบบ lethal เมื่ออายุครรภ์เกิน 24 สัปดาห์

ด้วยเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่พัฒนาขึ้น ทั้งทางคลื่นเสียงความถี่สูง ประสบการณ์ผู้เจาะ เทคนิคทางเซลล์พันธุศาสตร์และอณูพันธุศาสตร์ที่ก้าวหน้าขึ้นมาก จึงได้มีการเจาะน้ำคร่ำในอายุครรภ์ที่น้อยกว่า 15 สัปดาห์ ซึ่งเรียกว่า early amniocentesis รวมทั้งมี

การนำเอาอุปกรณ์การกรองเอาแต่เซลล์ของน้ำคร่ำมาเพื่อวิเคราะห์โดยคืนน้ำคร่ำนั้นไปยังโพรงน้ำคร่ำ เรียกว่า amnifiltration

Early amniocentesis

หมายถึงการทำหัตถการนี้ในช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า 15 สัปดาห์ ซึ่งมีข้อดีที่ทำให้ทราบผลได้ในขณะอายุครรภ์น้อยกว่า ถ้าผลผิดปกติจะสามารถให้การยุติการตั้งครรภ์ได้ง่ายกว่า เพราะอายุครรภ์น้อยกว่ามีความเสี่ยงน้อยกว่า และความผูกพันระหว่างมารดากับทารกก็ยังไม่มากนักด้วยปัจจัยการรับรู้เรื่องการดิ้นของทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาใหญ่ของ The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบการทำ early amniocentesis กับการเจาะหลัง 15 สัปดาห์ในมารดา 4374 ราย สรุปว่าไม่แนะนำให้ทำ เนื่องจากมีหลักฐานว่ามีอัตราการแท้งตามหลังการทำหัตถการในช่วงนี้ สูงกว่าการทำที่ 16-18 สัปดาห์ถึง 3 เท่า ภาวะน้ำคร่ำรั่วและน้ำคร่ำน้อยมากเป็น 2 เท่า และอัตราการเกิดเท้าปุก (telipes equinovarus) สูงขึ้นเป็น 10 เท่า ปริมาณเซลล์ทารกที่มีชีวิตที่ได้จากการเจาะก็น้อยกว่า จึงมีโอกาสล้มเหลวในการเลี้ยงเซลล์ทารกเพื่อนำไปวิเคราะห์ภายหลังสูงกว่า[15]

การให้ยาปฏิชีวนะ

การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการแท้งในการเจาะดูดน้ำคร่ำ จะมีประโยชน์หรือไม่ยังมีข้อมูลขัดแย้งกันอยู่ ในการศึกษาหนึ่ง (1744 ราย) พบว่าไม่มีผลแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ให้ยาปฏิชีวนะ (amoxicillin/clavulanic acid หรือ azithromycin) กับไม่ให้ยาปฏิชีวนะ[16] ในขณะที่การศึกษาใหญ่ (34,923 ราย) แบบ RCT พบว่าการให้รับประทาน azithromycin ขนาด 500 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 วันก่อนทำ มีผลช่วยลดอัตราการแท้ง (0.03% vs 0.28%) และน้ำคร่ำรั่ว (0.06% vs 1.12%) ได้อย่างมีนัยสำคัญ[17] อย่างไรก็ตามความคุ้มค่าในการให้ยังไม่ได้รับการประเมินอย่างกว้างขวาง เนื่องจากปัญหาดังกล่าวได้เกิดขึ้นน้อยมากอยู่แล้ว ในประสบการณ์ของผู้เขียนมิได้ให้ยาปฏิชีวนะป้องกันเป็นกิจวัตร

ภาวะแทรกซ้อน

ในการทำหัตถการ การเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยโรค แม้ว่าจะมีความปลอดภัยสูงแต่อาจจะมีภาวะแทรกซ้อนได้ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น สามารถแบ่งออกเป็น ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับฝ่ายหญิงตั้งครรภ์และฝ่ายทารกในครรภ์ มีรายละเอียดดังนี้

1. ด้านมารดา

ภาวะแทรกซ้อนในมารดาหรือหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำนั้นพบได้น้อยมาก เช่น เคยมีรายงานการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้อง เพราะเจาะทะลุลำไส้ก่อนที่เข็มที่เจาะนั้นจะผ่านเข้าไปในโพรงมดลูก นอกจากนี้ยังมีรายงานการตกเลือดในช่องท้อง เพราะมีการฉีกขาดของ inferior epigastric vessels และมีรายงานหนึ่งรายที่เกิดอันตรายจากการติดเชื้อ E. coli จนถึงขั้น DIC และเสียชีวิต[18] ส่วนการให้ยาปฏิชีวนะในการป้องกันการติดเชื้อหลังการเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยโรคก็ยังเป็นสิ่งที่ไม่มีข้อแนะนำอย่างเป็นกิจวัตร อย่างไรก็ตามในกระบวนการเจาะน้ำคร่ำนี้เพื่อให้มีความปลอดภัยสูงสุดแก่มารดา การลดความเสี่ยงเหล่านี้สามารถทำได้ด้วยการทำการเจาะตามแนวทางอย่างเคร่งครัด

2. ด้านทารก

อันตรายต่อทารกจากการทำการเจาะน้ำคร่ำ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ fetal loss กับอันตรายที่เป็นผลโดยตรงจากเข็มที่ใช้เจาะ

1) การสูญเสียทารก (fetal loss)

- **การตายหรือการแท้ง** ระหว่างที่ทำการเจาะหรือหลังเจาะทันที ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด พบน้อยมาก
- intra-amniotic infection โดยอาจจะมีหรือไม่มีถุงน้ำคร่ำรั่วก็ได้ แล้วตามมาด้วยการแท้งบุตร
- **ถุงน้ำคร่ำรั่วแล้วมักตามด้วยการแท้งบุตร**

อัตราการสูญเสียทารกที่สัมพันธ์กับการเจาะน้ำคร่ำมีน้อยไม่เกินร้อยละ 1 อาจอยู่ในช่วงร้อยละ 0.5-1 สูงกว่ากลุ่มควบคุม (ซึ่งไม่ได้เจาะน้ำคร่ำ) เล็กน้อย[19] (ตารางที่ 1) แต่ในบางรายงานก็ไม่พบความแตกต่าง จากประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่า อัตราการแท้งที่

เกิดจากการเจาะดูดน้ำคร่ำในไตรมาสที่สองพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมากกว่าอัตราการแท้งที่มีอยู่ตามธรรมชาติ (background loss) ประมาณร้อยละ 0.4[20] ซึ่งมีความแปรปรวนอยู่ระหว่างร้อยละ 0.06-1 อัตราการแท้งเองหรือทารกเสียชีวิตภายในก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์พบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แม้ว่าอัตราการแท้งเองจะมีแนวโน้มสูงขึ้นก็ตาม ซึ่งสรุปว่าถ้าการเจาะน้ำคร่ำทำโดยผู้มีประสบการณ์สูงถือว่าเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย จากรายงานต่าง ๆ จะพบว่ามีความเสี่ยงที่มีความแตกต่างกันไปบ้าง จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ ที่มีกลุ่มควบคุม อาจสรุปได้ดังตารางที่ 1 ซึ่งจะเห็นว่าอัตราการสูญเสียทารกใกล้เคียงกับอัตราการสูญเสียตามธรรมชาติ (background risk)

2) อันตรายจากเข็มที่ใช้เจาะ (needle injuries)

ปัจจุบันพบได้น้อย เพราะในขั้นตอนของการเจาะที่ใช้อัลตราซาวด์ตรวจดูตลอดเวลาของการเจาะผ่านเข็มเข้าไปในตัวของหญิงตั้งครรภ์และผ่านเข้าไปยังโพรงมดลูก โดยทั่วไปการที่พบว่าเข็มได้ทำอันตรายกับทารกในครรภ์มักสัมพันธ์กับการเจาะแล้วได้น้ำคร่ำปนเลือด ตัวอย่างของรายงานที่เข็มได้ทำอันตรายต่อทารกในครรภ์ คือ

- เกิด cyst ขึ้นที่ตา หรือลูกตาถูกเจาะทะลุ
- เกิด porencephalic cyst
- hemothorax, pneumothorax, cardiac tamponade
- อันตรายบาดเจ็บต่อตับ ไต ม้าม ลำไส้ แล้วเกิดรูรั่วต่อมา
- อันตรายบาดเจ็บต่อแขนขาของทารก
- เกิดก้อนเลือดที่สายสะดือ
- ความพิการแต่กำเนิดทางออร์โธปิดิคส์ ซึ่งไม่ได้ทำให้ทารกเสียชีวิต บางรายงานว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เจาะกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการเจาะน้ำคร่ำ แต่บางรายงานยืนยันความแตกต่างนี้ เช่นพบ talipes equinovarus, congenital dislocation of the hip และ metatarsus abductus เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มทารกที่ผ่านการได้รับการเจาะน้ำคร่ำมาก่อน

ตารางที่ 1 *สรุปภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะน้ำคร่ำ จากการศึกษาแบบ meta-analysis*[19]

ประเภทของการสูญเสียทารก	จำนวนรวม (n/N)	ร้อยละ (%)	95% CI
Less than 20 weeks of pregnancy	22/2,133	1.1	0.7-1.5
More than 20 weeks of pregnancy	17/1,775	0.9	0.5-1.4
Less than 24 weeks of pregnancy	122/14,057	0.9	0.6-1.3
More than 24 weeks of pregnancy	57/4,195	1	0.5-1.8
Less than 28 weeks of pregnancy	283/14,915	1.7	1.3-2.2
More than 28 weeks of pregnancy	134/14,596	0.9	0.7-1.2
Less than 14 days after AC	102/17,047	0.6	0.5-0.7
Less than 30 days after AC	85/10,727	0.8	0.4-1.2
Less than 60 days after AC	66/9,406	0.7	0.5-0.9
Total pregnancy loss	627/49,413	1.9	1.4-2.5
Multiple insertions	226/12,142	2	0.9-3.6
Bloody or discolored tap	468/10,908	4.1	1.1-8.7

3. ปัญหาอื่น ๆ

- ปัญหาการเลี้ยงเซลล์ไม่ขึ้นอาจพบได้ประมาณร้อยละ 0.1 ของการเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัย[21] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่การเจาะน้ำคร่ำนั้นทำไปเพื่อการวินิจฉัยโรคทางโครโมโซม ส่วนการเจาะเพื่อการวินิจฉัยด้วยการใช้อณูพันธุศาสตร์เช่นในกรณีของโรคธาลัสซีเมีย ปัญหานี้จะพบได้น้อย
- ปัญหาการตรวจพบ mosaicism อาจพบได้ประมาณร้อยละ 0.1 ของการเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยโรคทางโครโมโซม[21]

การเจาะน้ำคร่ำในครรภ์แฝด (twins)

การตั้งครรภ์แฝด อาจเป็นชนิด monozygotic หรือ dizygotic ในกรณีที่แน่ใจว่าเป็น monozygotic โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่พบ monoamnion monochorion ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็น monozygotic twins นั้น สารพันธุกรรมของทารกทั้ง 2 คนจะเหมือนกัน ดังนั้นการเจาะครั้งเดียวจึงอาจเป็นที่ยอมรับได้ แต่ถ้าไม่แน่ใจว่าจะเป็น monozygotic twins หรือแน่ใจว่าเป็น dizygotic แน่นอน จะต้องแยกการเจาะน้ำคร่ำตรวจ 2 ส่วน ซึ่งต้องทำเครื่องหมายให้ชัดเจนว่าส่วนไหนเป็นของทารกคนใด เพราะอาจมีผลต่อเนื่องไปถึงการทำเลือกทำลายทารก (selective fetocide) คนใดคนหนึ่งในกรณีที่ผิดปกติไป โอกาสที่จะมีความผิดปกติของโครโมโซมของทารกอย่างน้อยคนใดคนหนึ่งก็ย่อมเพิ่มเป็นสองเท่าของครรภ์เดี่ยวเช่นเดียวกัน มีรายงานว่าอัตราเสี่ยงต่อการมีโครโมโซมผิดปกติของทารกครรภ์แฝดในมารดาที่อายุ 33 ปี จะใกล้เคียงกับความเสี่ยงต่อการมีโครโมโซมผิดปกติของทารกในมารดาครรภ์เดี่ยวที่อายุ 35 ปี ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านจึงแนะนำให้เจาะน้ำคร่ำในครรภ์แฝดของมารดาที่อายุ 33 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามความเหมาะสมของอายุของมารดาที่จะนำมาเป็นเกณฑ์ในการแนะนำให้เจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจโครโมโซมนั้นยังต้องชั่งน้ำหนักกับปัจจัยอื่นด้วย เช่น ควรพิจารณาว่าโดยทฤษฎีแล้ว ความเสี่ยงของการเกิด fetal loss จากการเจาะน้ำคร่ำในครรภ์แฝดที่ทำการเจาะทั้งสองคนอาจเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเช่นเดียวกัน จากการศึกษาต่าง ๆ รวมทั้งประสบการณ์ของผู้เขียนบ่งชี้ว่าอัตราการเกิดการแท้งอาจสูงขึ้นกว่าครรภ์เดี่ยวประมาณ 2 เท่า[22] ในการเจาะน้ำคร่ำกรณีครรภ์แฝดจึงควรพิจารณาข้อมูลจากหลายด้านมาเป็นส่วนสำคัญในการให้คำปรึกษาแนะนำ ในรายงานหนึ่งพบว่าอัตราการแท้งก่อน 24 สัปดาห์สูงขึ้นประมาณร้อยละ 1.8 เมื่อเทียบกับครรภ์แฝดที่ไม่ได้ทำการเจาะน้ำคร่ำ[23] ข้อแนะนำในการเจาะน้ำคร่ำในครรภ์แฝด คือ

1. พยายามแยก chorionicity amnionicity ของครรภ์แฝดดังกล่าว โดยอาศัยลักษณะทางอัลตราซาวด์ เช่น ในกรณีที่พบว่าแผ่นกั้นแยกถุงน้ำคร่ำบางน้อยกว่า 2 มม. และมีลักษณะ T-sign จะสนับสนุนว่าเป็นแฝดชนิด monochorion ส่วนการตรวจพบสองรกแยกกันชัดเจน หรือทารกมีเพศต่างกันจะสนับสนุน dichorion เป็นต้น
2. **ในการเจาะน้ำคร่ำแต่ละถุงต้องทำเครื่องหมายแยกให้ถูกต้องแม่นยำ** ว่าตัวอย่างน้ำคร่ำใน syringe ใดมาจากถุงใด ซึ่งความผิดพลาดสับสนจะนำไปสู่การดูแลรักษาที่ผิดพลาดอย่างรุนแรงได้
3. เทคนิคการเจาะน้ำคร่ำครรภ์แฝดมีหลายวิธี[10]
   - วิธีที่ 1 ตรวจหาแผ่นกั้นแยกถุงน้ำคร่ำของแฝดทั้งสองด้วยอัลตราซาวด์ แทงเข็มผ่านถุงน้ำคร่ำถุงแรก หลังจากดูดน้ำคร่ำของแฝดคนที่หนึ่งแล้ว ให้คาเข็มไว้ แล้วแทงเข็มที่สองผ่านถุงน้ำคร่ำถุงที่สอง สังเกตปลายเข็มในถุงน้ำคร่ำที่แยกออกจากกัน วิธีนี้เป็นเทคนิคที่เคยใช้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
   - วิธีที่ 2 ตรวจหาแผ่นกั้นแยกถุงน้ำคร่ำ แทงเข็มผ่านถุงน้ำคร่ำถุงแรก หลังจากดูดน้ำคร่ำในถุงแรกออกแล้วให้ดึงเข็มออก แล้วแทงเข็มอันใหม่ผ่านถุงน้ำคร่ำถุงที่สอง กรณีต้องระมัดระวังให้ดีว่าสองถุงแยกกันแน่นอน และแทงครั้งที่สองไม่เข้าไปในถุงเดิม ประสบการณ์ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ใช้เทคนิคนี้เป็นหลัก
   - วิธีที่ 3 แทงเข็มผ่านถุงน้ำคร่ำถุงแรก หลังจากดูดน้ำคร่ำเรียบร้อยแล้ว ให้ฉีดสี indigocarmine เล็กน้อยก่อนดึงเข็มออก แล้วแทงเข็มอันใหม่ผ่านถุงน้ำคร่ำถุงที่สอง ถ้าพบน้ำคร่ำใสแสดงว่าไม่ได้เจาะซ้ำเข้าไปในถุงแรก
   - วิธีที่ 4 ตรวจหาแผ่นกั้นแยกถุงน้ำคร่ำ ใช้เข็มเดียวแทงผ่านถุงน้ำคร่ำถุงแรก หลังจากดูดน้ำคร่ำออกแล้วไม่ต้องดึงเข็มออก ให้แทงเข็มเดิม

ผ่านแผ่นกั้นทะลุงไปยังอีกถุงหนึ่งเพื่อดูดน้ำคร่ำของถุงที่สอง วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากทำให้แผ่นกั้นฉีกขาดได้ ซึ่งอาจส่งเสริมให้เกิด amniotic band syndrome ในภายหลังได้

ปัญหาบางประการที่อาจเกิดกับการเจาะตรวจน้ำคร่ำ

- **ดูดไม่ได้น้ำคร่ำ** (dry tap): อาจเกิดจากการที่มีเนื้อเยื่อเข้าไปอุดปลายเข็ม ในกรณีนี้อาจใส่ stylet กลับเข้าไปใหม่ หรือหมุนเข็ม 1-2 รอบไปมา (backward and forward technique) หรือบางครั้งแทงเข็มยังไม่ได้เข้าไปในถุงน้ำคร่ำแท้จริง หรือมีเยื่อหุ้มเด็กเคลื่อนตามปลายเข็มเข้าไปด้วย โดยเยื่อหุ้มเด็กนี้ยังคงหุ้มปลายเข็มอยู่ (ยังไม่ทะลุจริงๆ) วิธีแก้ไขทำได้โดยให้พยายามใช้อัลตราซาวด์ตรวจเช็คบริเวณปลายเข็มและแทงใหม่ให้ทะลุเข้าไปอย่างระมัดระวัง นอกจากนี้อาจเกิดจากปลายเข็มยังไม่เข้าไปอยู่ในถุงน้ำคร่ำหรือในตำแหน่งที่ควรจะอยู่ เช่น ปลายเข็มยังคงอยู่ในกล้ามเนื้อมดลูกหรือรก ซึ่งผู้มีประสบการณ์น้อยที่ไม่คุ้นเคยอาจดูดขณะที่ไม่เห็นปลายเข็มชัดเจน กรณีนี้ต้องแสดงภาพปลายเข็มใหม่ให้ชัดเจน บางครั้งปลายเข็มอาจทิ่มผิวหนังของทารกอยู่ ซึ่งต้องปรับเปลี่ยนปลายเข็มในทำนองเดียวกัน
- **ดูดได้น้ำคร่ำปนเลือด:** อาจเกิดจากการมีเลือดออกขณะแทงเข็มผ่านรก หรือปลายเข็มยังคงอยู่ในเนื้อรก ให้ใส่ stylet และตรวจอัลตราซาวด์ตรวจสอบตำแหน่งของปลายเข็มให้ดี ถ้าปลายเข็มอยู่ในเนื้อรกให้แทงต่อไปจนเข้าในโพรงน้ำคร่ำที่แท้จริง และทำการดูดน้ำคร่ำใหม่ โดยทั่วไปแล้วเลือดที่ออกจากรกทำให้มีน้ำคร่ำสีแดงอยู่ชั่วระยะเวลาไม่นาน การส่งตรวจโครโมโซมควรได้น้ำคร่ำที่ใสที่สุด ปนเปื้อนเลือดให้น้อยที่สุดเพื่อลดการล้มเหลวของการเลี้ยงเซลล์ ส่วนในกรณีของการเจาะน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียนั้นการมีเลือดปนเปื้อนในน้ำคร่ำจะส่งผลให้การวินิจฉัยโรคทำได้ยากมากจนบางกรณีไม่สามารถบอกการวินิจฉัยที่แม่นยำได้เพราะถ้ามีเลือดของมารดาปนเข้าไปด้วยจะทำให้สารพันธุกรรมในน้ำคร่ำไม่สามารถบ่งบอกได้ว่าเป็นของมารดาหรือของทารก นอกจากนี้บางครั้งมีการแทงเข็มเข้าไปในสายสะดือซึ่งเลือดที่ได้เป็นเลือดทารก กรณีนี้สามารถส่งตรวจโครโมโซมแทนการตรวจน้ำคร่ำได้เลย แต่เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ได้มาต้องเติมสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดเช่น heparin ในเลือดที่ดูดออกมาได้ด้วยก่อนส่งไปตรวจ
- **ดูดได้น้ำคร่ำสีน้ำตาลหรือสีเลือดเก่า ๆ :** มักจะเกิดจากการที่เคยมีเลือดออกในโพรงน้ำคร่ำมาก่อน สามารถส่งน้ำคร่ำนี้ไปตรวจได้ตามปกติ แต่ครรภ์นี้อาจมีความเสี่ยงต่อการแท้งมากกว่าทั่วไปด้วยปัจจัยพื้นฐานของการมีความเสี่ยงต่อการแท้งอยู่แล้ว

เอกสารอ้างอิง

1 FUCHS F, RIIS P. Antenatal sex determination. Nature 1956;177(4503):330.

2) Steele MW, Breg WR, Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. Lancet 1966;1(7434):383-5.

3) Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet 1968;2(7561):220.

4) Kor-anantakul O, Suwanrath CT, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Liabsuetrakul T, Rattanaprueksachart R. Prenatal diagnosis of thalassemia in Songklanagarind Hospital in southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29(4):795-800.

5) Langlois S, Ford JC, Chitayat D, Desilets VA, Farrell SA, Geraghty M, et al. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2008;30(10):950-71.

6) Elgawhary S, Elbaradie Sahar MY, Rashad WM, Mosaad M, Abdalla MA, Ezzat G, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia in Egypt: implementing accurate high-tech methods did not reflect much on the outcome. Pediatr Hematol Oncol 2008;25(6):541-8.

7) Winichagoon P, Fucharoen S, Siritanaratkul N, Tassana P, Thonglairoam V, Siriboon W, et al. Prenatal diagnosis for beta-thalassemia syndromes using HRP-labeled oligonucleotide probes at Siriraj Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26 Suppl 1:282-6.

8) Gosden CM. Amniotic fluid cell types and culture. Br Med Bull 1983;39(4):348-54.

9) Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures. In: Rodeck C, Whittle MJ, editors. Fetal medicine: Basic science and clinical practice. 2 ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 291-304.

10) เยื้อน ตันนิรันดร. หัตถการในการวินิจฉัยก่อนคลอด. In: เยื้อน ตันนิรันดร, วรพงศ์ ภู่พงศ์, editors. เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์.กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย; 2551. p. 441-77.

11) ชเนนทร์ วนาภิรักษ์. การวินิจฉัยก่อนคลอด. In: ธีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, editors. ตำราสูติศาสตร์. 4 ed. กรุงเทพฯ: พี.บี.ฟอร์เรน บุ๊คส; 2542. p. 450-70.

12) Tannirandorn Y, Romayanan O. Fetomaternal hemorrhage after midtrimester genetic amniocentesis at King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai 1999;82(11):1089-93.

13) Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitsi V, Assimakopoulos E, et al. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. Prenat Diagn 2009;29(8):761-5.

14) Gordon MC, Ventura-Braswell A, Higby K, Ward JA. Does local anesthesia decrease pain perception in women undergoing amniocentesis? Am J Obstet Gynecol 2007;196(1):55-4.

15) Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Lancet 1998;351(9098):242-7.

16) Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. Prenat Diagn 2007;27(10):956-9.

17) Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. Prenat Diagn 2009;29(6):606-12.

18) Thorp JA, Helfgott AW, King EA, King AA, Minyard AN. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. Obstet Gynecol 2005;105(5 Pt 2):1213-5.

19) Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol 2007;110(3):687-94.

20) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. Obstet Gynecol 1998;92(1):64-7.

21) ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007;110(6):1459-67.

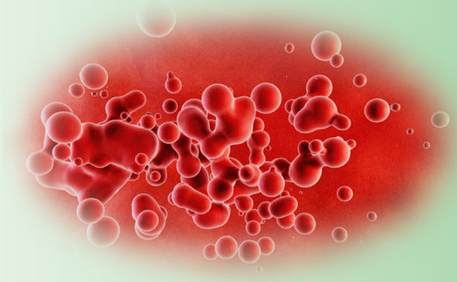
22) Supadilokluck S, Tongprasert F, Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, et al. Amniocentesis in twin pregnancies. Arch Gynecol Obstet 2009;280(2):207-9.

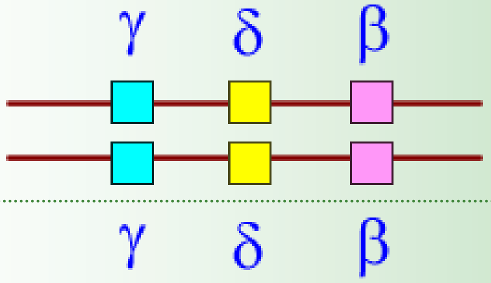
23) Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009;200(3):257-6

บทที่ 7

การเจาะเลือดทารกจากสายสะดือ

Cordocentesis





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ความหมาย 103
- บทนำ 103
- ข้อบ่งชี้ในการเจาะเลือดจากสายสะดือ 103
- อายุครรภ์สำหรับหัตถการนี้ 104
- การเตรียมพร้อมก่อนทำ 104
- ขั้นตอนของหัตถการ 104
- อัตราการทำสำเร็จ 109
- ภาวะแทรกซ้อน 109
- ข้อแนะนำสำหรับผู้เริ่มต้นฝึกหัตถการนี้ 110
- Cordocentesis Model 111
  - วัสดุอุปกรณ์ 112
  - วิธีการ 113
  - การเตรียมตู้กระจก 113
  - การเตรียมสายสะดือสำหรับฝึกเจาะ 113
  - การเตรียมฝาครอบตะแกรงไนลอน 113
  - การประกอบแบบฝึกจำลองการเจาะเลือดสายสะดือ 113
- เทคนิคและวิธีการฝึกเจาะ 114
- ปัญหาที่เกิดขึ้นในการเจาะและวิธีการแก้ไข 114
- ข้อเด่นของแบบฝึกจำลอง 116
- ข้อเสนอแนะ 116
- ประสบการณ์การฝึกอบรมการเจาะเลือดสายสะดือทารก 117
- เอกสารอ้างอิง 117

ความหมาย

Cordocentesis (funipuncture) คือหัตถการการดูดเก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือทารกโดยการใช้เข็มเจาะผ่านทางผนังหน้าท้องมารดาเข้าไปยังเส้นเลือดในสายสะดือของทารกในครรภ์ โดยอาศัยภาพจากการตรวจอัลตราซาวด์ชี้นำในการทำหัตถการ

บทนำ

เส้นเลือดในสายสะดือเป็นเส้นเลือดที่มีเลือดของทารกไหลเวียนอยู่ ในช่วงเกือบ 20 ปีที่ผ่านมา ความเข้าใจในเรื่องนี้และความสามารถในการเก็บตัวอย่างเลือดของทารกในครรภ์ผ่านการเจาะจากสายสะดือทารกในครรภ์ส่งผลให้มีความก้าวหน้าในวิทยาศาสตร์การแพทย์โดยเฉพาะสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ การเก็บตัวอย่างเลือดทารกจากการเจาะสายสะดือได้กลายเป็นเทคนิคมาตรฐานทางเวชศาสตร์มารดาและทารกในสมัยปัจจุบัน แม้จัดว่าเป็นเทคนิครุกล้ำร่างกาย (invasive) แต่ก็ถือได้ว่าเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่ำ และก่อให้เกิดความก้าวหน้าอย่างมากมายในทางสูติกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำมาประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอดในรายที่ทารกมีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ซึ่งมีความชุกสูงในประเทศไทย ตลอดจนความเสี่ยงต่อโครโมโซมผิดปกติ หรือ โรคจำเพาะอีกหลายอย่าง เลือดทารกที่ได้จากหัตถการนี้สามารถนำไปวิเคราะห์โรคจำนวนมากทั้งสารเคมี สารชีวเคมี ชนิดของฮีโมโกลบิน ตรวจโครโมโซม และวิเคราะห์ดีเอ็นเอ ตัวอย่างที่ชัดเจนของหัตถการนี้ได้ส่งผลให้มีการควบคุมธาลัสซีเมียด้วยวิธีการก่อนคลอดอย่างได้ผลเป็นรูปธรรม[1] นอกจากนี้ยังสามารถใช้รักษาทารกในครรภ์ได้ในบางกรณี เช่น การให้เลือด (intrauterine transfusion) การให้ยาแก่ทารกในครรภ์ผ่านเส้นเลือด ในอนาคตยังสามารถใช้เป็นช่องทางในการปลูกถ่าย stem cell เพื่อรักษาโรคเลือดหรือโรคอื่นๆได้อีกด้วย ในบทความนี้จะกล่าวเน้นเฉพาะการเก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือทารกในช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ (16-24 สัปดาห์) เป็นหลัก ซึ่งได้ใช้ประโยชน์เป็นอย่างมากในโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ข้อบ่งชี้ในการเจาะเลือดจากสายสะดือ

- **เพื่อเก็บเลือดทารกในครรภ์เพื่อการวินิจฉัยโรค**
  - ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่ โรคฮีโมโกลบินบาร์ท เบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
  - โครโมโซมผิดปกติ ในกรณีของมารดาอายุมากหรืออัลตราซาวด์พบโครงสร้างของทารกผิดปกติสงสัยจะเป็นกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับโครโมโซมผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มาฝากครรภ์ช้า อายุครรภ์มากทำให้ไม่เหมาะสำหรับการเจาะน้ำคร่ำตรวจซึ่งต้องรอผลการตรวจนานกว่าการใช้เลือดทารก
  - ยืนยันความผิดปกติที่วินิจฉัยจากการเจาะน้ำคร่ำ หรือการตัดชิ้นเนื้อรกก่อนตัดสินใจวางแผนการรักษาหรือยุติการตั้งครรภ์
  - การติดเชื้อไวรัสในครรภ์ (วิเคราะห์ดีเอ็นเอหรือ IgM)
  - เม็ดเลือดแดงแตกจาก Rh isoimmunization
  - โรคทางพันธุกรรมอื่น ๆ เช่น ฮีโมฟิลเลีย, fragile-X-syndrome เป็นต้น
- **เพื่อเป็นส่วนของการรักษาทารกในครรภ์**
  - ให้เลือดแก่ทารกที่มีภาวะโลหิตจางจากสาเหตุบางอย่าง โดยเฉพาะ isoimmunizaiton หรือการติดเชื้อไวรัส parvovirus B19 ที่ทำให้ทารกมีภาวะซีดชั่วคราว หรืออื่น ๆ

- ฉีดยาบางอย่างเข้าทารกเพื่อการรักษา (fetal therapy)
- ฉีดสารเพื่อทำลายทารก (fetocide)[2]

อายุครรภ์สำหรับหัตถการนี้

ส่วนใหญ่ทำเมื่ออายุครรภ์ 18 สัปดาห์ขึ้นไป ในอายุครรภ์ที่น้อยกว่านี้ก็สามารถกระทำได้ แต่โอกาสแท้งจะสูงขึ้น ทำได้ยากกว่า ต้องอาศัยเครื่องอัลตราซาวด์ความละเอียดสูง รายงานในประเทศตะวันตกส่วนมากทำหลัง 24 สัปดาห์ด้วยข้อบ่งชี้เกี่ยวกับ Rh Isoimmunization[3-8] แต่ในเอเชียส่วนใหญ่ทำในช่วง 16-24 สัปดาห์ ด้วยข้อบ่งชี้เพื่อการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง[9;10]

การเตรียมพร้อมก่อนทำ

บุคลากร

ควรทำโดยแพทย์ผู้มีความชำนาญ หรือเคยผ่านการฝึกอบรมมาอย่างดีแล้วเท่านั้น พร้อมกับมีผู้ช่วยที่คุ้นเคยหัตถการนี้

การเลือกใช้เข็มเจาะ

นิยมประยุกต์ใช้เข็มเจาะช่องไขสันหลังขนาดเบอร์ 20 หรือ 22 ที่มีความยาวประมาณสามนิ้วครึ่ง ในกรณีที่สายสะดืออยู่ลึกมากต้องใช้ขนาดที่มีความยาว 5-6 นิ้ว หรืออาจใช้เข็มที่ออกแบบมาสำหรับหัตถการนี้โดยเฉพาะ

ตำแหน่งสายสะดือที่เลือกเจาะ

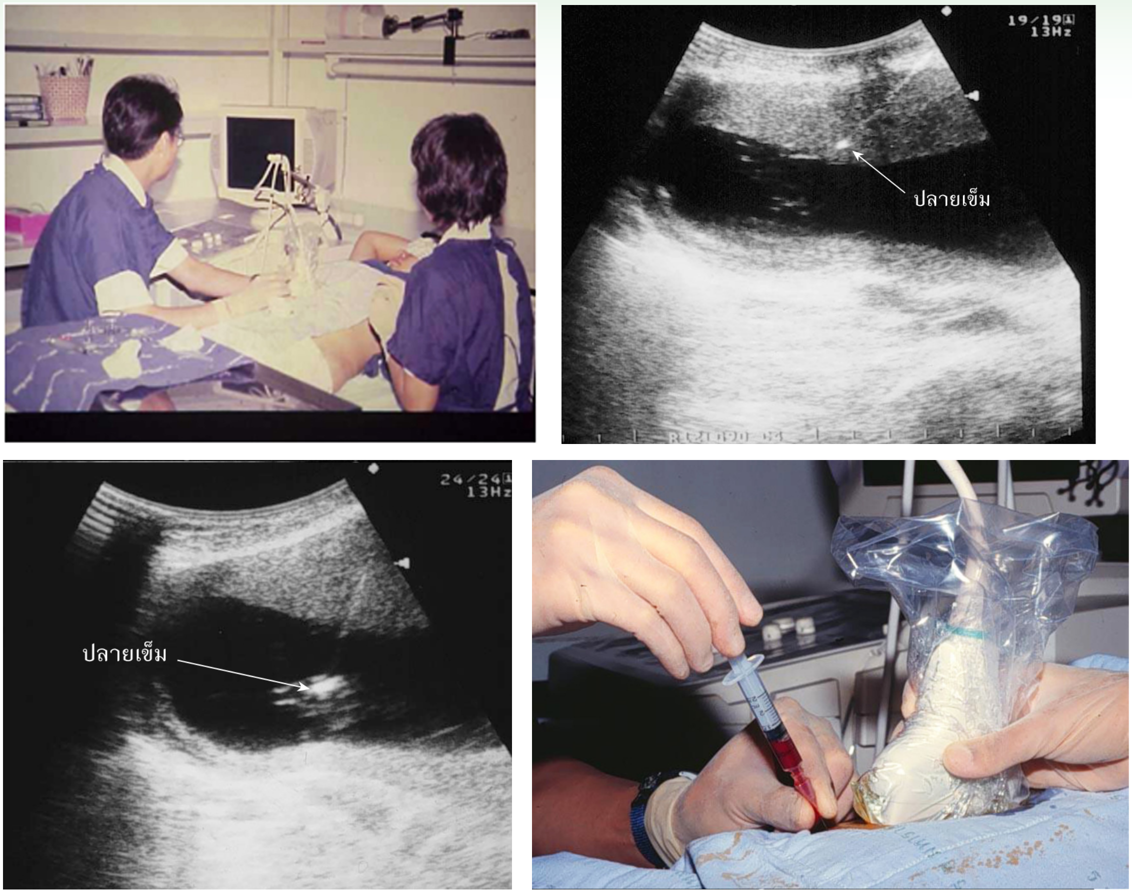
ตำแหน่งที่เลือกเจาะในประสบการณ์ของแถบตะวันตกโดยมากแนะนำให้เจาะที่ตำแหน่งสายสะดือใกล้กับที่เกาะรก เนื่องจากสายสะดือขยับหรือมีการย้ายตำแหน่งได้น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามประสบการณ์อย่างกว้างขวางพบว่าตำแหน่งที่เข้าถึงได้ง่าย (accessibility) ที่สุดจะดีที่สุด ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสายสะดือในตำแหน่ง free loop[9;10] บางครั้งตำแหน่งที่สายสะดือเกาะรกจะอยู่ด้านหลังลึกลงไปหรือทารกนอนทับขวางอยู่ การพยายามทำในตำแหน่งดังกล่าวจะยิ่งทำให้เกิดอันตรายมากกว่า จะเจาะผ่านทางเส้นเลือดดำหรือเส้นเลือดแดงก็ได้ แต่เส้นเลือดดำมีขนาดใหญ่กว่าทำให้การเจาะจะง่ายกว่า รวมทั้งจะไม่มีปัญหาการหดเกร็งของเส้นเลือด(spasm)ซึ่งอาจทำให้หัวใจทารกเต้นช้าได้หลังเจาะ อย่างไรก็ตามจากข้อสังเกตพบว่าการแทงผ่านเส้นเลือดดำทำให้มีเลือดออกหลังการเจาะได้มากกว่า

การให้ยาระงับความเจ็บปวด

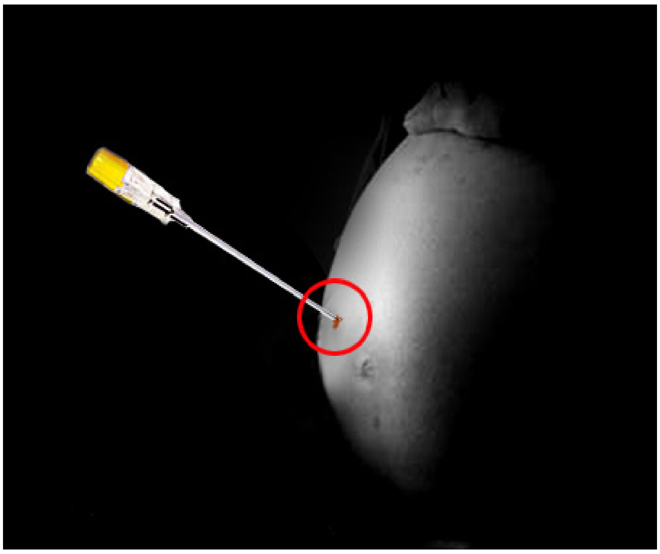
หัตถการนี้ไม่จำเป็นต้องให้ยากล่อมประสาทแก่มารดา แต่จะให้เพียงยาชาเฉพาะที่ในตำแหน่งที่จะเจาะเพื่อลดอาการเจ็บปวดในขณะเจาะที่อาจจะจำเป็นต้องขยับเข็มอยู่บ้าง

ขั้นตอนของหัตถการ (รูปที่ 1-6)

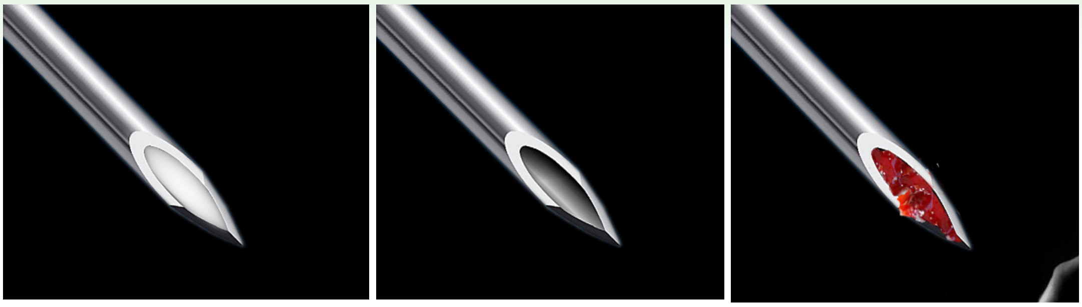
1. ตรวจอัลตราซาวด์ตามเทคนิคมาตรฐาน วัดสัดส่วนของทารก ได้แก่ biparietal diameter, เส้นรอบวงศีรษะ เส้นรอบวงท้อง ความยาวกระดูกต้นขา เพื่อประเมินอายุครรภ์และการเจริญเติบโต สำรวจกายวิภาคทารก ประเมินน้ำคร่ำ รกและสายสะดือ โดยมีเป้าหมายเพื่อดูความคุ้มค่าของการเจาะเลือดสายสะดืออีกครั้ง ในกรณีที่ตรวจพบความพิการของทารกในครรภ์ที่เป็นชนิดรุนแรงมากโดยอัลตราซาวด์ การเจาะเลือดสายสะดืออาจจะไม่มีประโยชน์ในการทำต่อไป อาจจะยกเลิกได้เพื่อลดการเจาะที่ไม่จำเป็นลง ไม่สร้างความเจ็บปวดแก่หญิงตั้งครรภ์โดยใช่เหตุ จากนั้นพยายามเลือกตำแหน่งสายสะดือที่เหมาะสมสำหรับการเจาะ โดยอาศัยความสามารถความสะดวกในการเข้าถึงเป็นหลัก (accessible) และทำการระบุตำแหน่งเอาไว้พอเป็นแนวทาง
2. เตรียมหน้าท้องสตรีตั้งครรภ์ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อมาตรฐาน ทำนองเดียวกับหัตถการการผ่าตัดเล็ก คือทำความสะอาดหน้าท้องด้วยน้ำยา povidone iodine ปูผ้าเจาะกลางให้เหมาะสมกับตำแหน่งที่จะเจาะ ผู้ทำหัตถการล้างมือให้สะอาดสวมถุงมือปราศจากเชื้อ เตรียมอุปกรณ์ในการทำจากชุดเครื่องมือที่ปราศจากเชื้อ เตรียมยาชา (โดยทั่วไปใช้ 1% xylocaine) สำหรับกระบอกฉีดยาที่จะเก็บตัวอย่างเลือดโดยมากใช้ขนาด 3



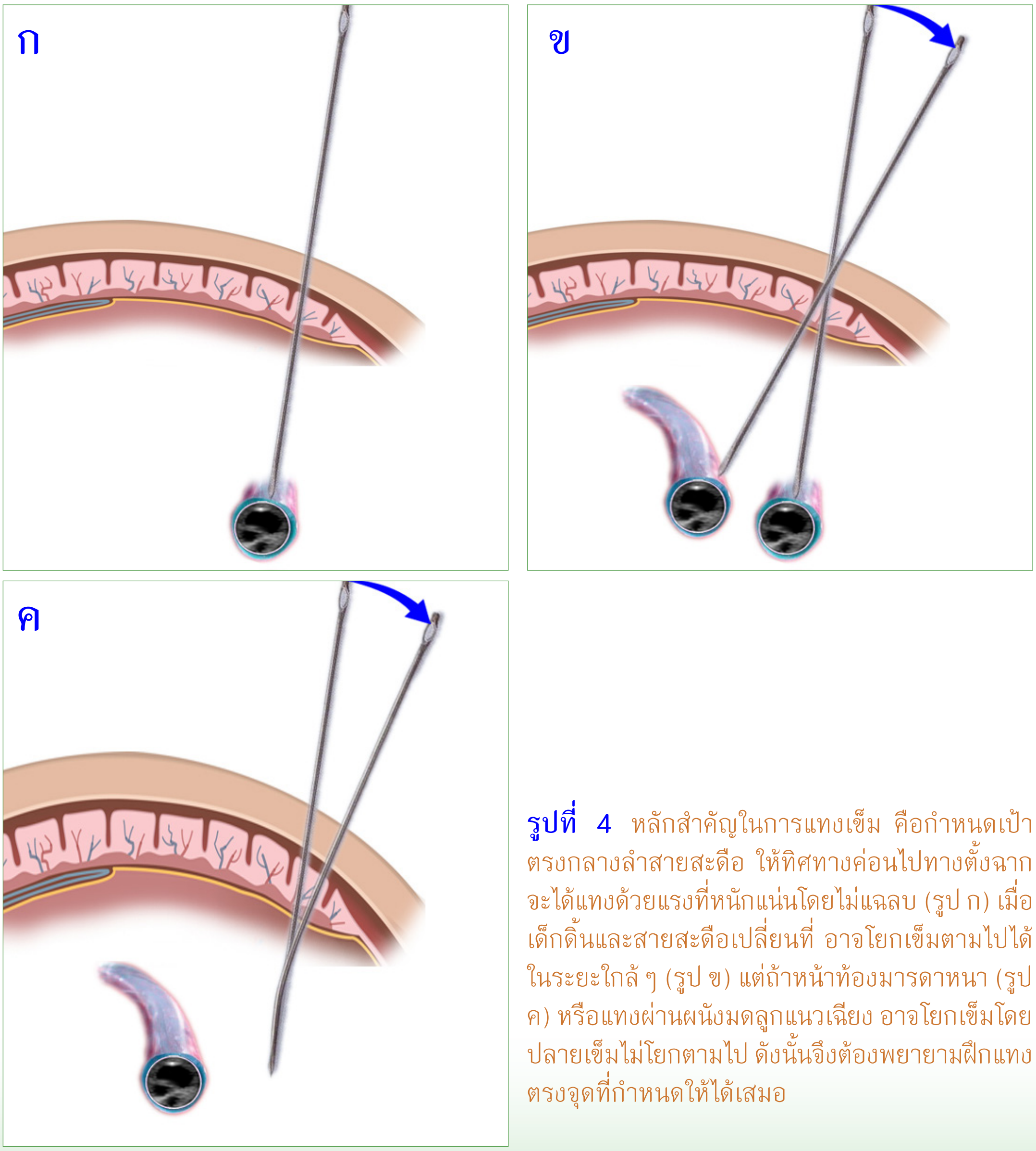
รูปที่ 1 แสดงการเจาะสายสะดือจากทารกจริง



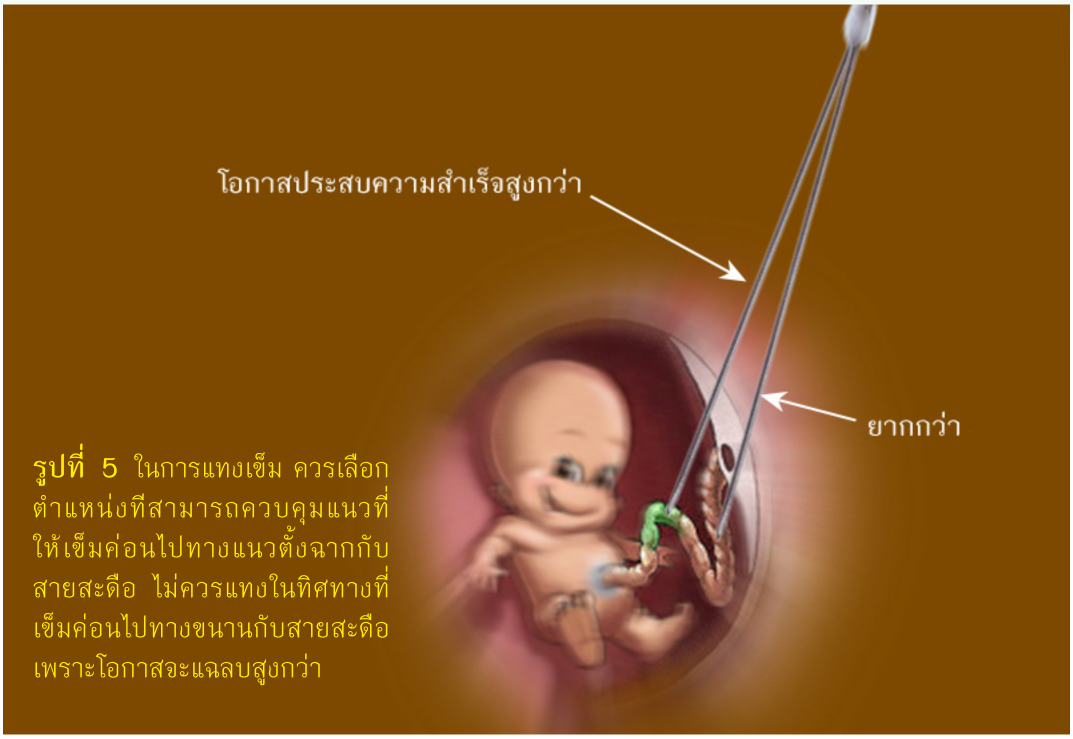
รูปที่ 2 ขั้นตอนเจาะผิวหนังเพื่อนำทางเข็มที่จะใช้เจาะจริง มีความสำคัญที่ทำให้ปลายเข็มเจาะจริงคม ชั้นผิวหนังเหนียวและทำให้เข็มเจาะที่อได้บ่อย ซึ่งมีผลให้แทงสายสะดือแฉลบได้ง่าย



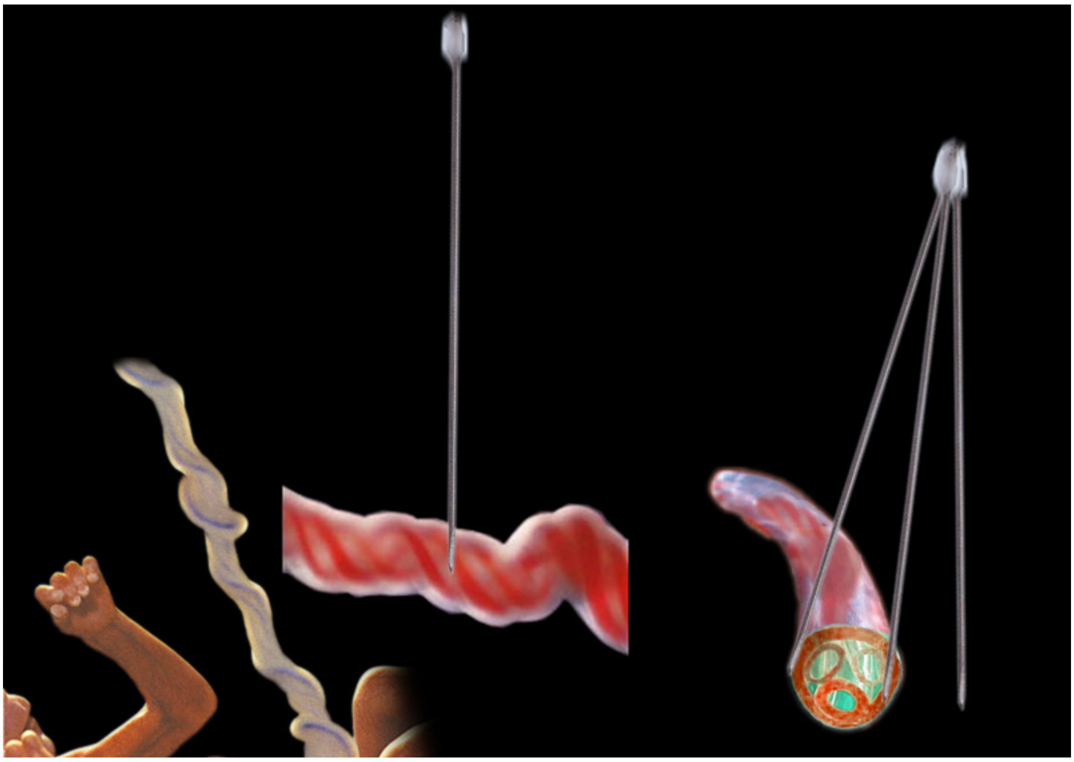
รูปที่ 3 ใส่ stylet ให้ล็อคเข็มอย่างอย่างดี ซึ่งปลายเข็มจะไม่มีช่องรูเข็มเหลือ (รูปซ้ายสุด) ถ้ามีรูช่องที่ปลายเข็ม (รูปกลาง) ขณะแทงเข็มผ่านเนื้อเยื่อมารดาจะทำให้เนื้อเยื่อเข้าไปจุกส่วนปลายรูเข็ม ซึ่งจะทำให้การดูดเลือดสายสะดือล้มเหลว



รูปที่ 4 หลักสำคัญในการแทงเข็ม คือกำหนดเป้าตรงกลางลำสายสะดือ ให้ทิศทางค่อนไปทางตั้งฉาก จะได้แทงด้วยแรงที่หนักแน่นโดยไม่แฉลบ (รูป ก) เมื่อเด็กดิ้นและสายสะดือเปลี่ยนที่ อาจโยกเข็มตามไปได้ในระยะใกล้ ๆ (รูป ข) แต่ถ้าหน้าท้องมารดาหนา (รูป ค) หรือแทงผ่านผนังมดลูกแนวเฉียง อาจโยกเข็มโดยปลายเข็มไม่โยกตามไป ดังนั้นจึงต้องพยายามฝึกแทงตรงจุดที่กำหนดให้ได้เสมอ



รูปที่ 5 ในการแทงเข็ม ควรเลือกตำแหน่งที่สามารถควบคุมแนวที่ให้เข็มค่อนไปทางแนวตั้งฉากกับสายสะดือ ไม่ควรแทงในทิศทางที่เข็มค่อนไปทางขนานกับสายสะดือ เพราะโอกาสจะแฉลบสูงกว่า



รูปที่ 6 การเลือกแทงในวิวตามแนวยาว (longitudinal) ทิศทางการแทงแม้อาจดูตรงจุดดี แต่ควบคุมยากว่าจะตรงตำแหน่งกลางลำสายสะดือหรือไม่ และอาจแฉลบมาด้านหน้าหรือหลังของจอภาพ (ดังแสดงในรูปขวามือ) การเลือกแทงในวิวภาพตัดขวางของสายสะดือจะสามารถควบคุมทิศทางของเข็มได้ดีกว่า

มิลลิลิตร อาจจะเคลือบ heparin หรือไม่แล้วแต่จุดประสงค์ของการนำเลือดไปตรวจ (หากนำไปตรวจ DNA ไม่ควรเคลือบ heparin เพราะอาจจะยับยั้งกระบวนการสกัด DNA) เตรียมหัวตรวจอัลตราซาวด์ โดยให้ผู้ช่วยใส่หัวตรวจที่หล่อลื่นหัวตรวจด้วยเจลเรียบร้อยแล้วลงในถุงพลาสติกปราศจากเชื้อ และผูกถุงพลาสติกนี้กับสายหัวตรวจให้มั่นคง เวลาผู้เจาะจับหัวตรวจจะต้องอยู่ในสภาพปราศจากเชื้อเสมอ

3. ตรวจอัลตราซาวด์อีกครั้ง เพื่อให้แน่ใจในตำแหน่งที่จะเจาะหรือปรับเปลี่ยนเลือกตำแหน่งที่จะเจาะให้เหมาะสมอีกครั้ง โดยทั่วไปมักจะเป็นตำแหน่งที่ได้ระบุไว้แล้ว อย่างไรก็ตามในบางครั้งอาจจะมีการต้องย้ายตำแหน่งบ้างด้วยเหตุผลของการที่ทารกเคลื่อนไหว
4. ฉีดยาชาที่ผิวหนังหน้าท้องมารดาในตำแหน่งที่จะทำหัตถการ ควรฉีดให้ลึกถึงชั้น rectus sheath ของมารดาตรงตำแหน่งที่จะแทงเข็ม และควรเป็นตามแนวที่คาดว่าจะแทงเข็ม ในขณะเดียวกันควรใช้ประโยชน์ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์ในการตรวจสอบทิศทางการเจาะ
5. ใช้เข็มธรรมดาเบอร์ใหญ่เช่น 16 หรือ 18 เจาะนำร่องที่ผิวหนังในตำแหน่งฉีดยาชา หรือตำแหน่งที่จะแทงเข็มนั่นเอง ขั้นตอนนี้มีความสำคัญที่จะช่วยให้เข็มเจาะไขสันหลังที่จะใช้เจาะสายสะดือจริงไม่ด้านหรือทื่อได้ง่าย เนื่องจากชั้นผิวหนังเป็นชั้นที่มีความเหนียว อาจทำให้เข็มที่แทงผ่านชั้นนี้ทื่อได้ ถ้าเข็มไม่คมกริบ การแทงที่สายสะดือจะลื่นออกด้านข้างได้ง่าย ทำให้ความสำเร็จในการเจาะลดลงหรือต้องใช้เวลานานยิ่งขึ้น
6. แทงเข็มเจาะเลือดสายสะดือผ่านทางรูนำร่องผ่านชั้นต่าง ๆ ของผนังหน้าท้องเข้าสู่มดลูกและโพรงน้ำคร่ำ โดยให้เห็นแนวเข็มตลอดเวลาจากจอภาพอัลตราซาวด์ เทคนิคในการทำมีสองวิธีหลักคือ วิธีแรก ใช้ needle guide ที่ยึดติดไว้กับหัวตรวจอัลตราซาวด์ สำหรับแทงเข็มผ่าน ซึ่งเข็มและภาพจะเปลี่ยนย้ายตามกันไป ทำให้เห็นแนวเข็มตลอดเวลา แต่วิธีนี้ขาดความคล่องตัวในการปรับทิศทางเข็มโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าทารกมีการเคลื่อนไหวและทำให้สายสะดือย้ายตำแหน่งไปจากตำแหน่งเดิม วิธีที่สอง คือแทงเข็มอย่างอิสระโดยไม่ต้องใช้ needle guide (free hand technique) มีความคล่องตัวในการปรับทิศทางของเข็มและหัวตรวจ แต่การควบคุมภาพยากกว่า ซึ่งเป็นปัญหาสำหรับผู้เริ่มฝึกฝน แต่เมื่อมีความชำนาญแล้วจะเป็นเทคนิคที่สะดวกกว่ามาก ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าเทคนิคที่สองหรือ free hand technique มีความคล่องตัวกว่าและเมื่อฝึกฝนได้ระดับหนึ่งความสำเร็จในการเจาะจะมีมากกว่า
7. เทคนิคในการแทงสายสะดือ ควรจับเข็มในท่านองเดียวกับแทงช่องไขสันหลัง คือนิ้วกลางและหัวแม่มือจับด้ามเข็มส่วนต้น ๆ ในขณะที่นิ้วชี้กดที่ปลายด้านต้นเข็ม ซึ่งมีส่วนทั้งใช้ควบคุมความแรงในการแทงเข็ม และป้องกันไม่ให้ stylet ของเข็มเลื่อนถอยออกมา เพราะหาก stylet ของเข็มเลื่อนออกมาจะทำให้ส่วนปลายสุดของเข็มมีช่องว่าง เมื่อแทงเข็มจะมีเนื้อเยื่อเข้าไปจุกอุดอยู่ ซึ่งจะทำให้ดูดเลือดไม่ได้ แม้จะแทงเข็มเข้าเส้นเลือดแล้วก็ตาม
8. ผู้ที่มีทักษะแล้วสามารถเคลื่อนหัวตรวจอัลตราซาวด์ได้อย่างอิสระทุกทิศทางและสามารถแทงเข็มในทิศทางที่เหมาะสมได้ แต่ผู้ที่อยู่ระหว่างการฝึกอบรมควรจับหัวตรวจด้วยมือข้างที่ถนัดน้อยกว่า ปรับภาพจนได้ตำแหน่งที่เหมาะสมแล้ว ใช้มือข้างถนัด (มือขวา) จับและแทงเข็มผ่านลงไปในแนวเดียวกับหัวตรวจ ขณะที่เริ่มแทงเข็มแนะนำให้ตำแหน่งภาพสายสะดือในจอภาพอยู่ค่อนไปทางด้านที่เข็มอยู่ ประมาณ 1 ใน 4 ของภาพ แทงเข็มจากจุดห่างจากขอบหัวตรวจออกไปประมาณ 1 ซม. แทงเฉียงเข้าหาสายสะดือ โดยทำมุมกับแนวราบประมาณ 70 องศา พยายามตรึงภาพสายสะดือให้นิ่งแล้วขยับปลายเข็มเข้าหาสายสะดือ ซึ่งถ้าในตอนแรกปลายเข็มอาจยังไม่เห็นในจอภาพให้กลับไปหาปลายเข็มให้ชัดก่อน แล้วขยับปลายเข็มที่เห็นด้วยอัลตราซาวด์ให้เลื่อนมาให้ใกล้สายสะดือ
9. ควรแทงขณะที่ภาพสายสะดือในจอภาพอัลตราซาวด์ทอดตามแนวยาวหรือตัดขวาง สามารถทำได้ทั้งสองแบบ แต่ภาพตัดขวางจะดีกว่า เนื่องจากสามารถแทงเข็มกลางลำสายสะดือได้ง่ายกว่า ทำให้หลุดหรือแฉลบออกด้านข้างน้อยกว่า คือเราสามารถควบคุมทิศทางการแทงได้ดีกว่า
10. ก่อนจะแทงเข็มจริง ควรนำปลายเข็มไปแตะสายสะดือเบา ๆ ทดสอบทิศทางให้เหมาะสม คือให้ตำแหน่งเข้ากลางลำเส้นเลือดที่จะแทง เมื่อเห็นว่าเหมาะสมแล้วจึงแทงด้วยแรงที่พอเหมาะ เมื่อ

แทงเสร็จแล้วและคาดว่าปลายเข็มอยู่ในตำแหน่งที่ต้องการ ให้ผู้ช่วยถือหัวตรวจและคงภาพบนจอไว้ให้เห็นตำแหน่งที่เจาะ ตัวผู้เจาะเปลี่ยนมาใช้มือทั้งสองข้าง เตรียมทำการดูดเลือดด้วยกระบอกฉีดยาที่เตรียมไว้หลังจากดึง stylet ออกแล้ว

11. ในการดูดเลือด ให้ถอด stylet ออก หากมีเลือดตามขึ้นมาก็แสดงว่าปลายเข็มเข้าอยู่ในเส้นเลือดแล้ว สามารถดูดเลือดด้วยกระบอกฉีดยาส่งตรวจได้เลย ถ้าไม่มีเลือดตามมาให้เอากระบอกฉีดยาที่ใช้ทดสอบสวมแล้วลองดูด พร้อมกับอาจหมุนหรือดึงถอยเข็มเบา ๆ เพื่อปรับให้ปลายเข็มอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม ถ้าแทงเข็มลึกไปหรือทะลุไปยังอีกด้านหนึ่งของสายสะดือก็ค่อย ๆ ถอนขึ้นมาอย่างช้า ๆ นุ่มนวล และมั่นคง จนได้เลือดแล้วจึงเปลี่ยนกระบอกฉีดยาเพื่อดูดเลือดจริงส่งตรวจ ปริมาณเลือดที่ดูดขึ้นกับข้อบ่งชี้ โดยทั่วไปใช้ประมาณ 1 มล. (สำหรับการตรวจโครโมโซมหรือดูชนิดของฮีโมโกลบิน) ไม่ควรดูดเร็วเกินไปหรือช้าเกินไป เพราะถ้าดูดเร็วหรือแรงเกินไปจะทำให้เส้นเลือดแฟบและอาจดูดไม่ได้เลือด ถ้าดูดช้าเกินไปอาจทำให้เลือดแข็งตัวอุดในเข็มได้ เทคนิคในการดูดมีหลายวิธี แต่ขอแนะนำให้ใช้มือซ้าย (ถนัดน้อย) จับตรึงเข็มไว้ไม่ให้ขยับเขยื้อน โดยประสบการณ์ผู้เขียนใช้สันมือด้านนิ้วก้อยของมือข้างที่ตรึงเข็มอยู่เป็นตัวช่วยตรึงไม่ให้เข็มขยับขึ้นหรือแทงลึกลงไปอีกจะช่วยให้ความสำเร็จในการเจาะมีมากยิ่งขึ้น พร้อมกันนั้นใช้มือขวา (มือที่ถนัดกว่า) ดูด โดยให้ผู้ช่วยควบคุมภาพผ่านการตรวจอัลตราซาวด์ให้
12. เมื่อดูดเลือดเสร็จแล้วให้ใส่ stylet กลับให้เข้าที่แล้วดึงเข็มออกจากหน้าท้อง สำหรับเลือดที่ได้ โดยทั่วไปแล้วถ้าเจาะจาก free loop และเห็นปลายเข็มอยู่ในสายสะดือชัดเจน ก็ไม่จำเป็นต้องทดสอบเลือดว่าเป็นของมารดาหรือของทารกในครรภ์ แต่ถ้าไม่แน่ใจ (โดยเฉพาะรายที่สายสะดือใกล้รก หรือเจาะใกล้ตำแหน่งสายสะดือเกาะรก) ควรทดสอบโดย Kleihauer-Betke test หรือตรวจวัดค่า MCV ซึ่งสามารถบอกได้ว่าเป็นเลือดแม่หรือทารกในครรภ์ได้ดี เป็นต้น
13. หลังเจาะแล้วให้ตรวจอัลตราซาวด์ซ้ำ ตรวจสอบการมีเลือดออกจากตำแหน่งที่เจาะ การเต้นของหัวใจทารก ซึ่งควรบันทึกไว้ด้วยว่ามีเลือดออกจากตำแหน่งที่เจาะหรือไม่ หัวใจเต้นช้าหรือไม่ เป็นเวลานานเท่าใด มีก้อนเลือดออกในสายสะดือหรือไม่
14. ภายหลังการทำหัตถการให้มารดานอนพักสักระยะหนึ่ง (ประมาณครึ่งชั่วโมง) เพื่อเฝ้าสังเกตอาการหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ ถ้าปกติดีก็ให้กลับบ้านได้ แนะนำให้พักผ่อน โดยไม่ทำงานหนักในวันนั้น และเฝ้าสังเกตอาการผิดปกติเช่น การหดรัดตัวของมดลูกมากผิดปกติ มีเลือดออกทางช่องคลอดหรือมีน้ำคร่ำรั่วเป็นต้น และนัดฟังผลการตรวจ

อัตราการทำสำเร็จ

สำหรับผู้ที่มีประสบการณ์มากแล้วโดยทั่วไปจะเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ได้สำเร็จภายในเวลาไม่เกิน 5-10 นาที ประสบความสำเร็จในการเจาะครั้งแรกร้อยละ97[9]

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากหัตถการ cordocentesis

1) **อัตราการสูญเสียทารก** ประมาณร้อยละ 1.4[11] อัตราการแท้งโดยรวมประมาณร้อยละ 3.2 (รวม background risk) ส่วนใหญ่จะเกิดภายในสองสัปดาห์หลังการเจาะ แต่อาจมีผลภายหลังได้ เช่น การมีก้อนเลือดอุดตันบางส่วนในสายสะดือ อาจมีผลให้ออกซิเจนผ่านไปยังทารกไม่พอ ซึ่งมีผลให้ทารกเสียชีวิตในระยะหลังเป็นต้น อัตราการตายหรือแท้งนี้จะสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่ทำการเจาะ เช่นการเจาะขณะอายุครรภ์น้อย (เช่น ก่อน 16 สัปดาห์ เป็นต้น)[12] รายที่เจาะยากและใช้เวลาในการเจาะนาน รายที่ต้องทำซ้ำเนื่องจากการเจาะครั้งแรกไม่สำเร็จ และทักษะของผู้ทำหัตถการ จากประสบการณ์ 2000 หัตถการในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่ามีการแท้งสูงในการทำ 50 รายแรกของประสบการณ์ (learning curve) สำหรับครรภ์แฝดอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นไปกว่าครรภ์เดี่ยว[13] แต่ข้อมูลการศึกษายังน้อย

2) **เลือดออกและก้อนเลือดคั่ง :** เกิดได้บ่อย แต่จะหยุดได้เอง ส่วนใหญ่เลือดจะออกอยู่ไม่ถึงหนึ่งนาที มีน้อยกว่าร้อยละ 10 ที่เลือดออกนานเกิน 1 นาที โดยทั่วไปแล้ว Wharton's jelly ที่สายสะดือซึ่งมีความยืดหยุ่นสูงจะช่วยปิดรอยแทงของเข็มได้อย่างดี แต่เลือดอาจออกนานได้ในรายที่ทารกมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด เช่น ฮีโมฟิลเลีย เป็นต้น การมีเลือดออกนานสัมพันธ์กับการตายหรือแท้งเพิ่มขึ้นด้วย บางรายมีก้อนเลือดคั่งเกิดขึ้นที่สายสะดือก่อให้เกิดการขัดขวางการไหลเวียนเลือดในสายสะดือได้ มีรายงานเลือดทารกออกมากจนต้องให้เลือดโดยผ่านทางหัวใจเพื่อช่วยเหลืออย่างรีบด่วน[14]
3) **หัวใจทารกเต้นช้า :** พบได้ประมาณร้อยละ 4-10 อาจสัมพันธ์กับการเจาะเส้นเลือดแดงซึ่งทำให้มีการหดเกร็งและลดการไหลเวียนเลือดได้ ส่วนใหญ่จะหายได้เองในช่วงสั้น ๆ แต่การเป็นอยู่นานจะสัมพันธ์กับการตายของทารก และการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ได้อย่างมีนัยสำคัญ
4) **ถุงน้ำคร่ำแตก และการติดเชื้อ (chorioamnionitis)** พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1
5) **การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด :** ข้อมูลเดิมพบว่าการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ถ้าหากเลยระยะ 7 วันหลังทำหัตถการไปแล้ว พบว่าอัตรานี้ไม่แตกต่างจากครรภ์ทั่วไป แต่จากการศึกษาล่าสุดโดยเปรียบเทียบในจำนวนการเจาะที่มากขึ้นพบข้อมูลว่าการเจาะเลือดสายสะดือในไตรมาสที่สอง เพิ่มอุบัติการณ์ของการคลอดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี relative risk (RR) เท่ากับ 1.7 (ร้อยละ 12.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7.4 ในกลุ่มควบคุม, 95% confidence interval (CI) 1.5-1.9)[15] ในการศึกษาเดียวกันนี้ยังพบอีกว่าการเจาะเลือดจากสายสะดือในไตรมาสที่สองยังเพิ่มอุบัติการณ์ของทารกน้ำหนักตัวแรกคลอดที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับทารกที่คลอดในอายุครรภ์เดียวกัน (RR 1.5, ร้อยละ 6.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 4.6 ในกลุ่มควบคุม, 95% CI 1.3-1.8) รวมทั้งเพิ่มอุบัติการณ์ของการสูญเสียทารกในครรภ์ (RR 1.9, ร้อยละ 1.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.0 ในกลุ่มควบคุม, 95% CI 1.3-1.8)
6) **รกลอกตัวก่อนกำหนด :** พบได้น้อยมาก เชื่อว่าจะเกิดได้โดยทฤษฎี โดยเฉพาะในรายที่ต้องเจาะผ่านรก
7) **เลือดของทารกในครรภ์เข้าสู่กระแสเลือดมารดา**[16;17] : อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะในรายที่ต้องเจาะผ่านรก หรือการเจาะยาก ใช้เวลานาน โดยทั่วไปแนะนำให้ฉีด Rh immunoglobulin เพื่อป้องกัน isoimmunization ในรายที่มารดาเป็น Rh negative ปัญหานี้พบได้บ่อยขึ้นในรายที่มีการแทงผ่านรก หรือเลือกตำแหน่งสายสะดือเกาะใกล้รก พบน้อยในการเลือกเจาะที่ตำแหน่ง free loop[17]

ข้อแนะนำสำหรับผู้เริ่มต้นฝึกหัตถการนี้

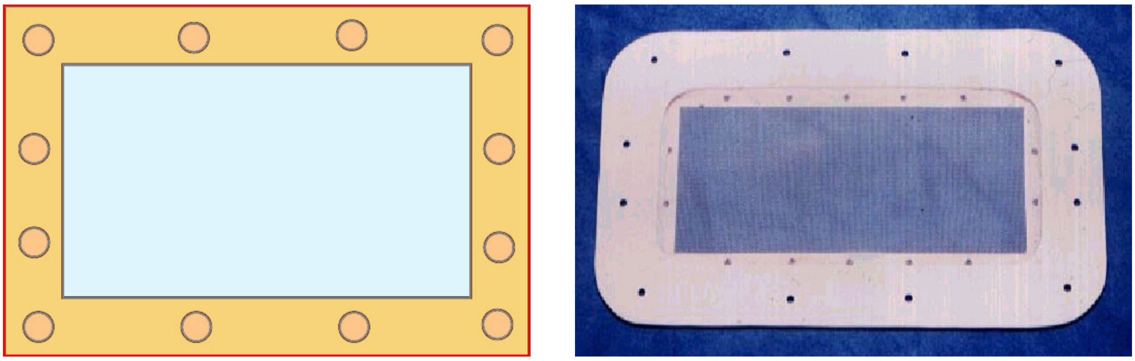
1) เริ่มต้นฝึกกับหุ่นจำลองที่ออกแบบมาโดยเฉพาะก่อน ส่วนนี้นับว่ามีส่วนสำคัญมาก เนื่องจากอัตราการแท้ง หรือภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งการใช้เวลาในการเจาะนาน จะอยู่ในช่วง learning curve คือประมาณ 50 รายแรกของการเจาะ ดังนั้น 50-100 ครั้งแรกของการเจาะควรอยู่กับการฝึกหุ่น หรือลองผิดลองถูกก็ไม่มีผลเสียต่อมารดาและทารก ฝึกจนกระทั่งมีทักษะในการควบคุมเข็มและภาพอัลตราซาวด์ได้ดี[18]
2) ต้องได้รับการประเมินจากผู้มีประสบการณ์สูงว่ามีทักษะในการควบคุมเข็มและภาพ น้ำหนักและทิศทางในการแทงเข็ม ได้ดีแล้ว จึงเริ่มต้นประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย
3) ฝึกควบคุมภาพและเข็มจากหัตถการที่ invasive น้อยกว่า คือการเจาะน้ำคร่ำก่อนจนชำนาญจึงเริ่มทำการเจาะเลือดจากสายสะดือ
4) ฝึกตรวจกับรายที่ทารกพิการรุนแรงที่ไม่อาจมีชีวิตรอดได้ (เช่น hydrops fetalis) โดยต้องได้รับคำยินยอมจากผู้ป่วย
5) เมื่อฝึกกับผู้ป่วยจริง ควรเริ่มต้นด้วยการเป็นผู้ช่วยในการทำหัตถการก่อน เช่น 5-10 รายเป็นต้น
6) การเริ่มต้นทำหัตถการจริงกับผู้ป่วย ควรอยู่ภายใต้การควบคุมโดยผู้มีประสบการณ์สูง ซึ่งเข้ามาทำหน้าที่เป็นผู้ช่วย
7) การเริ่มต้นทำหัตถการจริงกับผู้ป่วย ควรเลือกรายที่คาดว่าจะเจาะไม่ยาก เช่น ขนาดสายสะดือโตพอ หรืออายุครรภ์มากพอ เห็นสายสะดือได้ชัดเจนจากภาพอัลตราซาวด์ ทิศทางการเจาะไม่ผ่านรก สายสะดืออยู่ในตำแหน่งไม่ลึกเกินไป

8) การเริ่มต้นทำหัตถการจริงกับผู้ป่วย ควรจำกัดเวลา และเปลี่ยนให้ผู้มีประสบการณ์สูงทำแทน หากใช้เวลาทำนานเกิน 20 นาทีแล้วยังไม่สำเร็จ เพื่อลดความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยทั้งมารดาและทารกในครรภ์
9) ในการประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยจริงจะต้องให้คำปรึกษาแนะนำอย่างถูกหลักวิธี
10) เมื่อประสบปัญหาในการทำ เช่น เลือดออกมาก หัวใจเต้นช้า ภาพอัลตราซาวด์ไม่ชัดเจน ทารกเปลี่ยนท่า ควรยุติการทำ โดยเปลี่ยนให้ผู้มีประสบการณ์สูงกว่าทำแทน หรือนัดมาทำใหม่
11) การฝึกฝนอย่างต่อเนื่องกับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้เหมาะสม มีความจำเป็นสำหรับการเพิ่มพูนทักษะเพื่อประโยชน์แก่ผู้ป่วยรายต่อไป

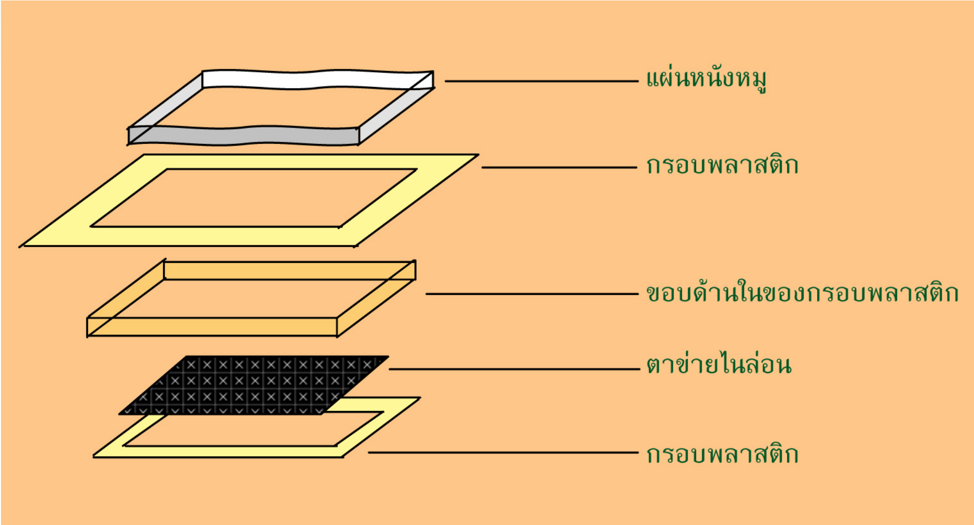
Cordocentesis Model (รูปที่ 7-8)

ทีมงานของผู้เขียน (หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่) ได้ประดิษฐ์แบบฝึกจำลองการเจาะเลือดสายสะดือทารกขึ้น สำหรับให้สูติแพทย์ที่เข้ารับการฝึกอบรมเจาะสายสะดือทารกในช่วงเวลา 3 สัปดาห์ได้ใช้ฝึกและพัฒนาทักษะก่อนที่จะทำหัตถการจริง การฝึกอบรมดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของโครงการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงระดับชาติ ให้สอดคล้องกับแผนพัฒนาการสาธารณสุข การออกแบบการฝึกจากแบบจำลองนี้ได้พัฒนารูปแบบมาจากแบบฝึกจำลองเดิมที่เคยมีผู้เสนอไว้ก่อนหน้านี้[19] โดยได้แก้ไขปรับปรุงในหลายส่วนและมุ่งเน้นถึงความสะดวกในการเลือกใช้วัสดุและอุปกรณ์ที่หาได้ง่ายและมีราคาถูกแต่มีประสิทธิภาพดี ให้ความรู้สึกใกล้เคียงกับสภาวการณ์จริงมากที่สุด ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ฝึกได้เกิดทักษะที่ถูกต้องและความมั่นใจจนสามารถปฏิบัติได้ด้วยตนเอง แต่เนื่องจากเทคนิคในการเจาะเลือดสายสะดือทารกมีหลายวิธี แบบฝึกจำลองนี้ถูกออกแบบขึ้นโดยเน้นการเจาะด้วยเทคนิคแบบมือเปล่า (free hand technique) ในตำแหน่งที่สายสะดือลอย (free floating loop) ซึ่งเป็นวิธีที่ทางหน่วย ฯ ยึดถือปฏิบัติอยู่เป็นประจำ ไม่ใช่ตำแหน่งที่สายสะดือเกาะรกหรือเข้าสู่ตัวทารก (cord insertion) แม้ว่าวิธีนี้จะยากกว่าการเจาะตรงตำแหน่ง cord insertion แต่มีข้อดีคือช่วยลดปัญหาเรื่องการปนเปื้อนจากเลือดมารดาหรือได้เลือดมารดา นอกจากนี้ยังสามารถเจาะได้ไม่ยากในกรณีที่รกเกาะทางด้านหลัง

การฝึกการเจาะเลือดสายสะดือในขั้นต้นควรฝึกเจาะกับหุ่นจำลอง (model) ซึ่งเป็นวิธีการเพิ่มทักษะการควบคุมทิศทางและน้ำหนักในการแทงเข็มโดยใช้อัลตราซาวด์ชี้นำ หุ่นจำลองที่ใช้ฝึกอาจทำจากตู้ปลาใส่น้ำแทนโพรงมดลูก และใช้สายสะดือจริงแต่บรรจุด้วยยาแดง (mercurochrome) แขวนห้อยภายใน[18] ใช้แผ่นยางพาราและหนังหมูแทนผนังหน้าท้องมารดา



รูปที่ 7 ภาพวาดและภาพจริงของการพลาสติกครอบ model ซึ่งทำการเจาะรูวงกลมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.5 ซม. ที่กรอบพลาสติกจำนวน 12 รู



รูปที่ 8 ลำดับชั้นของการสร้าง cordocentesis model

การซ้อมกับหุ่นจำลองทำให้ผู้ฝึกมีความเชี่ยวชาญและลดความเสี่ยงต่อมารดาและทารกเมื่อทำการเจาะจริง learning curve ในการเจาะเลือดสายสะดือทารกสามารถทำได้กับหุ่นจำลอง[20] การฝึกอย่างเป็นระบบและใช้หุ่นจำลองจะลดเวลาในการเจาะให้ประสบผลสำเร็จลงได้อย่างมีนัยสำคัญ จากประสบการณ์อย่างกว้างขวางในการฝึกอมแพทย์ต่อยอดสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารกของภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่าการฝึกอบรมการเจาะเลือดสายสะดืออย่างเป็นระบบซึ่งประกอบด้วยหุ่นจำลองดังกล่าว (ฝึกเจาะให้ได้อย่างน้อย 300 ครั้ง) ฝึกเจาะน้ำคร่ำ ฝึกเข้าช่วยกับผู้มีประสบการณ์ เริ่มเจาะกับรายที่ทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ (lethal) และฝึกโดยมีผู้มีประสบการณ์สูงควบคุมอย่างจำกัดเวลา พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจทั้งในแง่ของอัตราการเจาะสำเร็จ เวลาที่ใช้ในการเจาะ อัตราการสูญเสียทารก[21]

วัสดุอุปกรณ์

1. ตู้กระจกใสขนาด 18 x 35 x 15 ซม. (กว้าง X ยาว X สูง) จำนวน 1 ตู้ ปกติใช้ตู้เลี้ยงปลาได้เลย
2. น้ำประปา (สำหรับเติมใส่ในตู้กระจก)
3. ยางพาราขนาด 18 x 35 ซม. (กว้าง X ยาว) จำนวน 2 แผ่น (สำหรับทำฝาครอบชนิดยางพารา)
4. แผ่นพลาสติกขนาดเท่ากรอบตะแกรง จำนวน 2 แผ่น (สำหรับทำกรอบตะแกรงครอบตู้กระจก)
5. ตาข่ายไนลอนขนาดเท่ากรอบตะแกรง จำนวน 1 แผ่น
6. หมูสามชั้นขนาดประมาณ 6 x 8 นิ้ว จำนวน 1 ชิ้น
7. สายสะดือทารกยาว 20 ซม. จำนวน 1 เส้น
8. Clamp หนีบจับสายสะดือ 2 อัน
9. เชือกผูกสายสะดือ จำนวน 2 เส้น
10. เชือกสำหรับเย็บตรึงหมูสามชั้นกับกรอบตะแกรง
11. Needle holder 1 อัน
12. Cutting needle 1 อัน
13. ยาแดงจำนวน 1 ขวด
14. เข็มฉีดยาเบอร์ 21 จำนวน 1 อัน
15. กระบอกฉีดยาขนาด 2 และ 5 มิลลิลิตร อย่างละ 1 อัน
16. เข็มเจาะไขสันหลังเบอร์ 22 ยาว 3.5 นิ้ว จำนวน 1 อัน
17. เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้องพร้อมหัวตรวจจำนวน 1 เครื่อง
18. ถุงพลาสติกสำหรับหุ้มหัวตรวจ จำนวน 1 ถุง
19. ผ้าก็อซ 1 ชิ้น
20. อัลตร้าซาวด์เจล จำนวน 1 ขวด
21. ถุงมือพลาสติก จำนวน 1 คู่

วิธีการ

ส่วนประกอบของแบบจำลองที่สำคัญมี 3 ส่วน ได้แก่

1. ตู้กระจกใสใส่น้ำจนเต็ม เปรียบเสมือนโพรงมดลูกที่มีน้ำคร่ำ
2. สายสะดือที่เติมสี (ยาแดง) เรียบร้อย เปรียบเสมือนสายสะดือที่ลอยอยู่ภายในโพรงมดลูก สำหรับฝึกเจาะ
3. ฝาครอบตะแกรงไนล่อน สำหรับวางหมูสามชั้น หรือแผ่นยางพารา เปรียบเสมือนผนังหน้าท้องและผนังมดลูก

การเตรียมตู้กระจก

1. เตรียมตู้กระจกใสดังรูป
2. นำแผ่นยางพาราขนาดพอดีกับพื้นตู้กระจก 1 แผ่น มาวางรองไว้ที่พื้นตู้เพื่อป้องกันคลื่นเสียงสะท้อน ซึ่งช่วยให้สัญญาณภาพที่ปรากฏบนจอชัดเจนขึ้น

การเตรียมสายสะดือสำหรับฝึกเจาะ

1. เตรียมสายสะดือสดหลังทารกคลอดจำนวน 1 เส้น ขนาดประมาณ 20 ซม. ควรเลือกสายสะดือที่มีเส้นเลือดครบทั้ง 3 เส้นและมีขนาดใหญ่ (เช่น สายสะดือจากทารกคลอดครบกำหนด) เส้นผ่าศูนย์กลางสายสะดือประมาณ 0.5-1 ซม. เพื่อง่ายต่อการฝึกเจาะโดยเฉพาะผู้เริ่มฝึกใหม่ ๆ สำหรับผู้ที่มีความชำนาญขึ้นแล้วสามารถเลือกใช้สายสะดือที่มีขนาดเล็กลง
2. ทำความสะอาดสายสะดือ โดยรีดเอาเลือดและก้อนเลือดที่ขังอยู่ภายในเส้นเลือดสายสะดือออกให้มากที่สุด
3. ใช้ clamp หนีบปลายสายสะดือไว้ 1 ข้าง ส่วนปลายอีกข้างหนึ่งใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 21 พร้อมกระบอกฉีดยาขนาด 2 มิลลิลิตรที่บรรจุยาแดงไว้เรียบร้อยแล้วฉีดเข้าไปในเส้นเลือดของสายสะดือ อาจจะเป็นเส้นเลือดแดงหรือเส้นเลือดดำก็ได้ ขณะฉีดยาแดงให้ใช้ clamp หนีบเข็มไว้เพื่อกันไม่ให้เลื่อนตำแหน่ง และควรฉีดปริมาณน้อย ๆ ต่อครั้ง ทำเช่นนี้จนกระทั่งยาแดงถูกบรรจุเข้าไปจนเต็มเส้นเลือด ซึ่งสังเกตได้จากการสายสะดือโป่งนูนออก ถ้าหากฉีดสีไม่เข้าให้ใช้นิ้วชี้และนิ้วกลางค่อย ๆ ไล่สีให้ไหลต่อไปได้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากมีก้อนเลือดอุดตันอยู่ แต่หากแก้ไขด้วยวิธีดังกล่าวแล้วไม่ดีขึ้น ควรเปลี่ยนไปฉีดเส้นเลือดใหม่แทน
4. ผูกปลายสายสะดือทั้ง 2 ข้างด้วยเชือกจนแน่น ให้เหลือปลายเชือกแต่ละข้างไว้ยาวประมาณ 10 ซม. สำหรับผูกแขวนกับตะขอ 2 ข้างของตู้กระจก

การเตรียมฝาครอบตะแกรงไนลอน

1. เตรียมกรอบพลาสติกที่จะใช้เป็นฝาครอบ โดยตัดแผ่นพลาสติกให้มีขนาดกว้างกว่าตู้กระจกเล็กน้อย จำนวน 1 แผ่น จากนั้นเจาะช่องสี่เหลี่ยมตรงกลางให้มีขนาดเล็กกว่าขอบตู้กระจกประมาณ 0.5 ซม.
2. เจาะรูวงกลมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.5 ซม. ที่กรอบพลาสติกจำนวน 12 รู ตามตำแหน่งดังรูป
3. เสริมขอบด้านในของกรอบให้มีความลึกประมาณ 2 ซม. ทั้ง 4 ด้าน โดยใช้แผ่นพลาสติกที่เหลืออยู่ให้มีขนาดพอดีกับกรอบพลาสติกด้านใน
4. เตรียมกรอบพลาสติกอีก 1 แผ่น ขนาดเท่ากับกรอบด้านในของกรอบพลาสติกฝาครอบ และให้มีความกว้างของกรอบประมาณ 2 ซม.
5. นำตาข่ายไนล่อนมาเชื่อมติดกับกรอบพลาสติกที่เตรียมไว้ จากนั้นประกอบเข้ากับขอบด้านในที่เสริมขึ้น จนได้ฝาครอบที่มีตะแกรงไนล่อนอยู่ตรงกลาง

สำหรับผู้ที่เริ่มหัดฝึกเจาะให้นำแผ่นยางพาราวางลงไปบนตะแกรงไนล่อน ส่วนผู้ที่ฝึกจนชำนาญพอสมควรแล้วให้เปลี่ยนมาใช้หมูสามชั้นแทน แล้วเย็บให้ติดแน่นกับฝาครอบด้วยเชือกที่เตรียมไว้ หมูสามชั้นที่ใช้ไม่ควรมีความหนาเกิน 2 ซม. เพราะจะทำให้เห็นภาพคลื่นเสียงความถี่สูงได้ไม่ชัด

การประกอบแบบฝึกจำลองการเจาะเลือดสายสะดือ (รูปที่ 9)

1. นำสายสะดือที่เตรียมไว้เรียบร้อยแล้วผูกแขวนกับตะขอข้างตู้กระจกทั้ง 2 ข้าง โดยให้สายสะดือหย่อนเล็กน้อย คาดคะเนดูว่าเมื่อเติมน้ำจนเต็มตู้กระจก สายสะดือจะลอยขึ้นมาอยู่ในระดับที่ไม่ตื้นและไม่ลึกเกินความยาวของเข็มเจาะไขสันหลัง (ประมาณ 3.5 นิ้ว)

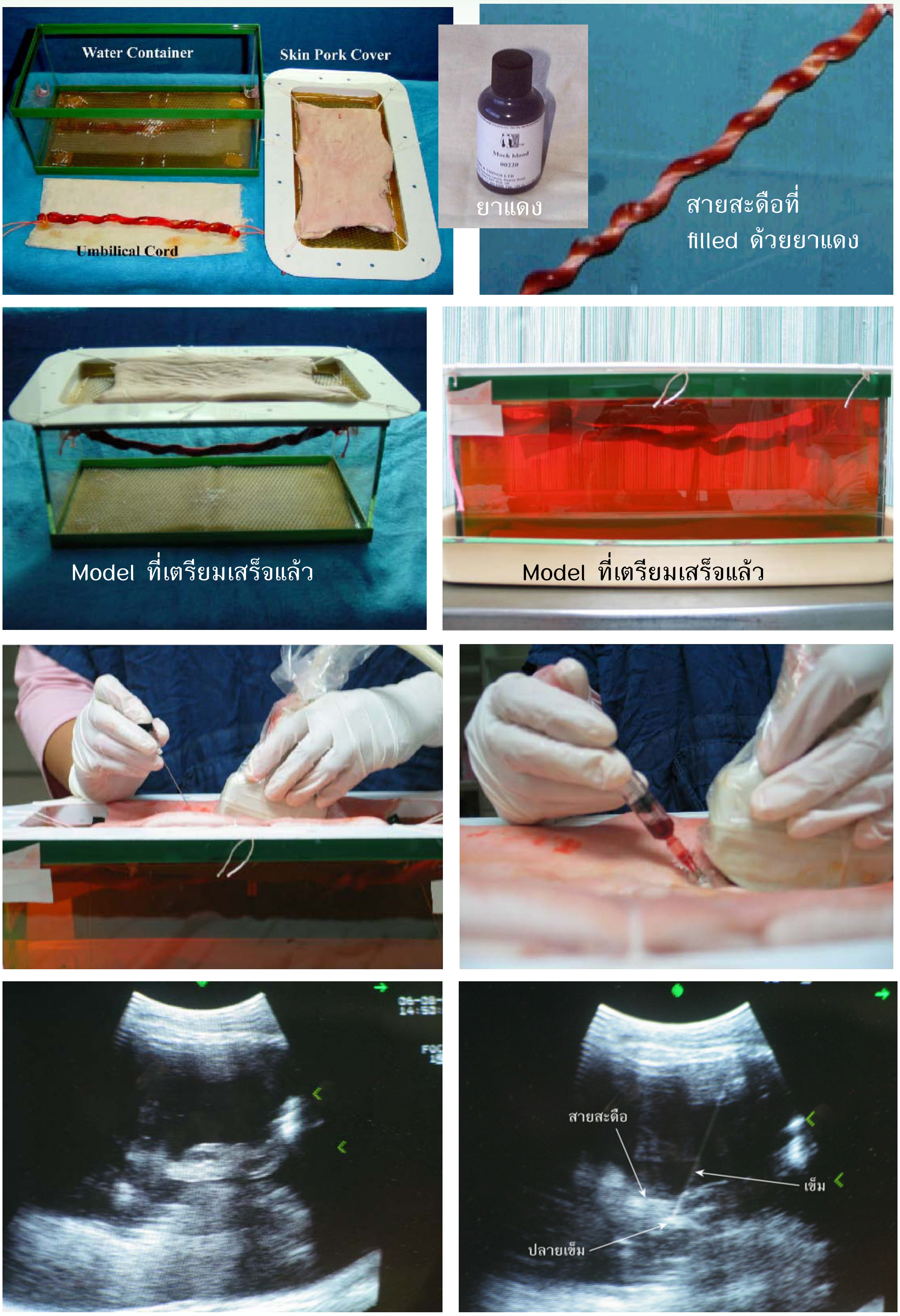
2. เติมน้ำเปล่าเกือบเต็มตู้
3. นำฝาครอบมาวางทับตู้กระจกให้ผิวน้ำในตู้สัมผัสพอดีกับแผ่นยางพาราหรือหมูสามชั้น

เทคนิคและวิธีการฝึกเจาะ

1. เริ่มฝึกเจาะโดยการหุ้มหัวตรวจด้วยถุงพลาสติกก่อน โดยใส่อัลตราซาวด์เจลระหว่างหัวตรวจและถุงพลาสติกเพื่อเป็นสื่อกลางนำคลื่นเสียง รัดหัวตรวจกับถุงพลาสติกให้แน่นด้วยผ้าก็อซ พยายามอย่าให้มีฟองอากาศและให้หัวตรวจแนบกับถุงพลาสติกมากที่สุด
2. ทาอัลตราซาวด์เจลลงบนฝาครอบแบบเจาะจำลองและตรวจหาตำแหน่งของสายสะดือทารกด้วยหัวตรวจอัลตราซาวด์จนได้สัญญาณภาพที่ชัดเจนที่สุด พยายามให้ตำแหน่งดังกล่าวอยู่ใกล้กับขอบหัวตรวจด้านที่จะเจาะ อาจจะเป็นภาพสายสะดือในแนวตัดขวางหรือแนวยาวก็ได้
3. ผู้ฝึกหัดพยายามใช้เข็มหัดเจาะและดูดเลือดจากสายสะดือทารก โดยอาศัยภาพจากคลื่นเสียงความถี่สูงจนชำนาญ ก่อนที่จะไปลองปฏิบัติจริงในสตรีตั้งครรภ์
4. ทิศทางในการแทงเข็มให้แทงไปตามระนาบคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound beam) จนกระทั่งถึงตำแหน่งของสายสะดือ โดยที่ แกนของเข็มเจาะจะทำมุมกับผนังหน้าท้องมารดาประมาณ 60 องศา
5. ทดสอบดูก่อนว่าปลายเข็มเจาะอยู่ในระนาบ (plane) เดียวกับสายสะดือหรือไม่ ทั้งนี้เพราะภาพที่ปรากฏบนจออาจทำให้เกิดความสับสน สามารถทำได้ง่าย ๆ โดยใช้ปลายเข็มดันที่ผิวสายสะดือเบา ๆ ถ้าสายสะดือเคลื่อนตามเข็มไป แสดงว่าปลายเข็มและสายสะดืออยู่ในระนาบเดียวกัน
6. การเจาะให้ผู้เจาะสะบัดข้อมืออย่างรวดเร็วในขณะที่ปลายเข็มยังติดอยู่กับสายสะดือ จากนั้นตรวจสอบดูว่าปลายเข็มติดอยู่ที่สายสะดือหรือไม่ด้วยการขยับเข็มขึ้นลงเล็กน้อย ถ้าสายสะดือเคลื่อนตามเข็มแสดงว่าแทงเข้าไปในสายสะดือแล้ว ขยับปลายเข็มจนอยู่ในเส้นเลือดสายสะดือพอดี
7. จากนั้นให้ผู้ช่วยช่วยจับหัวตรวจคลื่นเสียงไว้ ใช้มือข้างที่ไม่ถนัดยึดปลายเข็มเจาะให้คงที่ ถอด stylet ของเข็มเจาะออกแล้วลองดูดสี (ยาแดง) ด้วยกระบอกฉีดยาขนาด 3 มิลลิลิตร
8. ในกรณีที่ดูดไม่ได้สี (ยาแดง) หรือดูดได้น้ำแทน ผู้ฝึกสามารถมองผ่านตู้กระจกใสเพื่อสังเกตดูตำแหน่งของปลายเข็มและสายสะดือ ร่วมกับภาพที่ปรากฏบนจอเพื่อหาความสัมพันธ์กัน และฝึกการถอยเข็มและแทงใหม่ หรือปรับเปลี่ยนทิศทางการเจาะจนดูดได้สีของยาแดง การฝึกเช่นนี้จะทำให้เกิดความเคยชินและความสามารถในการบังคับทิศทางของเข็มไปยังตำแหน่งที่ต้องการได้ ตลอดจนสามารถจินตนาการภาพสองมิติบนจอภาพให้สัมพันธ์กับภาพสามมิติที่มองผ่านจากตู้กระจกใสได้ ซึ่งเป็นเทคนิคที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับการเจาะสายสะดือทารกในสถานการณ์จริง

ปัญหาที่เกิดขึ้นในการเจาะและวิธีการแก้ไข

1. สัญญาณภาพบนหน้าจออัลตราซาวด์ไม่ชัดเจน สาเหตุอาจเกิดจากปริมาณเจลที่หัวตรวจไม่เพียงพอ หรือคลื่นเสียงถูกรบกวนด้วยสันถุงพลาสติกที่คลุมหัวตรวจ การแก้ไขสามารถทำได้ด้วยการทาเจลที่หัวตรวจในปริมาณที่เหมาะสมก่อนที่จะใส่หัวตรวจลงในถุงพลาสติก ปรับตำแหน่งถุงพลาสติกใหม่ไม่ให้ตรงกับสันของปลายถุงพลาสติก เพิ่มปริมาณเจลปราศจากเชื้อที่ทาบริเวณหน้าท้องของสตรีตั้งครรภ์
2. แทงเข็มไม่เข้าสายสะดือแม้ว่าจะอยู่ในระนาบเดียวกันแล้ว สาเหตุอาจเกิดจากปลายเข็มไม่คม ควรเปลี่ยนเข็มใหม่ แต่ก่อนที่จะเปลี่ยนเข็มต้องมั่นใจว่าเข็มอยู่ในระนาบที่เหมาะสมแล้วจริงๆ มิฉะนั้นจะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงจากการเจาะซ้ำโดยไม่จำเป็น
3. แทงเข็มเข้าไปในสายสะดือแต่ดูดน้ำยาแดง (เลือด) ไม่ขึ้นเนื่องจากเป็นสุญญากาศ สาเหตุอาจเกิดจากตำแหน่งของปลายเข็มอยู่ใน wharton's jelly หรือปลายเข็มแตะชิดกับผนังเส้นเลือด แก้ไขโดยการเลื่อนปลายเข็มให้อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมจนอยู่ในเส้นเลือดสายสะดือ อาจใช้เทคนิคหมุนพร้อมกับขยับปลายเข็มไปทีละ 90 องศา นอกจากนี้สาเหตุอาจเกิดจากมีเนื้อเยื่อหรือก้อนเลือดอุดตันปลายเข็ม ซึ่งสามารถแก้ไขได้ในทำนองเดียวกัน หรือใส่ stylet เข้าไป หรืออาจจะจำเป็นต้องเปลี่ยนเข็มเจาะใหม่
4. แทงเข็มเข้าไปในสายสะดือแต่ดูดได้เป็นน้ำแทนที่



รูปที่ 9 ตัวอย่างการเตรียม cordocentesis model และการฝึกปฏิบัติ

จะเป็นสีแดง (ของยาแดง) สาเหตุเกิดจากแทงเข็มทะลุสายสะดือ สามารถแก้ไขโดยการหมุนพร้อมกับถอยปลายเข็มจนกระทั่งกลับเข้ามาอยู่ในเส้นเลือดสายสะดือ ในการถอยปลายเข็มให้ทำทีละน้อย และทดสอบด้วยการใช้กระบอกฉีดยาลองดูดดูว่ายังได้น้ำอยู่หรือไม่ ถ้าสีน้ำเริ่มเปลี่ยนเป็นสีแดงแสดงว่าปลายเข็มเข้ามาอยู่ในเส้นเลือดแล้ว ให้หยุดการถอยหรือหมุนเข็มและให้ดำเนินการดูดต่อจนได้สีแดงของน้ำยาแดง(ในตอนที่เจาะจากผู้ป่วยจริงก็จะได้เลือดนั่นเอง)

ข้อเด่นของแบบฝึกจำลอง

1. สามารถใช้ฝึกการเจาะสายสะดือที่ตำแหน่ง free loop ได้ดี อีกทั้งยังใช้ฝึกเจาะสายสะดือทั้งในแนว cross-section และ longitudinal-section
2. สามารถใช้ฝึกเจาะ amniocentesis ได้ด้วยเช่นกัน
3. สามารถพัฒนาเป็นแบบจำลองการเจาะสายสะดือชนิดที่รกเกาะทางด้านหน้า หรือ transabdominal chorionic villus sampling ได้ โดยนำรกที่มีขนาดพอดีกับตะแกรงวางคั่นไว้ระหว่างหมูสามชั้นกับตาข่ายไนล่อน
4. วัสดุอุปกรณ์ที่ใช้หาได้ไม่ยาก สะดวก สะอาด และช่วยขจัดปัญหาการเตรียมรกสดซึ่งมีความยุ่งยากกว่า นอกจากนี้การเตรียมสายสะดือในแบบจำลองที่นำเสนอยังหลีกเลี่ยงการสัมผัสเลือดโดยไม่จำเป็น ช่วยป้องกันและลดอัตราเสี่ยงจากการแพร่เชื้อทางเลือดโดยตรง นอกจากนี้เรายังสามารถเตรียมสายสะดือล่วงหน้าได้ โดยล้างทำความสะอาดและเก็บไว้ในตู้เย็น เมื่อต้องการใช้จึงค่อยนำมาเติมยาแดงภายหลังได้
5. เวลาที่ใช้ในการเตรียมแบบจำลองแต่ละครั้งไม่เกิน 30 นาที ซึ่งรวดเร็วและไม่ยุ่งยาก
6. ค่าใช้จ่ายสำหรับอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำแบบจำลองมีราคาถูก ประมาณ 500 บาท สามารถทำขึ้นใช้ได้เอง
7. ลดปัญหาเรื่องการฝึกหัดเจาะกับผู้ป่วยจริง ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะและปัญหาทางด้านจริยธรรม
8. เสริมสร้างความมั่นใจแก่แพทย์ผู้ฝึกก่อนไปปฏิบัติกับผู้ป่วยจริง

ข้อเสนอแนะ

จากการประเมินแบบสอบถามของสูติแพทย์ที่ได้ทดลองฝึกหัดกับแบบจำลองนี้ พบว่ามีข้อเสนอแนะบางประการ

1. ฝาครอบไม่มีความนูนเหมือนหน้าท้องสตรีตั้งครรภ์จริง แต่ก็มีความใกล้เคียงกับสภาพความเป็นจริง
2. ฝาครอบหมูสามชั้นจะมีกลิ่นคาว โดยเฉพาะถ้าหากใช้ต่อเนื่องเป็นเวลาหลายวัน แต่ถ้าหากเก็บรักษาไว้ในที่อุณหภูมิต่ำ ๆ สามารถใช้ได้นานประมาณ 2-3 วัน
3. ในสภาพจริงสายสะดืออาจจะไม่อยู่นิ่ง หรือมีการเคลื่อนไหวเนื่องจากทารกดิ้น
4. ในการฝึกควรเตรียมเข็มเจาะไว้หลายๆ อัน เพราะหากใช้หลายๆ ครั้งเข็มอาจทื่อทำให้เจาะไม่เข้า
5. ในกรณีที่เจาะสายสะดือได้สำเร็จหลายๆ ครั้ง อาจทำให้ปริมาณยาแดงในสายสะดือหมด หรือรั่วจากรอยเจาะเดิม ทำให้เมื่อเจาะครั้งต่อๆ มาดูดไม่ได้ยาแดงอีกแม้ว่าปลายเข็มจะอยู่ในเส้นเลือดสายสะดือแล้วก็ตาม

ปัจจัยที่มีผลต่อความยากในการเจาะเลือดสายสะดือทารกได้แก่ ความหนาหรือรอยผ่าตัดของผนังหน้าท้องมารดา ตำแหน่งรก ปริมาณน้ำคร่ำ การดิ้นของทารก ตำแหน่งของสายสะดือ ขนาดของสายสะดือ ดังนั้นเมื่อฝึกกับแบบฝึกจำลองนี้จนเกิดความชำนาญมากขึ้นในระดับหนึ่งแล้ว สามารถปรับแบบฝึกจำลองให้ใกล้เคียงกับสถานการณ์จริง เช่น นำรกสดที่ล้างทำความสะอาดแล้วมารองใต้แผ่นหนังหมูอีกชั้นหนึ่งเพื่อใช้ฝึกในกรณีที่รกอยู่ทางด้านหน้า สามารถปรับระดับความลึกของสายสะดือให้เพิ่มมากขึ้นเพื่อฝึกในกรณีที่ตำแหน่งสายสะดืออยู่ลึกหรือในภาวะที่มีน้ำคร่ำมาก การใช้สายสะดือของทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีขนาดเล็กกว่าในการฝึกหัดเจาะ หรืออาจผูกเชือกกับปลายสายสะดือข้างหนึ่งแล้วให้ผู้ช่วยดึงเชือกไปมาเพื่อฝึกในกรณีที่ทารกดิ้น การใช้ประโยชน์จากการฝึกแบบฝึกจำลองให้ใกล้เคียงกับสภาวการณ์จริงมากที่สุด ย่อมก่อให้เกิดความมั่นใจและความชำนาญแก่ผู้ทำหัตถการ ซึ่งจะช่วยลดระยะเวลาในการเจาะรวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นในการปฏิบัติจริง

ประสบการณ์การฝึกอบรมการเจาะเลือดสายสะดือทารก

จากประสบการณ์เบื้องต้นที่ได้ฝึกอบรมแบบฝึกจำลองนี้กับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารก[18] โดยการให้ฝึกเจาะกับแบบฝึกจำลองให้สำเร็จจำนวน 300 ครั้ง จึงอนุญาตให้ทำกับสตรีตั้งครรภ์จริง ๆ (ภายใต้การควบคุมของผู้เชี่ยวชาญ) ซึ่งจากรายงานแรกสุดพบว่าสามารถเจาะในสตรีตั้งครรภ์จริงสำเร็จทั้ง 50 ราย ภายใน 30 นาที พบว่าส่วนใหญ่ (ร้อยละ 92) ใช้เวลาไม่เกิน 10 นาที โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงใดๆ แม้จะมีเลือดออกที่ตำแหน่งที่เจาะราวร้อยละ 30 แต่ก็หยุดได้เองภายใน 2-3 นาที จากประสบการณ์เบื้องต้นนี้ จึงทำให้หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกวางแนวทางในการฝึกอบรมการเจาะเลือดสายสะดือทารกว่าต้องผ่านการฝึกกับแบบฝึกจำลองก่อนเสมอ

ต่อมาทีมงานของผู้เขียนได้ขยายการศึกษาเกี่ยวกับการฝึกอบรมเจาะเลือดสายสะดือโดยแบบฝึกจำลองให้กว้างขวางมากขึ้น โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการฝึกกับแบบฝึกจำลองก่อนฝึกปฏิบัติจริงกับผู้ป่วย[20] ในการศึกษานี้ได้ให้แพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกจำนวน 5 คน (ที่ไม่เคยมีประสบการณ์มาก่อน) ฝึกปฏิบัติกับแบบฝึกจำลองให้ได้สำเร็จจำนวน 300 ครั้ง แล้วปฏิบัติจริงกับผู้ป่วย แล้วนำผลการฝึกปฏิบัติจริงจำนวน 50 ครั้งแรกของการปฏิบัติของแต่ละคนมาวิเคราะห์ เปรียบเทียบกับการเจาะ 50 ครั้งแรกของผู้เริ่มปฏิบัติจริงโดยไม่ผ่านการฝึกกับแบบฝึกจำลองมาก่อน (ในสมัยยุคต้นของการเจาะเลือดสายสะดือ) มาเป็นกลุ่มควบคุม (historical control) พบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการเจาะได้สำเร็จในกลุ่มที่ฝึกกับแบบฝึกจำลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (6.4 vs 13.2 นาที) และอัตราการเจาะสำเร็จก็สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (98.8 vs 94.8%) บ่งชี้ว่าการฝึกกับแบบฝึกจำลองช่วยให้ learning curve ของประสบการณ์อยู่กับแบบฝึกจำลองแทนที่จะอยู่กับผู้ป่วย และเมื่อเริ่มต้นเจาะกับผู้ป่วยจริงจะมีความเชี่ยวชาญในระดับดี และเพิ่มความปลอดภัยแก่มารดาและทารกในครรภ์

เนื่องจากการเจาะเลือดสายสะดือเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกโดยเฉพาะในมือของผู้มีประสบการณ์น้อย การฝึกอบรมจำเป็นต้องทำเป็นระบบพร้อมกับฝึกปฏิบัติด้วยแบบฝึกจำลอง ทีมงานของผู้เขียนได้ทำการวิเคราะห์ผลการฝึกอบรมอย่างเป็นระบบของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดเวชศาสตร์มารดาและทารกจำนวน 5 คน (หลักสูตรอบรม 2 ปี)[21] พบว่าในช่วงของการฝึกอบรม 2 ปี แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหลังฝึกปฏิบัติกับแบบฝึกจำลองจนสมบูรณ์แล้วได้ทำ cordocentesis ขณะกึ่งการตั้งครรภ์กับมารดาครรภ์เดี่ยว ภายใต้การควบคุมของผู้เชี่ยวชาญจำนวน 1116 ราย (เฉลี่ย 223 รายต่อคน พิสัย 185-259) เมื่อตัดรายที่มีทารกผิดปกติจำนวน 184 รายออกแล้วทำการวิเคราะห์ 932 รายที่เหลือ พบว่าอัตราประสบความสำเร็จในการเจาะสูงถึงร้อยละ 98.1-100 อัตราการสูญเสียทารกทั้งหมดร้อยละ 1.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการสูญเสียตามธรรมชาติ (background risk) เวลาเจาะสำเร็จเฉลี่ย 4.4 ± 4.7 นาที การศึกษานี้ได้บ่งชี้ว่าการฝึกอบรมอย่างเป็นระบบมีผลให้การทำ cordocentesis ประสบความสำเร็จสูงมาก และสนับสนุนว่าการฝึกปฏิบัติกับผู้ป่วยโดยตรงโดยไม่ฝึกกับแบบฝึกจำลองมาก่อนอาจไม่ถูกต้องในเชิงจริยธรรมอีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1) Wanapirak C, Tongsong T, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sekararithi R, Tuggapichitti A. Prenatal strategies for reducing severe thalassemia in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(3):239-44.
2) Senat MV, Fischer C, Ville Y. Funipuncture for fetocide in late termination of pregnancy. Prenat Diagn 2002;22(5):354-6.
3) Donner C, Rypens F, Paquet V, Cohen E, Delneste D, van RN, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. Fetal Diagn Ther 1995;10(3):192-9.
4) Donner C, Simon P, Karioun A, Avni F, Rodesch F. Experience of a single team of operators in 891 diagnostic funipunctures. Obstet Gynecol 1994;84(5):827-31.
5) Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. Fetal Diagn Ther 1996;11(3):169-75.

6) Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1985;153(6):655-60.

7) Boulot P, Deschamps F, Lefort G, Sarda P, Mares P, Hedon B, et al. Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: technical aspects of 322 cases. Prenat Diagn 1990;10(2):93-100.

8) Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. Br J Obstet Gynaecol 1991;98(9):892-7.

9) Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1,320 cases. Prenat Diagn 2000;20(3):224-8.

10) Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. Int J Gynaecol Obstet 2006;93(1):13-7.

11) Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. Am J Obstet Gynecol 2001;184(4):719-23.

12) Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Lauricella S, Bertolino O, Maggio A. The risks of early cordocentesis (12-21 weeks): analysis of 500 procedures. Prenat Diagn 1990;10(7):425-8.

13) Antsaklis A, Daskalakis G, Souka AP, Kavalakis Y, Michalas S. Fetal blood sampling in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22(4):377-9.

14) Sarno AP, Jr., Feinstein SJ, Bell JG, Parikh R, Papazian K. Emergent fetal intracardiac transfusion for thrombocytopenia and acute hypovolemia due to cordocentesis-associated hemorrhage in parvovirus-induced hydrops. Fetal Diagn Ther 2007;22(2):124-7.

15) Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirirchotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Trisrisilp K. Second trimester cordocentesis and the risk of small for gestational age and preterm birth. Obstet Gynecol 2014;124(5):919-25.

16) Rujiwetpongstorn J, Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Feto-maternal hemorrhage after cordocentesis at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2005;88(2):145-9.

17) Sikovanyecz J, Horvath E, Sallay E, Gellen J, Pal A, Szabo J. Fetomaternal transfusion and pregnancy outcome after cordocentesis. Fetal Diagn Ther 2001;16(2):83-9.

18) Tongprasert F, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Experience of the first 50 cases of cordocentesis after training with model. J Med Assoc Thai 2005;88(6):728-33.

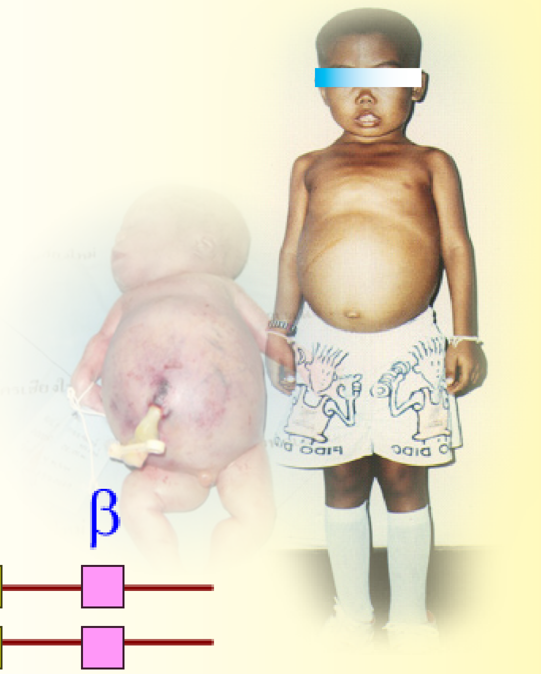
19) Tannirandorn Y, Phaosawasdi S. Instructional model for cordocentesis. Chula Med J 1992;36:557-61.

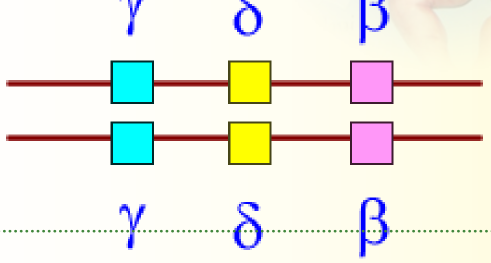
20) Tongprasert F, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongsong T. Training in cordocentesis: the first 50 case experience with and without a cordocentesis training model. Prenat Diagn 2010;30(5):467-70.

21) Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Phadungkiatwattana P, Pranpanus S, Tongsong T. Midpregnancy cordocentesis training of maternal-fetal medicine fellows. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36(1):65-8.

บทที่ 8

โรคฮีโมโกลบินบาร์ท





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- บทนำ 115
- สาเหตุของภาวะทารกบวมน้ำ 116
- พยาธิสรีรวิทยาของทารกบวมน้ำ 118
- พยาธิสรีรวิทยาของทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท 119
- สรุปการเปลี่ยนแปลงของโรคเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น 120
- ลักษณะทางคลินิก 121
- การวินิจฉัย 121
- ลักษณะทางอัลตราซาวด์ระยะก่อนบวมน้ำ 122
- ลักษณะทางอัลตราซาวด์ระยะบวมน้ำแล้ว 129
- เทคนิคในการตรวจวัดที่สำคัญ 138
- การตรวจวัดขนาดหัวใจ 138
- การวัดความหนาของรก 142
- การวัดความยาวตับ (Liver length) 144
- การวัดเส้นรอบวงม้าม (Splenic Circum-ference) 144
- การศึกษาอัลตราซาวด์ดอพเลอร์ในการทำนายทารกบวมน้ำ 145
- Middle Cerebral Artery - PeakSystolic Velocity (MCA-PSV) 145
- Splenic artery - Peak SystolicVelocity (SpA-PSV) 148
- การทำงานของหัวใจทารกในโรคฮีโมโกลบินบาร์ท 149
- การตรวจอัลตราซาวด์ติดตามในรายที่มีความเสี่ยง 157
- การพยากรณ์โรคและรักษา 159
- การรักษาทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทตั้งแต่อยู่ในครรภ์ 159
- การตอบสนองต่อภาวะซีดของทารกในครรภ์ 159

บทนำ

ทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ท (Hemoglobin Bart's Disease) หรือ homozygous alpha-thalssemia-1 เป็นความผิดปกติโดยกำเนิดของเม็ดเลือดแดง นับเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดที่รุนแรงสุด ซึ่งโดยทั่วไปไม่สามารถเลี้ยงรอดได้ เกิดจากมิวเตชั่นของยีนซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 มีการขาดหายไปของยีนที่ควบคุมการสร้าง α-globin ทั้งหมด คือทั้ง 4 ตำแหน่ง (ข้างละ 2 ตำแหน่ง) ทำให้ร่างกายขาด α-globin chain และทำให้สร้าง Hb A และ Hb F ไม่ได้ ทำให้โกลบินสายอื่นที่ทารกสร้างได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งสายแกมมาถูกสร้างออกมามาก และจับกันเป็นฮีโมโกลบินบาร์ท (Hb Bart's) ซึ่งเกิดจากสายแกมมา 4 สาย (γ4) ซึ่งเม็ดเลือดจะนำพาออกซิเจนได้ไม่ดี และถูกทำลายเร็ว มีผลทำให้ซีดได้มาก[1] ซึ่งความผิดปกติของ α--globin gene ชนิดที่พบบ่อยที่สุดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้คือ Southeast -Asia deletion (--SEA)[2-4]) ซึ่งยีน α-thalassemia-1 (ยาว 20.5 kb) จะมีการขาดหายทั้งสองตำแหน่งของโครโมโซมข้างเดียวกัน ในภาวะ homozygous จะสร้าง α-globin chain ไม่ได้เลย ทำให้ทารกซีดมาก และเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน เนื่องจากฮีโมโกลบินบาร์ทนำพาออกซิเจนได้ไม่ดี ซึ่งจะส่งผลต่อเนื่องให้เกิดภาวะบวมน้ำ (รูปที่ 1) พาหะของยีนนี้พบได้บ่อยมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคเหนือของประเทศไทย ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่มีความชุกของพาหะ alpha-thalassemia-1 ในสตรีตั้งครรภ์อย่างน้อยร้อยละ 6.6[4] ภาวะนี้เป็นสาเหตุของภาวะทารกบวมน้ำที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือกว่าร้อยละ 80 ของทารกบวมน้ำทั้งหมด[5] จากประสบการณ์ของผู้เขียนที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบมีภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทประมาณ 25 รายต่อการคลอด 6,000-7,000 รายต่อปี

ทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis) คือภาวะที่มีสารน้ำสะสมขึ้นอย่างผิดปกติในเนื้อเยื่อและช่องว่างของร่างกายทารกในครรภ์ ซึ่งกำหนดว่าจะต้องมีน้ำขังในช่องว่างต่าง ๆ อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ได้แก่ มีน้ำในช่องท้อง ช่องปอด ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หรือผิวหนังบวม (มากกว่า 5 มม.)[6]

ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีภาวะซีดตามมาด้วยภาวะบวมน้ำ ซึ่งมักจะเกิดชัดเจนหลังกึ่งการตั้งครรภ์ และจบลงด้วยภาวะตายคลอด (stillbirth) นอกจากเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเปล่าคือไม่ได้เลี้ยงแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อสุขภาพมารดา ซึ่งถ้าไม่ยุติการตั้งครรภ์ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย อาจมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงตามมาได้มาก ซึ่งที่สำคัญ คือ

1) ภาวะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ (pregnancy-induced hypertension หรือ preeclampsia) ชนิด mirror syndrome ซึ่งมักจะเกิดเร็ว (early-onset) และรุนแรงกว่าครรภ์ทั่วไป มักจะเป็นตั้งแต่ปลายไตรมาสที่สองและต้นไตรมาสที่สาม บางรายเป็นเร็วตั้งแต่กึ่งการตั้งครรภ์

2) การคลอดติดขัด เนื่องจากทารกตัวโตจากการบวมน้ำ และบางรายอาจจำเป็นต้องผ่าตัดทำคลอดโดยไม่ได้เลี้ยง

3) เพิ่มความเสี่ยงต่อการตกเลือดหลังคลอด และเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เนื่องจากรกมีขนาดใหญ่มาก *และ*

4) ผลเสียต่อสุขภาพจิตของมารดาและครอบครัว (psychic trauma) เนื่องจากเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเปล่า จากการอุ้มท้องอยู่เป็นเวลานาน และยังก่อให้เกิดความวิตกกังวลหวาดกลัวต่อการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป ซึ่งคู่สมรสที่มีประสบการณ์ของการคลอดบุตรบวมน้ำจากโรคนี้จะมีความกังวลสูงในทุกการตั้งครรภ์ต่อมา

รูปที่ 1 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท คลอดไตรมาสที่สาม (ไม่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด)

จนกระทั่งถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่มีวิธีการรักษาโรคนี้ให้หายได้อย่างมีประสิทธิภาพ วิธีการดูแลที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของการตั้งครรภ์ ก่อนที่จะมีภาวะบวมน้ำ และยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ทารกเป็นโรค ซึ่งนับเป็นแนวทางหลักในการดูแลรักษาในปัจจุบัน แม้จะไม่ใช่วิธีการรักษาโรคให้หาย แต่ก็ช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่จะเกิดตามหลังภาวะบวมน้ำดังที่กล่าวมาข้างต้น ในสมัยก่อนมีการวินิจฉัยก่อนคลอด จะประสบปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากโรคนี้มาก (โดยเฉพาะความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์) ต่อมาในยุคต้น ๆ ของการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยอัลตราซาวด์มักจะวินิจฉัยขณะที่ทารกเริ่มบวมน้ำแล้ว แต่ก็ช่วยลดปัญหาภาวะแทรกซ้อนลงได้ระดับหนึ่ง ในช่วงทศวรรษ 1990-2000 ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เริ่มมีการคัดกรองพาหะธาลัสซีเมีย (เนื่องจากอยู่ในภูมิภาคที่มีความชุกของโรคสูง) ทำให้ทราบว่าครรภ์ใดมีความเสี่ยงต่อการมีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ในรายที่มีความเสี่ยง (คู่สมรสเป็นพาหะทั้งคู่) จะได้รับการวินิจฉัยยืนยันด้วยวิธีรุกล้ำ คือตรวจดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อรก น้ำคร่ำ หรือแยกฮีโมโกลบินจากเลือดสายสะดือ [7, 8] แต่การวินิจฉัยนี้เป็นวิธีรุกล้ำ และมีความเสี่ยงต่อการแท้งประมาณร้อยละ 1-3 ช่วงทศวรรษ 2000 มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วยอัลตราซาวด์ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย ซึ่งพบว่าทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีลักษณะจำเพาะทางอัลตราซาวด์หลายอย่างที่ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ก่อนมีภาวะบวมน้ำ เช่น ขนาดหัวใจโต รกหนา ความเร็วเลือดใน MCA (middle cerebral artery) มากขึ้น ในบทนี้จะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่าง ๆ ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และแนวทางในการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์เป็นหลัก

สาเหตุของภาวะทารกบวมน้ำ

จากรายงานต่าง ๆ ในวารสารทางการแพทย์ [6, 9-13] อาจจำแนกสาเหตุของทารกบวมน้ำตามความชุกที่พบได้บ่อย ๆ ได้ดังนี้

1) **ทารกซีดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท** ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
2) **ทารกซีดจากการไม่เข้ากันของหมู่เลือด** (กลุ่มอิมมูน : immune hydrops fetalis; IHF) ซึ่งพบได้น้อยมากในประเทศไทย (เนื่องจากอุบัติการณ์ของ Rh negative ในสตรีตั้งครรภ์ไทย น้อยกว่าร้อยละ 1)
3) **ทารกพิการโดยกำเนิด** ซึ่งที่พบบ่อยที่สุดคือ cystic hygroma รองลงไปได้แก่หัวใจพิการ หรือหัวใจเต้นผิดปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่ง supraventricular tachycardia หรือ complete heart block เป็นต้น
4) **ความผิดปกติของโครโมโซม** ซึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ Turner syndrome, trisomy 13, trisomy 18 และ trisomy 21 เป็นต้น
5) **การติดเชื้อทารกในครรภ์** ซึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ parvovirus B19 และอาจเกิดจากการติดเชื้อซิฟิลิส หรือ กลุ่มไวรัส TORCH เป็นต้น
6) **Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)** ซึ่งเกิดในรายครรภ์แฝดชนิด monochorion diamnion เป็นหลัก

7) **สาเหตุอื่น ๆ** ซึ่งพบได้น้อย เช่น โรคทางเมตาบอลิซึม เนื้องอกของรก การรั่วของเลือดทารกเข้าสู่เลือดแม่ เป็นต้น

ในตำราหรือรายงานการศึกษาจากประเทศทางตะวันตก มักจะแบ่งสาเหตุของทารกบวมน้ำ ออกเป็น 2 กลุ่ม ตามสาเหตุที่พบบ่อย ๆ ในแถบตะวันตก คือ 1) ทารกบวมน้ำที่เกิดจากปฏิกิริยาอิมมูน (immune hydrops fetalis; IHF) เกิดจากทารกซีดที่สัมพันธ์กับ alloimmunization คือการมี แอนติบอดีย์ในมารดาผ่านรกไปทำลายเม็ดเลือดแดงของทารก และมีภาวะบวมน้ำตามมา ซึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือปัญหาการไม่เข้ากันของหมู่เลือด Rh ระหว่างมารดา (Rh negative) กับทารก (Rh positive) 2) ทารกบวมน้ำที่ไม่ได้เกิดจากปฏิกิริยาอิมมูน (non-immune hydrops fetalis; NIHF)

ในปัจจุบันสาเหตุของกลุ่ม IHF ลดลงมาก เนื่องจากมีการป้องกัน alloimmunization อย่างได้ผลดี จากการทบทวนเชิงระบบ 225 รายงาน[9] รวมทารกบวมน้ำกลุ่ม NIHF 6,361 ราย (นับเป็นร้อยละ 76-87 ของทารกบวมน้ำ) พบว่า เกิดจากปัญหาระบบหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 21.7 โรคทางโลหิตวิทยาร้อยละ 10.4) ความผิดปกติของโครโมโซมร้อยละ 13.4 กลุ่มอาการจำเพาะร้อยละ 4.4 ระบบท่อน้ำเหลืองผิดปกติร้อยละ 5.7%) โรคทางเมตบอลิซึมร้อยละ 1.1 การติดเชื้อในครรภ์ร้อยละ 6.7% โรคของทรวงอกร้อยละ 6.0 โรคระบบทางเดินปัสสาวะร้อยละ 2.3 เนื้องอกนอกทรวงอกร้อยละ 0.7% Twin-to-twin transfusion ร้อยละ 5.6 ความผิดปกติของทางเดินอาหารร้อยละ 0.5 ไม่ทราบสาเหตุร้อยละ17.8 มีข้อสังเกตว่าในรายงานต่าง ๆ ในประเทศทางตะวันตกพบว่าทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นน้อยมาก ในขณะที่สาเหตุของทารกบวมน้ำในประเทศไทยเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทบ่อยที่สุด[14] และแม้แต่ในประเทศไทยก็ยังแปรปรวนไปตามภูมิภาค ในภาคเหนือจะมีอุบัติการณ์โรคฮีโมโกลบินบาร์ทสูงสุด จากสถิติโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่านับเป็นสาเหตุทารกบวมน้ำสูงถึงร้อยละ 80 และแม้แต่ในประเทศไทยก็ยังมีความแปรปรวนไปตามภูมิภาค ความชุกของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทพบบ่อยที่สุดในภาคเหนือ ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบ 1:250-1:500 ของการคลอด[15] ซึ่งนับว่าสูงมากเนื่องจากมีความชุกของยีน alpha-thalassemia-1 สูงมาก (ร้อยละ 6.6-8.5 ของประชากรสตรีตั้งครรภ์[4, 16]) การศึกษาในภูมิภาคอื่น ๆ ของประเทศไทยก็พบว่าโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดเช่นกัน แต่ความชุกน้อยกว่าภาคเหนือ ดังเช่นรายงานต่อไปนี้

1) จากการศึกษาที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (คศ. 1999-2008)[13] จากรายงานการศึกษาทั้งอัลตราซาวด์ทารกและตรวจชันสูตรศพ 78 ราย พบว่าหาสาเหตุได้ร้อยละ 88.5 โดยไม่มีสาเหตุจากอิมมูนเลย สาเหตุหลักเกิดจากภาวะซีด (ร้อยละ 42.2) ในจำนวนนี้ครึ่งหนึ่งเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (ร้อยละ 21.8) รองลงมาเป็น twin-twin transfusion syndrome (ร้อยละ 10.2) ฮีโมโกลบินเอช (ร้อยละ 3.8) ที่เหลือเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่พบน้อย ส่วน low-output เกิดจากโรคหัวใจพิการโดยกำเนิด (ร้อยละ 20.5) รองลงไปเกิดจากก้อนในทรวงอก (ร้อยละ 9) และที่เหลือเกิดจากความพิการอื่น ๆ รวมทั้งการติดเชื้อในครรภ์

2) การศึกษาย้อนหลังที่มหาวิทยาลัยขอนแก่น[10] ซึ่งมีทารกบวมน้ำ 82 รายจาก 45,499 การคลอด พบว่าร้อยละ 47.5 ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 36.6 เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และร้อยละ 3.7 เกิดจากการติดเชื้อในครรภ์ ที่เหลือเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้น้อย

3) การศึกษาย้อนหลังที่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ปีค.ศ. 1993-2002)[12] พบว่าจากทารกบวมน้ำ 71 ราย สามารถหาสาเหตุได้ร้อยละ 87.3 ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (ร้อยละ 28.2) ตามด้วยโครงสร้างผิดปกติ (ร้อยละ 15.5) และการติดเชื้อ (ร้อยละ 12.7)

จากสถิติของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่[15] และประสบการณ์การควบคุมโรคธาลัสซีเมียด้วยวิธีก่อนคลอดพบมีการเปลี่ยนแปลงของอุบัติการณ์ทารกบวมน้ำในสองทศวรรษที่ผ่านมาเป็นอย่างมาก คือในภูมิภาคตอนเหนือ แม้อุบัติการณ์ของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะไม่เปลี่ยนแปลง (ประมาณ 1:400-500 ของการตั้งครรภ์) แต่ถูกวินิจฉัยก่อนคลอดตั้งแต่ก่อนระยะบวมน้ำ และได้รับการยุติการตั้งครรภ์ไปก่อน ทำให้มีภาวะบวมน้ำจากโรคนี้ลดลงอย่างมาก เฉพาะสตรี

ที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งมีการคัดกรองพาหะของ alpha-thalassemia-1 จะได้รับการวินิจฉัยก่อนเกิดภาวะบวมน้ำทุกราย ในทศวรรษที่ผ่านมาทารกบวมน้ำจากโรคนี้ที่ตรวจพบในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ แทบทั้งหมดได้รับการส่งตัวต่อมาจากโรงพยาบาลที่อยู่รอบนอกในภูมิภาคเดียวกัน ซึ่งมักจะเป็นรายที่มาฝากครรภ์ช้า และอาจเป็นรายที่เกิดจากมิวเตชั่นอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ SEA type ซึ่งพบได้น้อย

จากการที่มีความรู้เกี่ยวกับทารกบวมน้ำมากขึ้น เพื่อให้สอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคที่แท้จริง ควรจำแนกภาวะทารกบวมน้ำออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ได้แก่

1. ทารกบวมน้ำชนิด high output เช่น

- **ภาวะซีดจากสาเหตุต่าง ๆ** ซึ่งทำให้ร่างกายปรับตัวด้วยการเพิ่ม cardiac output และปริมาณเลือด (hypervolemia) ที่พบได้บ่อย ๆ ได้แก่ โรคฮีโมโกลบินบาร์ท, Rh alloimmunization, การติดเชื้อ Pavovirus B19 และการติดเชื้อซิฟิลิส เป็นต้น
- **มีแหล่งสะสมเลือดและไหลเวียนเลือดผิดปกติในร่างกายหรือที่รก** เช่น aneurysm of the vein of Galen, chorioangioma และ sacrococcygeal teratoma ซึ่งร่างกายพยายามเพิ่ม cardiac output และปริมาณเลือด (hypervolemia) ให้เพียงพอกับการไหลเวียนทั่วร่างกาย
- **Twin-to-twin** transfusion syndrome ของครรภ์แฝดชนิด monochorion ซึ่งมีการเชื่อมต่อกันของเส้นเลือดที่รกระหว่างทารกทั้งสอง มักจะเป็นชนิด deep arterial venous anastomoses โดยทารกตัวให้จะส่งเลือดผ่านไปยังตัวรับ ทารกตัวที่รับ (recipient) ได้รับเลือดมากเกินไปทำให้มีปริมาตรเลือดเกิน (hypervolemia) และทำให้เกิดภาวะบวมน้ำตามมา

2. ทารกบวมน้ำชนิด low-output:

หัวใจพิการ เช่น Ebstein's anomaly หัวใจเต้นผิดปกติ เช่น supraventricular tachycardia หรือ complete heart block, หัวใจล้มเหลวจากสาเหตุใด ๆ หรือแม้แต่ในระยะสุดท้ายของภาวะ high-output ซึ่งอาจจะเกิดหัวใจล้มเหลวตามมา และกลายเป็น low-output ได้

3. ปัญหาการระบายเลือดดำหรือน้ำเหลือง (venous / lymphatic obstruction)

- **ความผิดปกติในพัฒนาการของท่อน้ำเหลือง** เช่น cystic hygroma หรือความผิดปกติของโครโมโซมโดยเฉพาะ Turner syndrome (45;XO), trisomy 21 หรือ trisomy 18 เป็นต้น
- **ก้อนขัดขวางการไหลเวียนเลือด** เช่น ก้อน cystsic adenomatoid malformation ในทรวงอก โรคกระดูกที่ทำให้ทรวงอกเล็กมาก หรือ polycystic kidney ขนาดใหญ่ ซึ่งขัดขวางการไหลกลับของเลือด / น้ำเหลืองกลับเข้าสู่หัวใจ

พยาธิสรีรวิทยาของทารกบวมน้ำ

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดทารกบวมน้ำ: กลไกการเกิดขึ้นกับสาเหตุของการบวมน้ำ ซึ่งมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงได้หลายกลไกดังต่อไปนี้ [17-20]

1. หัวใจล้มเหลวจากการที่มี cardiac output มากเกินไป (high-output cardiac failure): สาเหตุหลักคือภาวะซีด ก้อนเนื้องอกที่มีการไหลเวียนเลือดมาก หรือ arteriovenous malformation เป็นต้น ซึ่งร่างกายมีการเพิ่มปริมาตรเลือดไหลเวียน (hypervolemia) มีการเพิ่ม cardiac output เป็นการชดเชยออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อ จากทำงานที่มากเกินไปของหัวใจเป็นเวลานาน ๆ จะนำไปสู่ความล้มเหลว
2. การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว (low-output cardiac failure): อาจเกิดจากหัวใจล้มเหลวที่เป็นผลสืบเนื่องจากหัวใจพิการโดยกำเนิด เช่น Ebstein's anomaly หัวใจเต้นผิดปกติ เช่น supraventricular tachycardia หรือ complete heart block หรือภาวะซีดมาก ๆ และนาน ๆ จนกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจน และทำงานผิดปกติ ทำให้มี hydrostatic capillary pressure เพิ่มขึ้น ทำให้มีน้ำสะสมใน interstitial space และบวมน้ำ หรืออาจเกิดจากความผิดปกติของกล้าม

เนื้อหัวใจเอง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดออกซิเจน หรือเกิดจากปัญหา afterload ของ ventricle สูงขึ้นจากรอยโรคตีบตันของหลอดเลือดใหญ่ เช่น critical aortic stenosis หรือการปิดของ ductus arteriosus เป็นต้น

3. การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability: ในกรณีที่เนื้อเยื่อของทารกขาดออกซิเจนจากสาเหตุใดก็ตาม เช่น รกเสื่อมสภาพ ภาวะซีด หรือสารพิษจากการติดเชื้อ (endotoxin) ซึ่งก่อให้เกิดปฏิกิริยาอักเสบ ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability และทำให้มีการสูญเสียสารน้ำออกสู่ interstitial space

4. การขัดขวางการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ: เช่น การมีก้อนเนื้องอก congenital cystic adeno-matoid malformation ในทรวงอก ส่งผลกดเบียดทำให้มีการลดลงของ venous return มีผลทำให้การทำงานของหัวใจล้มเหลว และเลือดในหลอดเลือดดำรั่วออกสู่ interstitial space

5. การขัดขวางการการไหลเวียนในระบบท่อน้ำเหลือง: อาจเกิดจากความผิดปกติในพัฒนาการของระบบท่อน้ำเหลือง เช่น cystic hygroma หรือมีก้อนเนื้องอกกดเบียดหรือขัดขวางทางเดินท่อน้ำเหลือง เมื่อมีการระบายน้ำเหลืองไม่ดี ก็จะมีการรั่วซึมเข้าสู่ interstitial space

6. การลดลงของ colloid oncotic plasma pressure ในหลอดเลือด: ภาวะอัลบิวมินต่ำเนื่องจากการทำงานของตับไม่ดีหรือทำงานผิดปกติ หรือมีการรั่วของอัลบิวมินผ่านออกไปทางเส้นเลือดฝอย เช่นใน nephrotic syndrome หรือ chylothorax อย่างไรก็ตามภาวะอัลบิวมินต่ำเป็นสาเหตุให้บวมน้ำได้ในน้อยรายเท่านั้น และไม่ใช่สาเหตุหลักของการบวมน้ำที่สัมพันธ์กับทารกซีด[19]

พยาธิสรีรวิทยาของทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท:

ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีภาวะซีดเนื่องจากเม็ดเลือดที่ผิดปกตินี้ถูกทำลายง่าย และขณะเดียวกันเป็นฮีโมโกลบินที่นำพาและปล่อยออกซิเจนได้ไม่ดี ถึงแม้บางรายระดับฮีโมโกลบินไม่ต่ำรุนแรงแต่ร่างกายก็มีภาวะขาดออกซิเจนมาก ทั้งภาวะซีดจากฮีโมโกลบินต่ำและการนำพาออกซิเจนด้อยคุณภาพ ทำให้ทารกมีการปรับตัวด้วยการเพิ่มปริมาตรเลือด (hypervolemia) และเพิ่ม cardiac output เพื่อรักษาระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อให้เพียงพอ ปริมาณเลือดที่มากทำให้รั่วออกไปคั่งในช่องว่างต่าง ๆ ได้ง่ายขึ้น และมีการปรับตัวด้วยการสร้างเม็ดเลือดแดงจากแหล่งนอกไขกระดูก (extramedullary) หรือ reticuloendothelial system โดยเฉพาะที่ตับและม้าม เมื่อการดำเนินโรคทวีความรุนแรงมากขึ้น ตับโตบวม มีความผิดปกติในการทำงาน ทำให้เกิดความดันพอร์ตัลและในเส้นเลือดดำสายสะดือสูง ยิ่งส่งเสริมให้มีน้ำในช่องท้อง หรือ interstitial space อื่น ๆ ชั้นใต้ผิวหนังบวม รกหนา ฯลฯ นอกจากนี้ตับยังสร้างอัลบิวมินได้น้อยละทำให้มีระดับในเลือดต่ำ[21] และการดูดซึมของกรดอะมิโนลดลง[21] ล้วนแต่มีผลทำให้บวมน้ำมากขึ้น หัวใจต้องทำงานแบบ high-output อยู่นาน ๆ ในที่สุดก็จะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (low-output) และเสียชีวิตในที่สุด

ทีมงานของผู้เขียนที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้ทำการศึกษาอย่างต่อเนื่องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือดของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ทั้งในแง่ของการเปรียบเทียบกับทารกปกติ และการติดตามการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ยังไม่มีอาการแสดงใด ๆ ของการบวมน้ำไปจนปรากฏอาการ ได้พบหลักฐานใหม่หลายประการเกี่ยวกับกลไกการบวมน้ำ ทารกกลุ่มนี้มีภาวะซีดเกิดขึ้นเร็วตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก และฮีโมโกลบินบาร์ทนำพาและถ่ายเทออกซิเจนได้ไม่ดี มีการเปลี่ยนแปลงเด่นที่เกิดก่อนบวมน้ำ คือ หัวใจโตขึ้นกว่าทารกที่อายุครรภ์เท่ากัน เลือดไหลเร็วขึ้น (เพิ่ม middle cerebral artery peak systolic velocity: MCA-PSV) และการเปลี่ยนแปลงอีกหลายประการ แม้จะมีการเริ่มต้นการเปลี่ยนแปลงนี้จะเร็วช้าแตกต่างกันไปบ้างตามความสามารถในการปรับตัวของทารกแต่ละคนจะไม่เท่ากัน แต่ในที่สุดการบวมน้ำจะเกิดขึ้นในทุกราย ในขณะที่ทารกมีหัวใจโตขึ้น การไหลเวียนเลือดเร็วขึ้น ไปจนถึงระยะบวมน้ำ (มีน้ำคั่งในช่องว่างของร่างกาย เช่น ช่องปอด ช่องท้อง ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ใต้ชั้นผิวหนัง เป็นต้น) ช่วงแรก ๆ นั้นทารกอยู่ในภาวะ

high-output state แต่ไม่ได้มีภาวะหัวใจล้มเหลว แม้หัวใจโตแต่การทำงานปกติทั้งในแง่ของ myocardial performance (Tei) index, shortening fraction หรือ ventricular diastolic function [22-24] และไม่มีการเพิ่มขึ้นของ preload (ซึ่งประเมินจากดอพเลอร์ของทั้งใน ductus venosus และ inferior vena cava [25, 26] อย่างไรก็ตามในช่วงปรับตัวของหัวใจนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของหัวใจก่อนล้มเหลวหลายประการ เช่น isovolumetric contraction time (ICT) เริ่มยาวออกก่อน โดย isovolumetric relaxation time (IRT) ยังไม่เปลี่ยนแปลง[27, 28] จนถึงระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์หลังจากผ่านการบวมน้ำมายาวนานจึงจะพบว่าหัวใจเริ่มล้มเหลว หรือมีภาวะ low-output ซึ่งมักจะเกิดในระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ หลังจากที่เนื้อเยื่อ (กล้ามเนื้อหัวใจ) ขาดออกซิเจนมากแล้ว การเปลี่ยนแปลงในช่วงแรก ทั้งหัวใจโต การไหลเวียนเลือดเร็วขึ้น (รวมถึงรกหนา ตับโต ม้ามโต) เป็นการพยายามของหัวใจในการชดเชยการขาดออกซิเจนด้วยการเพิ่ม cardiac output โดยหัวใจโตขึ้นเพื่อเป็นการปรับตัว มีการเพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลเวียนมากขึ้น และมีการพยายามเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงจากแหล่งนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) มากขึ้น ต่อมาจึงเกิดภาวะบวมน้ำชนิดที่หัวใจยังทำงานปกติ โดยยังไม่มีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลว การเพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือด (hypervolemia) ร่วมกับภาวะที่เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนจากการซีด (anemic hypoxia) มีผลทั้งเพิ่ม hydrostatic capillary pressure และมีการทำลายเส้นเลือดฝอยส่วนปลาย ทำให้มีการรั่วของน้ำออกนอกเส้นเลือด นอกจากนี้ตับโตมากจากการทำหน้าสร้างเม็ดเลือด ทำงานผิดปกติและสร้างอัลบิวมินต่ำ ลด osmotic pressure และส่งเสริมให้เกิดการบวมน้ำ ส่วนภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นผลที่ตามมาหลังจากเนื้อเยื่อ (กล้ามเนื้อหัวใจ) ขาดออกซิเจนมาอย่างยาวนาน การเปลี่ยนแปลงโดยรวมของหลอดเลือดในทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท สัมพันธ์กับหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการขาดออกซิเจน รกที่หนามากมีวิลไลบวมลด intervillous space ลง การไหลเวียนเลือดไม่ดีจากมดลูกที่ขยายมาก ฮีโมโกลบิน-บาร์ทมีขีดความสามารถต่ำในการดึงออกซิเจนจาก intervillous space[29]

จากการศึกษาสารชีวเคมี N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (nt-proBNP) และ cardiac troponin T (cTnT) ในมารดาที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (ขณะกึ่งการตั้งครรภ์)[30] พบว่า nt-proBNP ซึ่งสะท้อนถึงภาวะซีด/ปริมาตรเลือดมาก สูงขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่ cTnT ซึ่งสะท้อนถึง cardiac injury หรือ myocardial dysfunction ของทารกต่ำลง บ่งชี้ว่า ปัญหาปริมาตรเลือดมากเกินไปเป็นกระบวนการปรับตัว (compensate) ต่อการมีออกซิเจนต่ำโดยที่มิได้มีปัญหาการทำงานของหัวใจ

สรุปการเปลี่ยนแปลงของทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น

ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีการปรับตัวต่อภาวะซีดด้วยความสามารถที่แตกต่างกัน มีความเหลื่อมล้ำของอายุครรภ์ที่ไม่เท่ากัน แต่มีรูปแบบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในทารกทั้งหมดที่คล้าย ๆ กันอย่างมีรูปแบบที่ค่อนข้างจำเพาะ ภาวะซีดเกิดขึ้นแล้วตั้งแต่ปลายไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์แล้ว แต่การตอบสนองจนมีภาวะบวมน้ำแบบ high-output และเปลี่ยนแปลงมากขึ้นตามลำดับจนร่างกายและหัวใจไม่สามารถทนได้ จนกลายเป็นบวมน้ำแบบ low-output การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจแบ่งออกได้ 3 ระยะสำคัญคือ

1. ระยะก่อนบวมน้ำ (pre-hydropic phase) เป็นระยะที่ทารกตอบสนองต่อภาวะซีดด้วยการปรับตัว เพิ่มศักยภาพสำรองที่มีอยู่ในการเพิ่มออกซิเจนแก่เนื้อเยื่อต่าง ๆ เพื่อทดแทนการมีออกซิเจนต่ำจากภาวะซีด (anemic hypoxia) ซึ่งเป็นระยะที่ทารกสามารถปรับตัวได้ดี โดยการเพิ่มการทำงานของหัวใจ คือ เพิ่มปริมาตรหัวใจ รวมทั้ง cardiac output ซึ่งเป็นการเพิ่มปริมาณเลือดในระบบไหลเวียนโลหิต เพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงนอกไขกระดูก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ สามารถตรวจพบได้จากการตรวจอัลตราซาวด์ เช่น ขนาดหัวใจโตขึ้น (เส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจต่อเส้นผ่าศูนย์กลางทรวงอกมากขึ้น) ความหนาของรกมากขึ้น ตับโต ม้ามโต (แม้ว่าในบางรายการเปลี่ยนแปลงช่วงต้นนี้อาจจะยังเหลื่อมล้ำกับทารก

ปกติ) มีการเพิ่มขึ้นของความเร็วในการไหลเวียนของเม็ดเลือดในอวัยวะสำคัญต่าง ๆ โดยเฉพาะสมอง หรือม้าม เป็นต้น เช่น สามารถวัดความเร็ว middle cerebral artery peak systolic velocity ได้ และมีค่าแตกต่างจากทารกที่ไม่เป็นโรค

2. ระยะบวมน้ำแบบ high-output (high-output hydropic phase) เป็นระยะที่มีการปรับตัวมากขึ้น โดยที่ระบบการแก้ไขภาวะออกซิเจนต่ำของเนื้อเยื่อทำงานมากขึ้น ทำให้มีปริมาณเลือดไหลเวียนมากขึ้นไปอีก (hypervolemia) ทารกมีภาวะบวมน้ำ (hydrops fetalis) เกิดขึ้น คือมีสารน้ำคั่งอยู่ในหลายบริเวณของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง น้ำในช่องท้อง น้ำในช่องปอด น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ น้ำสะสมใต้ผิวหนัง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้สามารถตรวจเห็นได้ง่ายจากอัลตราซาวด์ ในช่วงนี้ปริมาณน้ำคร่ำอาจมากขึ้น หรือปกติ หรือลดลงก็ได้ แม้ทารกจะบวมน้ำ และเนื้อเยื่อบางส่วนอาจมีออกซิเจนต่ำ แต่ระบบหัวใจและหลอดเลือดยังทำงานได้ดี เช่น การบีบตัวของหัวใจยังคงปกติ ระดับ serum cTnT (cardiac troponin T) ยังบ่งชี้ว่ากล้ามเนื้อหัวใจทำงานได้ดี ไม่มีบาดเจ็บ ระดับ cardiac preload ยังคงปกติอยู่ อย่างไรก็ตาม myocardial performance index (MPI) อาจเริ่มจะเพิ่มขึ้นบ้าง และ ICT เริ่มจะยาวออกเป็นต้น แต่ยังไม่มีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลว

3. ระยะบวมน้ำแบบ low-output (low-output hydropic phase) เป็นระยะที่ระบบป้องกันตัวเองล้มเหลว (exhausted หรือ decompensated) แรงการบีบตัวของหัวใจลดลง shortening fraction ลดลง ดอพเลอร์ในเส้นเลือดดำแสดงการเพิ่ม preload และ cardiac output ลดลง บางรายอาจมีชีพจรช้าลง มีการแสดงออกของเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน เช่น fetal heart rate variability ลดลงหรือหายไป น้ำคร่ำน้อยมาก (มีการลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต และปัสสาวะออกน้อย) ในระยะนี้ทารกอาจเสียชีวิตในเวลาอันสั้น

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีได้หลายรูปแบบ อย่างไรก็ตามทารกเหล่านี้จำนวนมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่อายุครรภ์น้อยมักจะไม่มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกใด ๆ ซึ่งถ้าไม่ได้ตรวจสืบค้นอาจไม่ได้การวินิจฉัย ลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ แท้งเอง เสียชีวิตในครรภ์ ขนาดมดลูกโตเกินอายุครรภ์ ซึ่งอาจจะเกิดจากทารกบวมโตและรกโตมาก หรือครรภ์แฝดน้ำ ทารกไม่ดิ้นหรือดิ้นน้อยลง มีอาการหรืออาการแสดงของความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ ซึ่งเกิดเร็วและรุนแรง เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และตกเลือดหลังคลอด เนื่องจากลักษณะทางคลินิกมักจะไม่มีอาการแสดงใด ๆ จนกว่าจะถึงระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติม ซึ่งการวินิจฉัยส่วนใหญ่จะใช้อัลตราซาวด์เป็นหลัก ซึ่งมักจะพบลักษณะบวมน้ำแล้วจึงทำการวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยการตรวจแบบรุกล้ำ (invasive) เช่น เจาะเลือดสายสะดือเพื่อตรวจแยกฮีโมโกลบิน เป็นต้น

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทก่อนการฝังตัว (pre-implantation genetic diagnosis; PGD) มีการทำมากขึ้น แต่มีขีดจำกัดด้านเทคนิคและราคาแพง ทำเฉพาะในกรณีปฏิสนธินอกร่างกาย และทำการตัดเซลล์มาตรวจดีเอ็นเอหามิวเตชั่น และทำการย้ายตัวอ่อนเฉพาะรายที่ไม่เป็นโรค[31] วิธีการนี้มีข้อดีมากที่ไม่มีความจำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์ (ดูรายละเอียดบทการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว)

วิธีที่มีประสิทธิภาพสูงและปฏิบัติได้ในวงกว้าง คือการวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งอาจแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ

1) กลุ่มที่ทราบแล้วเป็นคู่สมรสที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งทราบจากการตรวจคัดกรองพาหะ (ดูบทการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันการเป็นพาหะธาลัสซีเมีย) นอกจากนี้อาจทราบความเสี่ยงสูงจากการมีประวัติการคลอดบุตรคนก่อนเป็น

โรคนี้ หรือการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ แล้วพบว่าสารชีวเคมีเช่น alpha-fetoprotein สูง โดยอธิบายสาเหตุไม่ได้ (ดูหัวข้อสารชีวเคมีในซีรั่มมารดา (maternal serum biomarkers) เป็นกลุ่มที่สามารถวินิจฉัยให้ได้ในระยะก่อนมีการบวมน้ำ กลุ่มนี้มีแนวทางการวินิจฉัยสองรูปแบบคือ ทำการตรวจวินิจฉัยให้แน่นอนด้วยวิธีรุกล้ำ เช่น ตัดชิ้นเนื้อรกไปตรวจมิวเตชั่นของดีเอ็นเอ หรือเจาะเลือดสายสะดือไปตรวจแยกฮีโมโกลบิน และอาจตรวจติดตามหรือคัดกรองด้วยอัลตราซาวด์ แล้วเลือกทำการตรวจด้วยวิธีรุกล้ำเฉพาะรายที่มีอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์

2) กลุ่มที่ไม่ทราบความเสี่ยง มักจะตรวจอัลตรา-ซาวด์เพื่อคัดกรองความพิการโดยกำเนิดแล้วพบมาร์คเกอร์ของภาวะทารกซีด เช่น หัวใจโต หรืออาจพบทารกบวมน้ำ แล้วจึงทำการตรวจด้วยวิธีรุกล้ำเพื่อยืนยัน ซึ่งในกรณีที่พบทารกบวมน้ำแล้ว จะมีการตรวจอัลตราซาวด์ขั้นละเอียดสูง เพื่อช่วยแยกสาเหตุอื่น ๆ ของการบวมน้ำด้วย ซึ่งมีลักษณะจำเพาะที่ทำให้วินิจฉัยได้ทันที เช่น cystic hygroma หัวใจพิการโดยกำเนิด chorioangioma หรือ aneurysm of vein of Galen เป็นต้น

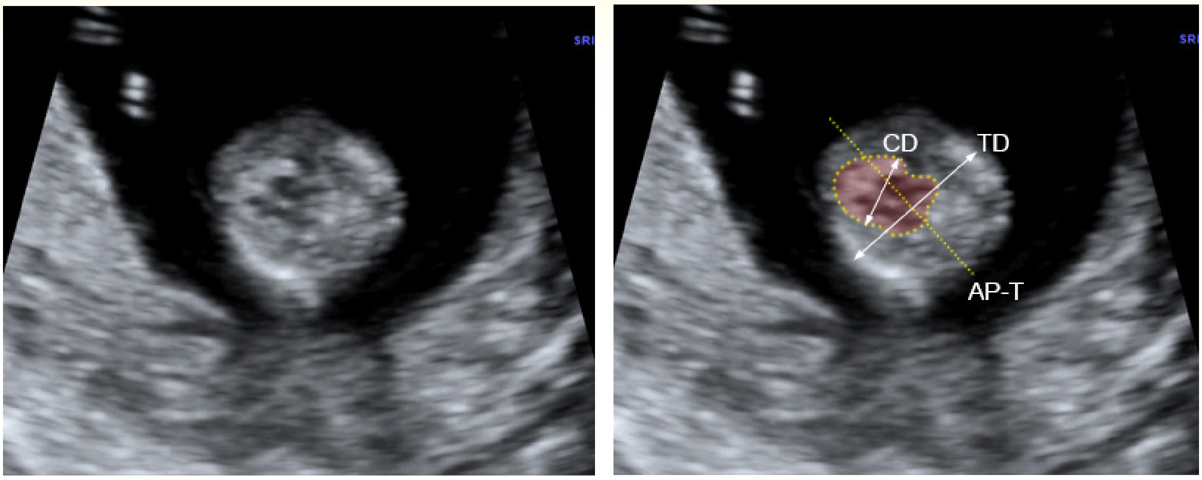
จากประสบการณ์ของผู้เขียนและทีมงาน การวินิจฉัยก่อนคลอดในยุคสามทศวรรษก่อนจะวินิจฉัยได้เฉพาะรายที่บวมน้ำมากแล้ว เพราะไม่มีการคัดกรองพาหะธาลัสซีเมีย จึงวินิจฉัยได้เฉพาะรายที่อัลตราซาวด์เห็นได้ชัดเจนแล้ว ซึ่งอายุครรภ์มาก เห็นลักษณะบวมน้ำเด่น หัวใจโต (อาจเกือบเต็มทรวงอก) รกหนามาก ตับโต ม้ามโต มีน้ำในช่องท้อง ชั้นใต้ผิวหนังบวมน้ำคร่ำน้อย และเส้นเลือดดำสายสะดือขยายใหญ่ [14] ซึ่งทารกซีดมากแล้วทุกราย ซึ่งโดยทั่วไปแล้วจะเห็นภาวะบวมน้ำชัดเจนเมื่อระดับฮีมาโตคริตของเลือดน้อยกว่าร้อยละ 15[32] ในระยะหลังเมื่อมีการคัดกรองพาหะของโรคนี้มากขึ้น จึงมีประสบการณ์และการศึกษาจนสามารถตรวจพบอาการแสดงต่าง ๆ ก่อนมีภาวะบวมน้ำ ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย โดยเฉพาะขนาดหัวใจซึ่งโตขึ้นในรายที่ทารกเป็นโรคนี้สามารถตรวจพบได้เกือบทุกรายขณะอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ หรือแม้แต่ตอนปลายไตรมาสแรก[33, 34]

ลักษณะทางอัลตราซาวด์ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท[33, 35-39]

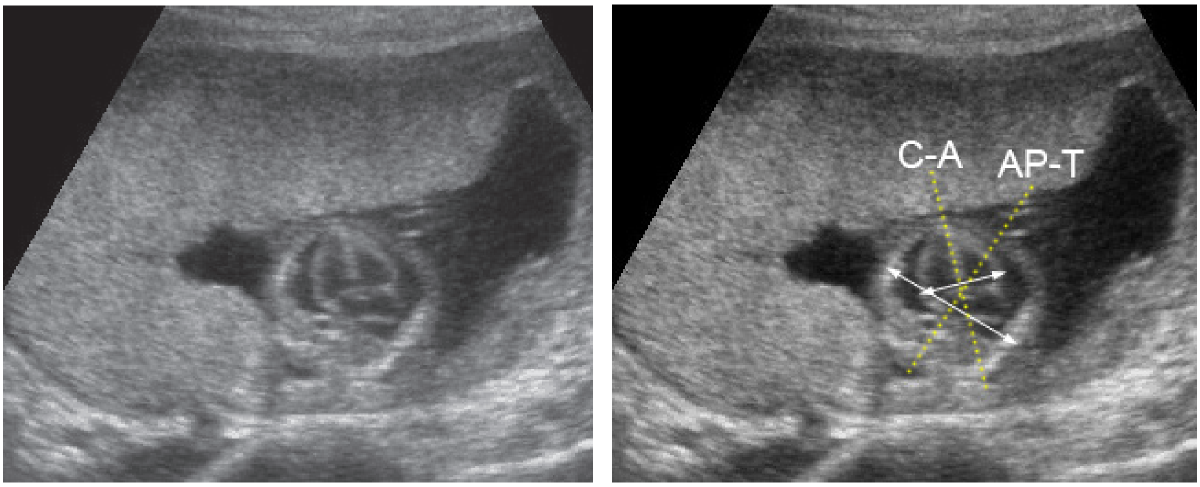
ระยะก่อนบวมน้ำ

ระยะก่อนบวมน้ำ เป็นระยะยังไม่พบอาการแสดงของน้ำคั่งในช่องว่างของร่างกาย ในทารกกลุ่มเสี่ยง (คู่สมรสเป็นพาหะ alpha-thal-1 ทั้งคู่) ควรวินิจฉัยให้ได้ก่อนมีการบวมน้ำ ช่วงอายุครรภ์ที่แสดงภาวะบวมน้ำมีความแปรปรวนขึ้นกับความสามารถของทารกในการรับมือกับภาวะซีด บางรายอาจเกิดเร็วตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก หนึ่งในสามแสดงออกแล้วในช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ ในไตรมาสที่สามจะมีภาวะบวมน้ำทุกราย เนื่องจากการบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นอันตรายต่อสุขภาพมารดา จึงควรวินิจฉัยให้ได้ก่อนบวมน้ำ ลักษณะก่อนบวมน้ำ (pre-hydropic signs) (รูปที่ 2-5) มีดังนี้

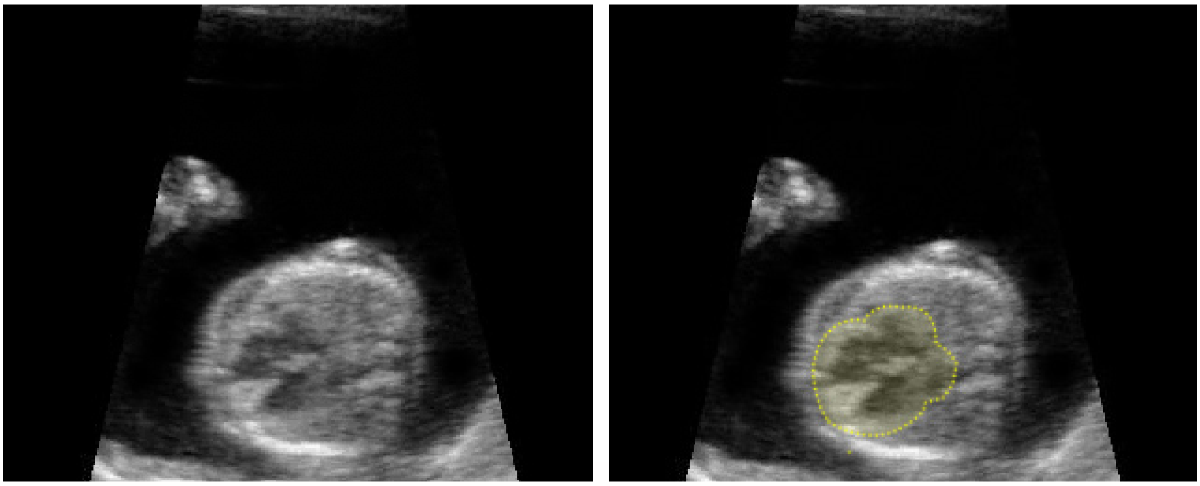
1. หัวใจโต มักจะเป็นอาการแสดงแรกสุดของทารกส่วนใหญ่ที่เป็นโรคนี้ C/T ratio มักจะเริ่มสูงขึ้นแล้วตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก แต่ในช่วงแรกนี้ ค่า C/T ratio ยังมีค่าเหลื่อมล้ำกับทารกปกติอยู่บ้าง และความต่างจะชัดเจนมากขึ้น ความไวในการตรวจมากขึ้นตามอายุครรภ์ จุดตัด (cut-off) ของค่า C/T ratio จึงสูงขึ้นตามอายุครรภ์ด้วย ในการนำมาค่า C/T ratio มาประยุกต์ใช้นั้นควรเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานที่ได้มาจากกลุ่มประชากรตัวเอง[40, 41] เช่น ขนาด CT ratio 0.6-0.7 ก็อาจพบได้ในทารกปกติในไตรมาสที่สาม เป็นต้น
   - ปลายไตรมาสแรก C/T ratio (ใช้ค่าจุดตัดที่ 0.48) เป็นมาร์คเกอร์ที่มีความไวที่สุด (ร้อยละ 93)[34] แต่มีผลบวกลวงประมาณร้อยละ 7 การตรวจด้วยตาเปล่าก็อาจวินิจฉัยได้แต่ต้องอาศัยความคุ้นเคยและความชำนาญ การศึกษาของ Lam YH และคณะพบว่ามีความไวถึงร้อยละ 100[42]
   - ขณะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-22 สัปดาห์) หัวใจโตทุกราย แต่การตรวจวัดยังมีน้อยรายที่ค่า C/T ratio เหลื่อมล้ำกับทารกปกติอยู่บ้าง มี



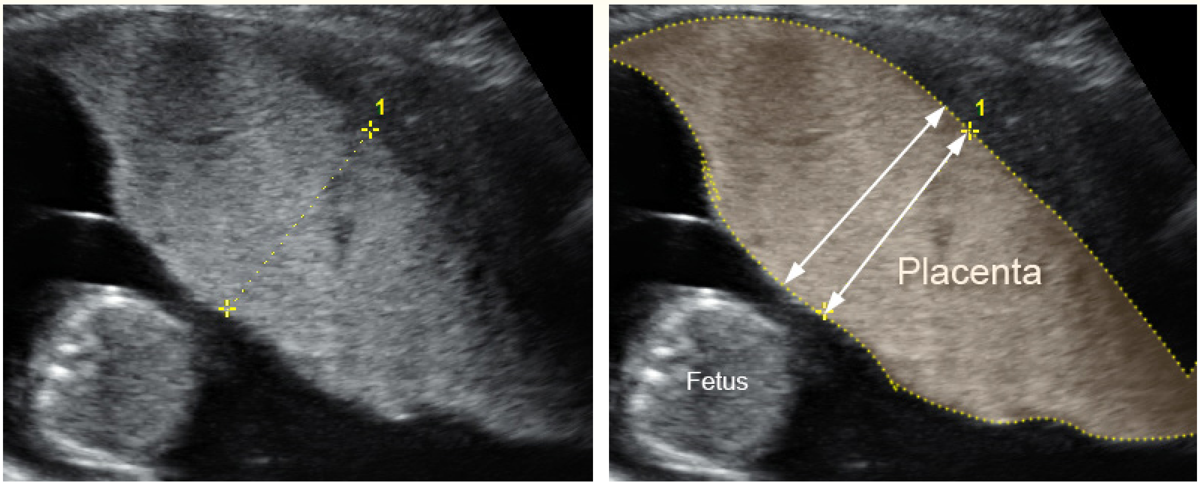
รูปที่ 2 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 12 สัปดาห์: หัวใจโต (AP-T: antero-posterior diameter; CD: cardiac diameter; TD: thoracic diameter)



รูปที่ 3 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 14 สัปดาห์: หัวใจโต มีน้ำในช่องปอด และรกหนา (C-A: cardiac axis)AP-T: antero-posterior diameter)



รูปที่ 4 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 18 สัปดาห์: หัวใจโต และมีภาวะครรภ์แฝดน้ำ แสดงการวัดเส้นรอบวงหัวใจด้วยวิธีลากวาด



รูปที่ 5 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 15 สัปดาห์: รกหนาขึ้นกว่าครรภ์ปกติ (3.5 ซม.)

ความไวร้อยละ 95-100[33, 39, 43, 44] โดยความถูกต้องแม่นยำจะยิ่งสูงมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับมาร์คเกอร์อื่น ๆ โดยเฉพาะ MCA-PSV หรือความหนาของรก

- ขณะปลายไตรมาสที่สองหรือหลังจากนั้น มักจะสามารถวินิจฉัยหัวใจโตได้โดยง่ายโดยดูแค่เพียงตาเปล่า (subjective) แต่ควรวัด C/T ratio เป็นกิจวัตร อย่างไรก็ตามในช่วงอายุครรภ์นี้มักมีภาวะบวมน้ำแล้วเกือบทุกราย

2. MCA-PSV สูงผิดปกติ: ในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ค่า MCA-PSV สูงขึ้นเนื่องจากภาวะซีด โดยถือค่าจุดตัด (cut-off) ที่ 1.5 MoM โดยทั่วไปแล้วจะเริ่มเห็นเด่นชัดขึ้นในไตรมาสที่สอง สูงขึ้นก่อนมีอาการแสดงบวมน้ำ ในปลายไตรมาสแรกก็สูงขึ้นเช่นกัน แต่ยังมีค่าเหลื่อมล้ำกับทารกปกติอยู่ ความไวยังต่ำ คือประมาณร้อยละ 17.6 - 56.7[34, 43] แต่มีความไวสูงมากขึ้นในไตรมาสที่สอง คือร้อยละ 64.3-85 และมีความจำเพาะร้อยละ 98.6-100[43, 45] การนำมาใช้ร่วมกับ C/T ratio ทำให้มีความไวในไตรมาสที่สองสูงถึงร้อยละ 100

3. รกหนา ในรายที่เป็นโรครกมักจะเริ่มหนาขึ้นแล้วตั้งแต่ต้นไตรมาสที่สอง อาจหนาเร็วตั้งแต่อายุครรภ์เพียง 10 สัปดาห์ [35, 46] แต่ในช่วงแรกยังคงมีค่าความหนาที่เหลื่อมล้ำกับทารกปกติอยู่ เนื่องจากความหนาของรกยังขึ้นกับอายุครรภ์ การวัดความหนาของรกควรจะเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานของความหนาของรกในแต่ละอายุครรภ์ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วจะถือเอาค่าที่มากกว่าเปอร์เซนไตล์ที่ 95 หรือค่าที่เกิน +2SD ของแต่ละอายุครรภ์ หรือเทียบกับค่าจุดตัด (cut-off) ของแต่ละช่วงอายุครรภ์ ในปลายไตรมาสแรกถ้าใช้ค่าจุดตัดที่ +2SD หรือความหนา 1.8 ซม. มีความไวประมาณร้อยละ 70-72 และความจำเพาะร้อยละ 63-69[34, 43] ความไวและความจำเพาะจะสูงขึ้นเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ทีมงานของผู้เขียนพบว่าขณะกึ่งการตั้งครรภ์ถ้าใช้ค่าจุดตัดที่ 3 ซม. จะมีความไวในการตรวจพบโรคประมาณร้อยละ 74-88[37, 39]) บางรายงานพบว่าหลัง 18 สัปดาห์ความไวและความจำเพาะเกือบร้อยละ 100[46] อย่างไรก็ตามจากประสบการณ์ของผู้เขียนและทีมงานพบว่าความไวและความจำเพาะของความหนารกด้อยกว่า C/T ratio และในรายที่รกหนาก็มักจะมี C/T ratio ที่เพิ่มขึ้นอยู่แล้ว จึงไม่เหมาะที่จะใช้คัดกรองแบบเดี่ยว ๆ แต่การตรวจพบความผิดปกติทั้งสองอย่างจะยิ่งเพิ่มความจำเพาะมากขึ้น

4. ปริมาณน้ำคร่ำเพิ่มขึ้น: ในโรคนี้มีภาวะ hyper-volemia ปริมาณเลือดไหลเวียนมากขึ้นและสัมพันธ์กับภาวะครรภ์แฝดน้ำได้บ่อยขึ้น แต่มีค่าเหลื่อมล้ำกับทารกปกติได้มาก ภาวะครรภ์แฝดน้ำในช่วงต้น ๆ พบได้ประมาณร้อยละ 10

5. ตับโต ม้ามโต ซึ่งในระยะก่อนบวมน้ำ อาจจะยากที่จะบอกด้วยตาเปล่า (subjective) แต่การวัดความยาวตับ [47, 48] และเส้นผ่าศูนย์กลางของม้าม[49, 50] แล้วเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐาน ถือว่ามากผิด

ปกติในรายที่ค่าเกินเปอร์เซนไตล์ที่ 95[50] ซึ่งช่วยทำนายรายที่เป็นโรคได้ดีขึ้น หรือช่วยเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัยได้

6. ไม่พบความพิการทางโครงสร้างอื่น ๆ ของร่างกายหรือความผิดปกติทางโครโมโซม

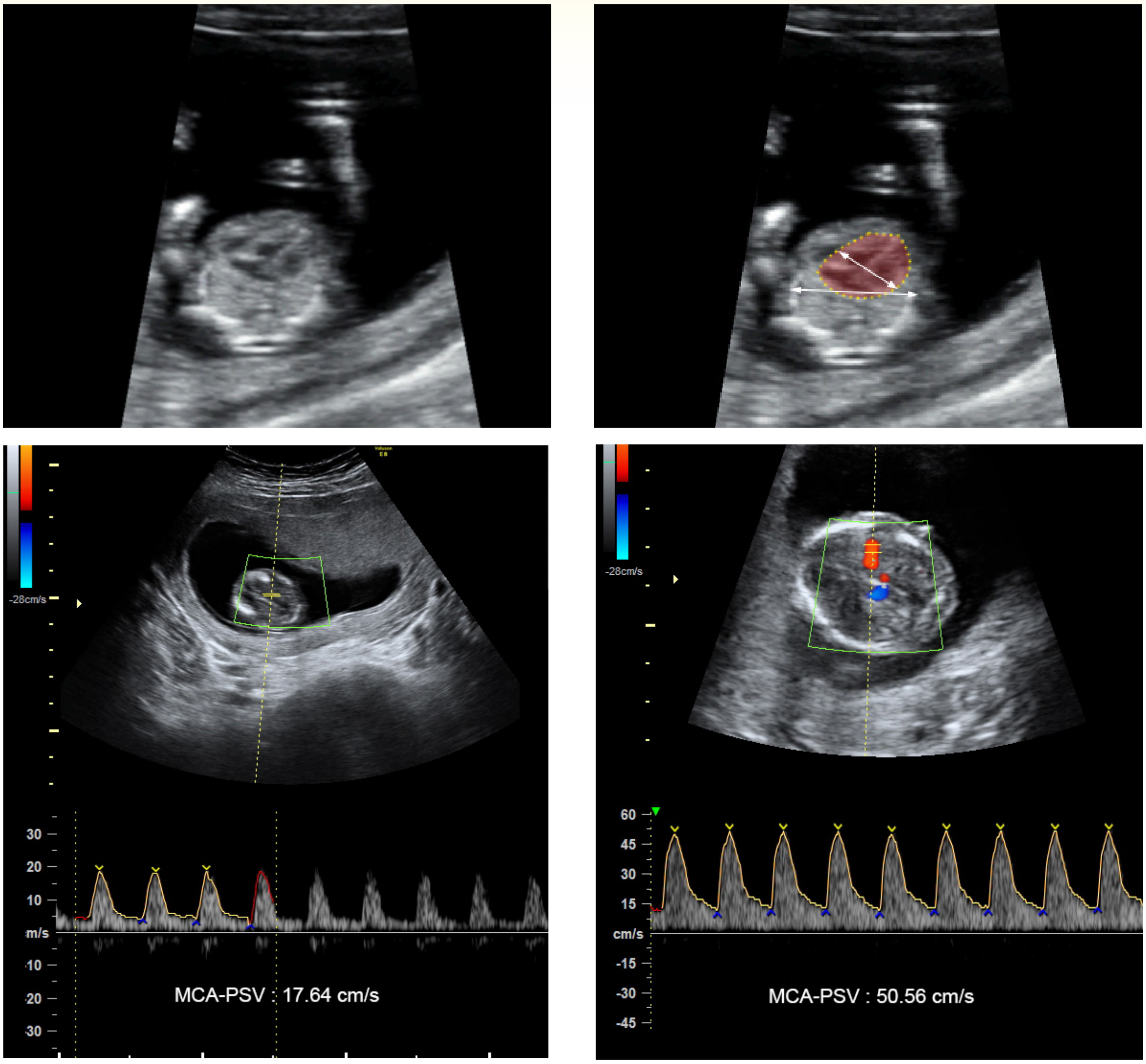
ตัวอย่างการศึกษาประสิทธิภาพของการคัดกรองด้วยอัลตราซาวด์ก่อนระยะบวมน้ำ

ในยุคต้น ๆ ทีมงานของผู้เขียน[39] ทำการศึกษาในทารกกลุ่มเสี่ยง (คู่สมรสเป็นพาหะทั้งคู่) 488 รายขณะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-21 สัปดาห์) (ตารางที่ 1) ซึ่งมีทารกเป็นโรค 100 ราย พบว่า C/T ratio มีความไวที่สุดในการทำนาย (ร้อยละ 95.0 และมีความจำเพาะร้อยละ 96.1) รองลงมาเป็นความหนาของรก (แต่การศึกษานี้ไม่ได้ทำการตรวจวัด MCA-PSV) การแสดงออกของมาร์คเกอร์ต่าง ๆ มีความแปรปรวน ลักษณะบวมน้ำเกิดขึ้นแล้วประมาณร้อยละ 33 แต่ก็มีความจำเพาะร้อยละ 100 คือครรภ์ที่มีความเสี่ยงที่ตรวจพบลักษณะบวมน้ำจะเป็นโรคทุกราย นับเป็นการศึกษายุคต้น ๆ ที่เน้นการนำ C/T ratio และความหนาของรก เพื่อมาเป็นตัวช่วยการคัดเลือกว่ารายใดควรทำการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยหัตถการรุกล้ำ (เช่น ตรวจเลือดสายสะดือ) และรายใดควรติดตามด้วยอัลตราซาวด์เป็นระยะโดยไม่ต้องใช้เทคนิครุกล้ำ ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดย Srisupundit K และคณะ[45] ทำการตรวจ MCA-PSV ในทารกกลุ่มเสี่ยงขณะกึ่งการตั้งครรภ์ 90 ราย (ทารกเป็นโรค 20 ราย) พบว่าถ้าใช้เกณฑ์จุดตัดที่ 1.5 MoM จะมีความไวในการตรวจร้อยละ 85 แต่มีความจำเพาะร้อยละ 100 มีข้อสังเกตว่าในรายงานนี้มีทารกเป็นโรค 3 รายแต่ค่า MCA-PSV ใกล้เคียงจุดตัด (แต่ไม่ถึง) ซึ่งทั้งสามรายนี้มีค่า C/T ratio มากกว่าร้อยละ 50 ดังนั้นการใช้ทั้ง C/T ratio และ MCA-PSV ร่วมกัน น่าจะให้ความถูกต้องสูงสุด

ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ Sirichotiyakul และคณะ[34] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของอัลตราซาวด์ในการทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

ตารางที่ 1 *ความไวและความจำเพาะของมาร์คเกอร์ทางอัลตราซาวด์ในการทำนายภาวะทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทขณะกึ่งการตั้งครรภ์*[39]

มาร์คเกอร์ (คลื่นเสียง)	Hb Bart's (n=100)	ปกติ (n=388)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
หัวใจโตขึ้น (C/T ratio >0.5	95	15	95.0	96.1
รกหนา (> 3 ซม.)	74	15	74.0	96.1
ภาวะบวมน้ำ	33	0	33.0	100.0
น้ำในช่องท้อง	25	0	25.0	100.0
น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ	12	0	12.0	100.0
เยื่อใต้ผิวหนังบวม	12	0	12.0	100.0
น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	10	0	10.0	100.0
ตับโต ม้ามโต	6	1	6.0	99.7
สายสะดือบวม	3	0	3.0	100.0
เส้นเลือดดำสายสะดือโต	7	1	7.0	99.7
น้ำคร่ำน้อย	5	0	5.0	100.0
ครรภ์แฝดน้ำ	9	1	9.0	99.7



รูปที่ 5 ตัวอย่างการคัดกรองในไตรมาสแรกด้วย CT ratio และ MCA-PSV รูปบนทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ค่า CT ratio 0.5 รูปล่างซ้ายเป็นการวัด MCA-PSV ของทารกปกติที่ 11 สัปดาห์ รูปล่างขวาเป็นของทารกที่เป็นโรคที่ 13 สัปดาห์ (CT: cardio-thoracic; MCA-PSV: peak systolic velocity of the middle cerebral artery, SP: spine)

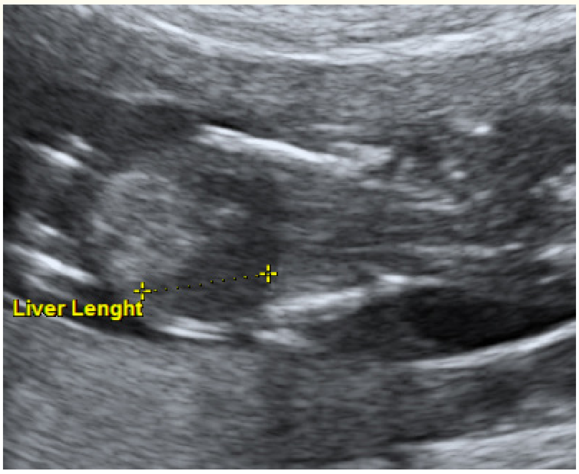
ในทารกปลายไตรมาสแรก (ตารางที่ 2) ในทารกกลุ่มเสี่ยงจำนวน 104 ราย (ส่วนใหญ่อายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ และ 11 สัปดาห์ 10 ราย) และติดตามผลจนทราบการวินิจฉัยที่แน่นอน ซึ่งในจำนวนนี้มีทารกเป็นโรค 30 ราย พบว่า C/T ratio (โดยใช้เกณฑ์จุดตัดผิดปกติที่ 0.48) มีความถูกต้องในการทำนายสูงสุด โดยมีความไวร้อยละ 93.3 และความจำเพาะร้อยละ 93.2 ความหนาของรก (ใช้เกณฑ์จุดตัดผิดปกติที่ 1.8 ซม.) และ MCA-PSV (ใช้เกณฑ์จุดตัดผิดปกติที่ 1.5 MoM) มีความถูกต้องรองลงไป การใช้ CT ratio ร่วมกับ MCA-PSV (เมื่อค่าใดค่าหนึ่งผิดปกติถือว่าเป็นผลบวก) (รูปที่ 5) จะมีประสิทธิภาพดีที่สุดคือมีความไวร้อยละ 96.7 และความจำเพาะร้อยละ 74.3 ส่วนการใช้ความหนารกร่วมกับ C/T ratio ไม่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ เนื่องจากรายที่รกหนานั้นมักจะมีหัวใจโตร่วมด้วยอยู่แล้วจึงไม่เพิ่มความไวในการทำนาย สำหรับ NT ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่ใช้คัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ช่วง 11-14 สัปดาห์พบว่ามีความไวต่ำในการทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ท คือร้อยละ 16.7

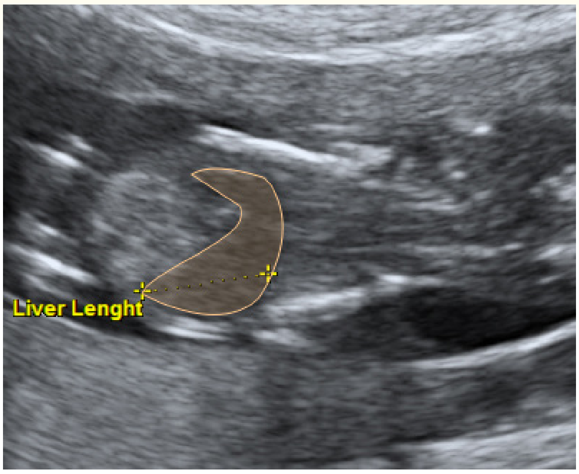
ตารางที่ 2 *ประสิทธิภาพของอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ในการทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ทขณะอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ จากครรภ์ที่มีความเสี่ยง 104 ราย และมีทารกเป็นโรค 30 รายของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่*[6]

อัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ (cut-off points)	ความไว % (95% CI)	ความจำเพาะ % (95% CI)	ค่าทำนายผลบวก % (95% CI)	ค่าทำนายผลลบ % (95% CI)
การหนาของน้ำสะสมที่ท้ายทอย; NT (เปอร์เซนไตล์ที่ 95)	16.7 (3.3-30.0)	98.6 (96.0-100.0)	83.3 (53.5-100.0)	74.5 (39.6-100.0)
อัตราส่วนเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจต่อทรวงอก หรือ CT ratio (จุดตัด 0.48)	93.3 (84.4-100.0)	93.2 (87.5-99.0)	84.8 (72.6-97.1)	97.2 (91.5-100.0)
ความหนาของรก (จุดตัดที่ 1.8 ซม.)	70.0 (53.6-86.4)	63.5 (52.5-74.5)	43.8 (29.7-57.8)	83.9 (73.5-94.3)
MCA-PSV (1.5 MoM)	56.7 (38.9-74.4)	79.7 (70.6-88.9)	53.1 (35.8-70.4)	81.9 (68.6-95.3)
CT ratio ***หรือ*** ความหนาของรก	93.3 (84.4-100.0)	60.8 (49.7-71.9)	49.1 (36.1-62.1)	95.7 (90.5-100.0)
CT ratio ***และ*** ความหนาของรก	70.0 (53.6-84.6)	95.9 (91.5-100.0)	87.5 (74.3-100.0)	88.8 (76.1-100.0)
CT ratio ***หรือ*** MCA-PSV	96.7 (90.2-100.0)	74.3 (64.4-84.3)	60.4 (46.6-74.3)	98.2 (94.5-100.0)
CT ratio ***และ*** MCA-PSV	53.3 (35.5-71.2)	98.6 (96.0-100.0)	94.1 (82.9-100.0)	83.9 (66.4-100.0)
CT ratio ***หรือ*** NT ***หรือ*** MCA-PSV หรือ ความหนาของรก	96.7 (90.2-100.0)	50.0 (38.6-61.4)	43.9 (32.0-55.9)	97.4 (93.5-100.0)

Leung KY และคณะ[44] ทำการศึกษาทำนองเดียวกันในประเทศฮ่องกง โดยศึกษาในการตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง 832 คน มีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท 168 คน (ร้อยละ 20.2) ศึกษาในช่วงอายุครรภ์ 12-15, 16-20 และ 25-30 สัปดาห์ พบว่าอัลตราซาวด์มีความไวและความจำเพาะโดยรวมร้อยละ 100 และ 95.6 ตามลำดับ ทำให้ลดการตรวจด้วยวิธีรุกล้ำลงได้ถึงร้อยละ 80 และทุกรายสามารถวินิจฉัยได้ก่อน 24 สัปดาห์ สำหรับทารกกลุ่มอายุครรภ์ 12-15 สัปดาห์ พบว่า C/T ratio มีความไวมากที่สุดคือร้อยละ 90.7 โดยมีความจำเพาะร้อยละ 97 และถ้าใช้ MCA-PSV ร่วมด้วยจะเพิ่มความไวเป็นร้อยละ 98 แต่ความจำเพาะจะลดลงเป็นร้อยละ 84

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นสนับสนุนว่าในกรณีที่ไม่มีอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ผิดปกติเลยในปลายไตรมาสแรก ความเสี่ยงที่จะเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทต่ำมาก ไม่มีควรตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีรุกล้ำ (invasive)





รูปที่ 6 การวัดความยาวตับของทารกอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ (ภาพบน) ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

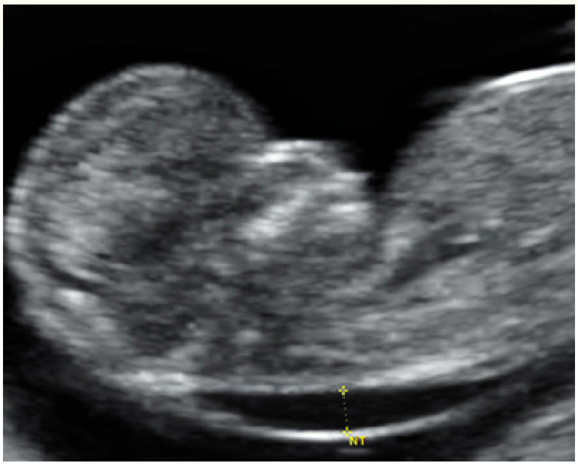
แต่ควรตรวจอัลตราซาวด์ติดตามเป็นระยะ ส่วนรายที่มีค่า C/T ratio หรือ MCA-PSV ผิดปกติโอกาสเป็นโรคสูงมากที่จะเป็นโรค จึงแนะนำให้ตรวจวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยวิธีรุกล้ำเลย

การวัดขนาดตับและม้าม:

ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ตับทารกจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์มากขึ้น เนื่องจากการสร้างจากไขกระดูกไม่เพียงพอ ทำให้มีภาวะตับโต ม้ามโต ในรายที่เป็นมากแล้ว การตรวจโดยผู้มีประสบการณ์สูงอาจวินิจฉัยตับโตม้ามโตได้เลยจากการสังเกตเห็นได้ชัดเจนโดยไม่ต้องวัดอาจ แต่อย่างไรก็ตาม ในกรณีสงสัยควรวัดขนาดอย่างถูกวิธี การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ประเมินขนาดตับก็มีส่วนช่วยให้การวินิจฉัยแม่นยำมากขึ้น การตรวจขนาดความยาวตับทารกที่เป็นกลุ่มเสี่ยงในช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ โดยมีความไวในการทำนายโรคร้อยละ 71 และมีความจำเพาะร้อยละ 95[47] การประเมินขนาดตับด้วยอัลตราซาวด์มีหลายวิธี วิธีที่ง่ายที่สุดและนำไปปฏิบัติอย่างกว้างขวางได้คือการวัดความยาวตับ (liver length) (รูปที่ 6) ซึ่งแนะนำให้วัดระยะห่างจากจุดสูงสุดของโดมกระบังซีกขวาของตับทารกไปยังจุดต่ำสุดทางส่วนล่างของตับซีกขวา แล้วนำค่าที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐาน[48] ซึ่งแปรปรวนไปตามอายุครรภ์ (ควรใช้ค่าอ้างอิงมาตรฐานที่ได้จากประชากรของตนเอง) สำหรับการวัดขนาดม้ามก็มีประโยชน์เช่นเดียวกัน ซึ่งแนะนำให้ตรวจวัดเส้นรอบวงของม้าม โดยการวางเคอเซอร์สำหรับวัด แล้วลากด้วยมือไปตามขอบของม้ามจนรอบ จะให้ค่าที่ถูกต้องกว่าการคำนวณจากการใช้เส้นเส้นผ่าศูนย์กลางสองด้านมาคำนวณ เนื่องจากรูปร่างของม้ามมีความโค้งเว้าจำเพาะ ที่มิได้เป็นรูปทรงเรขาคณิต เมื่อวัดได้แล้วควรเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานของแต่ละอายุครรภ์[49] จากการศึกษาในทารกกลุ่มเสี่ยงต่อการเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวน 334 ราย พบว่าการวัดเส้นรอบวงม้ามมีอัตราการตรวจพบ (detection rate) ร้อยละ 70 และความจำเพาะเป็นร้อยละ 83[50] เนื่องจากความไวและความจำเพาะของการวัดความยาวตับและเส้นรอบวงม้ามยังไม่ดีมากนัก จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ทำนายแบบมาร์คเกอร์เดี่ยว ๆ แต่อาจมีประโยชน์ในการใช้ร่วมกับมาร์คเกอร์อื่น ๆ หรืออาจช่วยประกอบการตัดสินใจในทางเลือกที่จะวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยวิธีรุกล้ำ หรือเลือกการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะมากกว่า เป็นต้น

การสะสมของน้ำบริเวณหลังต้นคอ (Nuchal Translucency: NT):

NT เป็นการวัดความหนาของน้ำที่สะสมบริเวณหลังต้นคอของทารก[51] นับเป็นอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ที่มีความไวสูงในการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ ทำการตรวจวัดตอนปลายไตรมาสแรก (10-14 สัปดาห์) วัดในระนาบ mid-sagittal ของหน้าทารก ซึ่งมีความไวในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 64-70 เมื่อกำหนดค่าผลบวกลวงที่ร้อยละ 5[52]



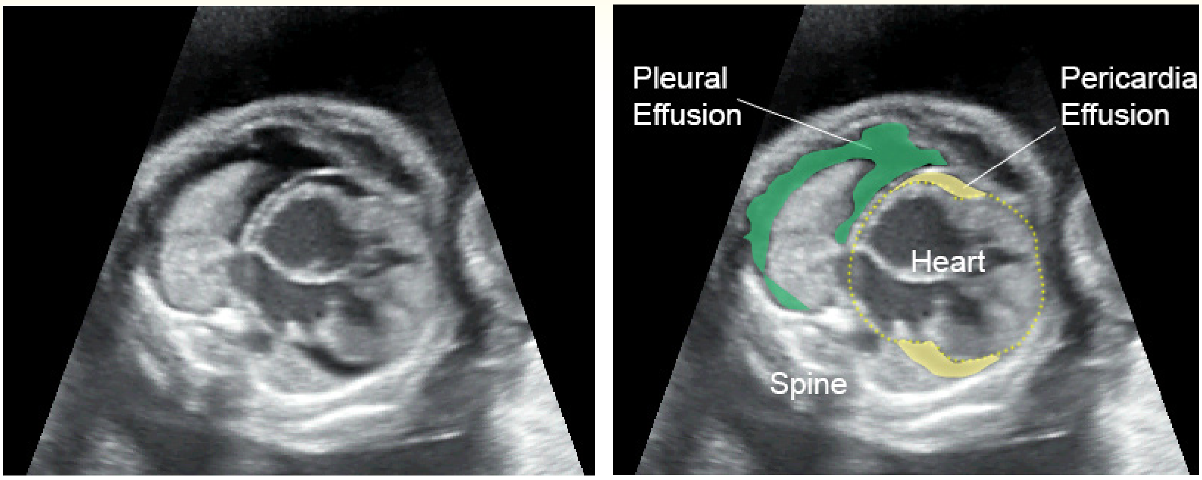
รูปที่ 7 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 18 สัปดาห์: หัวใจโต และมีภาวะครรภ์แฝดน้ำ แสดงการวัดเส้นรอบวงหัวใจด้วยวิธีลากวาด

นอกจากนี้ NT หนายังสัมพันธ์กับความผิดปกติของโครโมโซมอื่น ๆ ด้วย เช่น 45,XO, trisomy 13 และ 18 เป็นต้น และยังสัมพันธ์กับความพิการโดยกำเนิดหลายชนิด เช่น หัวใจพิการโดยกำเนิด ในทารกที่เป็นฮีโมโกลบินบาร์ทบางรายอาจพบว่ามี NT หนาขึ้นกว่าปกติ ในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามในประสบการณ์ของทีมงานผู้เขียนพบว่า NT หนามีความไวต่ำ (detection rate) (ร้อยละ 17) ในการคัดกรองทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท [34] แต่มีค่านายผลบวกสูง (ร้อยละ 83)

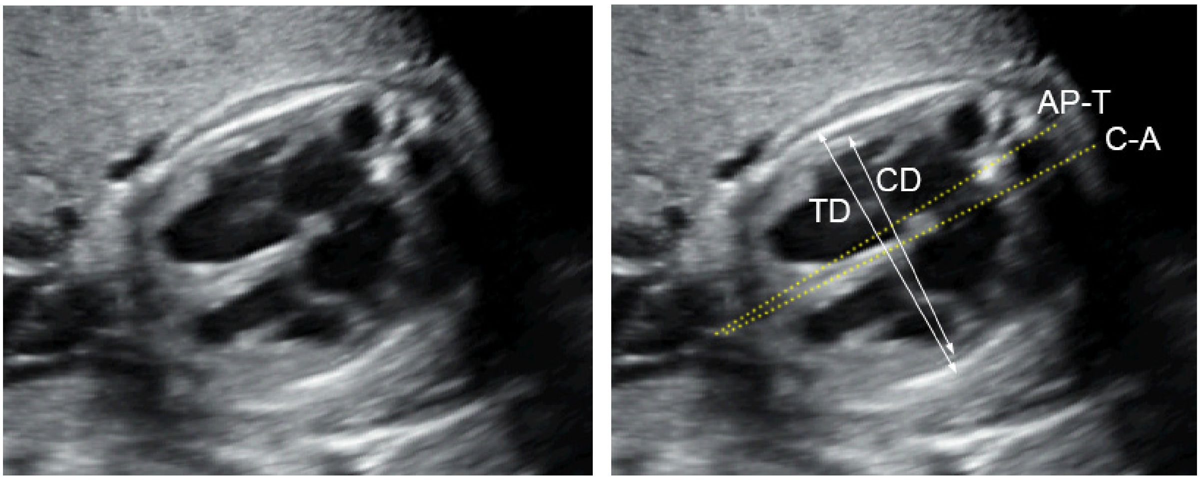
ระยะบวมน้ำแล้ว

ระยะที่มีอาการแสดงบวมน้ำ มีหลักฐานของน้ำคั่งในช่องว่างของร่างกาย ในทารกกลุ่มเสี่ยง (คู่สมรสเป็นพาหะ alpha-thal-1 ทั้งคู่) การมีหลักฐานดังกล่าวบ่งชี้ว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกือบเสมอไป ลักษณะบวมน้ำนี้พบได้บ่อยขึ้นเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ประมาณหนึ่งในสามปรากฏให้เห็นชัดเจนแล้วตั้งแต่ระยะกึ่งการตั้งครรภ์[39] (รูปที่ 8-14) และพบทุกรายในตอนท้ายของการตั้งครรภ์ (ถ้าไม่ยุติการตั้งครรภ์ไปเสียก่อน)

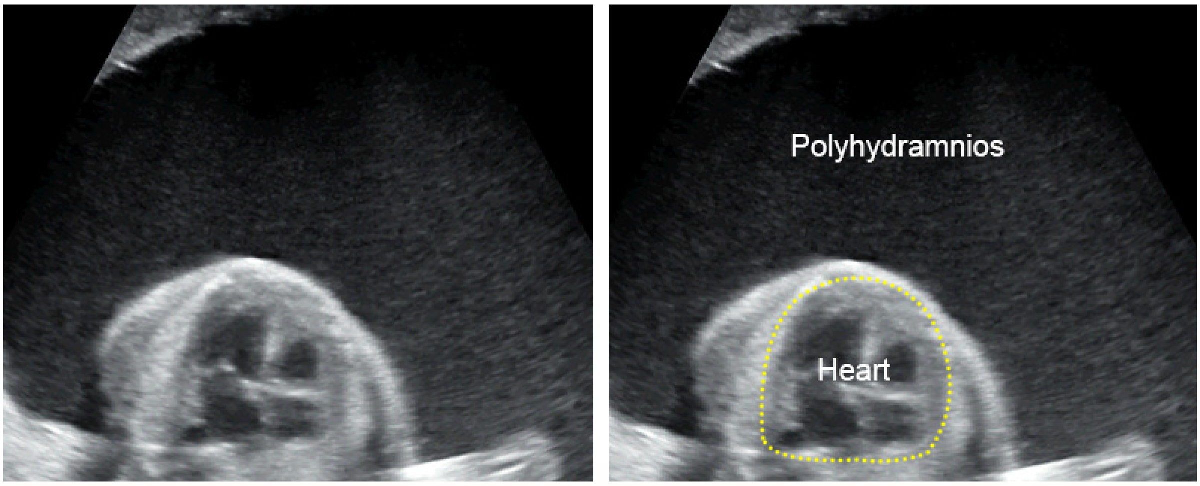
1. น้ำในช่องท้อง (ascites) มีความแปรปรวนได้หลายระดับความรุนแรง ซึ่งพบได้เกือบทุกรายในระยะหลังของการตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่จะเกิดเร็วกว่าน้ำในช่องปอด และในเยื่อหุ้มหัวใจ ในรายที่เป็นแบบฉบับจะเห็นน้ำในช่องท้องโดดเด่นสะดุดตา เป็น free fluid เซาะแทรกระหว่างลำไส้ (จนเห็นลำไส้ลอยในน้ำ) ฉาบให้เห็นขอบตับ และผนังช่องท้องด้านในชัดเจนมากขึ้น อย่างไรก็ตามแม้รายที่เป็นรุนแรงมากแล้วก็อาจมีน้ำในช่องท้องไม่มากก็ได้ เนื่องจากตับม้ามโตมากจนกินเนื้อที่ส่วนใหญ่ของช่องท้อง ขนาดเส้นรอบท้องใหญ่ เบียดดันลำไส้ให้กระจุกอยู่ในพื้นที่จำกัด และมีน้ำขังในช่องท้องในปริมาณไม่มากนัก
2. น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) น้ำแทรกระหว่างเยื่อหุ้มหัวใจกับผิวนอกกล้ามเนื้อหัวใจ เลื่อนไหลขยับตามจังหวะการบีบตัวของหัวใจ การใส่ดอพเลอร์สีจะแสดงการไหลไปกลับระหว่างช่วงบีบตัวและคลายตัวได้ดี และอาจแสดงให้เห็นได้ชัดเจนขึ้นด้วย M-mode ในการวินิจฉัยควรถือที่ความกว้างของน้ำเกิน 2 มม. เพราะในช่วงหลังของการตั้งครรภ์ทารกปกติก็สามารถมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจได้บ้างในปริมาณเล็กน้อย [53, 54] ในทารกฮีโมโกลบินบาร์ทปริมาณน้ำอาจไม่มากนักเนื่องจากหัวใจโตจนกินเนื้อที่มาก แต่ก็มักจะยังคงเห็นน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจชัดเจน
3. น้ำในช่องปอด (pleural effusion) ในรายที่มีปริมาณมากจะสังเกตเห็นได้ไม่ยาก เพราะน้ำจะฉาบและกดเบียดให้ปอดเล็กลง และเซาะแทรกอยู่ตามหลืบมุมของทรวงอกทำให้เห็นรูปร่างปอดและช่องทรวงอกชัดเจนขึ้น อย่างไรก็ตามปริมาณน้ำในช่องปอดของทารกบวมน้ำโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักจะไม่มากโดดเด่นเท่ากับในรายที่เกิดจากปัญหาระบบท่อน้ำเหลือง หรือโครโมโซมผิดปกติ ทั้งนี้เพราะหัวใจขนาดโตมากจนกินเนื้อที่ส่วนใหญ่ของทรวงอก
4. ชั้นใต้ผิวหนังบวม (subcutaneous edema) ในรายที่เป็นมากแล้วอาจบอกได้ด้วยตาเปล่า โดยทั่วไปแนะนำให้วินิจฉัยชั้นใต้ผิวหนังหนาเมื่อวัดได้เกิน 5 มม.[55] การเห็นชั้นใต้ผิวหนังบวมในโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะเด่นในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์ เด่นที่หนังศีรษะ ส่วนมากจะไม่บวมหนามากเหมือนบวมน้ำจากปัญหาระบบท่อน้ำเหลือง (เช่น cystic hygroma) หรือโครโมโซมผิดปกติ
5. ความผิดปกติที่พบในระยะก่อนบวมน้ำ (ดังกล่าวข้างต้น) จะปรากฏชัดเจนมากขึ้น เช่น



รูปที่ 8 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 22 สัปดาห์: หัวใจโตมาก มีน้ำในช่องปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ



รูปที่ 9 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สาม: หัวใจโตมากเต็มทรวงอก น้ำคร่ำน้อยมาก (AP-T: antero-posterior diameter; C-A: cardiac axis; CD: cardiac diameter; TD: thoracic diameter)



รูปที่ 10 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 18 สัปดาห์: หัวใจโตมากจนเต็มทรวงอก และมีภาวะครรภ์แฝดน้ำ

- หัวใจโต ส่วนมากโตจนเห็นได้ชัดและสามารถวินิจฉัยได้ด้วยตาเปล่า (subjective) โตคับทรวงอกแบบสมมาตร (โตทุกช่อง) หัวใจมีการขยายออกรอบด้าน แต่ขยายทางด้านกว้างมากกว่าแนวยาว (cardiac length to cardiac width ratio หรือ global sphericity index มีค่าลดลง) ซึ่งเป็น remodeling ในการตอบสนองต่อภาวะซีดของทารกในครรภ์[56]
- รกหนาในระยะที่มีภาวะบวมน้ำแล้ว รกหนาแทบทุกราย ส่วนมากจะวินิจฉัยรกหนาได้ด้วยตาเปล่า (subjective) ในระยะท้ายของการตั้งครรภ์ รกที่บวมน้ำมีลักษณะเนื้อเรียบสม่ำเสมอ (homogeneous) แบบ ground glass ผิวด้านทารกเรียบขึ้น ไม่โค้งเป็นลอน ไม่เห็นหินปูนจับ ไม่เห็นการแบ่งชัดเจนเป็น cotyledons เหมือนรกปกติ แม้ว่าในครึ่งหลังของการตั้งครรภ์มักจะถือว่ารกหนาผิดปกติเมื่อเกิน 4 ซม.[32] แต่ความหนาของรกในรายที่บวมน้ำแล้วจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักจะรุนแรงกว่าจากสาเหตุอื่น ๆ มักจะหนาถึง 7-10 ซม. โดยแปรปรวนจาก 4 ถึง17 ซม.(14) กรณีที่คลอดในไตรมาสที่สามรกมักจะหนัก 1-2 กิโลกรัมขึ้นไป

6. ตับโต ม้ามโต ซึ่งในระยะที่บวมน้ำแล้วมักจะโตชัดเจน จนผู้ตรวจมักจะสามารถวินิจฉัยได้ด้วยตาเปล่า (subjective) ได้ไม่ยาก ในรายที่ไม่แยกยากด้วยตาเปล่า สามารถวัดความยาวตับและเส้นผ่าศูนย์กลางม้ามเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานดังที่กล่าวมาข้างต้น

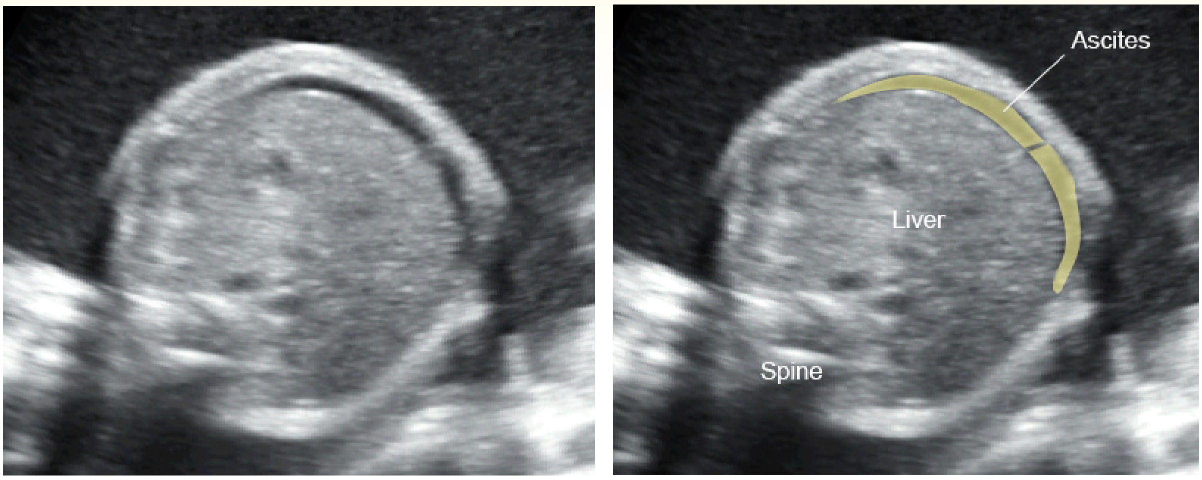
7. ปริมาณน้ำคร่ำน้อย: ในระยะท้ายของทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักจะมีน้ำคร่ำน้อย (แอ่งลึกที่สุดน้อยกว่า 3 ซม.) ซึ่งสัมพันธ์กับการลดการไหลเวียนที่ไตลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะขาดออกซิเจนรุนแรง[14] (เนื่องจากโรคนี้นอกจากซีดแล้วเม็ดเลือดยังนำส่งออกซิเจนไม่ดีด้วย) โดยมากแล้วทารกบวมน้ำจากภาวะซีดที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ จะมี hypervolemia ปริมาณไหลเวียนเลือดมากและมีครรภ์แฝดน้ำ[57-60] แต่ในโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นภาวะครรภ์แฝดน้ำพบได้เฉพาะในช่วงต้น ๆ เท่านั้น

8. สายสะดือบวม และเส้นเลือดดำในสายสะดือโตผิดปกติ ซึ่งจะเห็นได้ชัดเจนโดยเฉพาะเส้นเลือดดำสายสะดือที่อยู่ในตับ[14] นอกจากนี้ ductus venosus ก็พบว่าโตขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเช่นเดียวกัน[14] อย่างไรก็ตามการตรวจนี้อาศัยความรู้สึกเชิงอัติวิสัยที่ต้องอาศัยความคุ้นเคยในการตรวจ

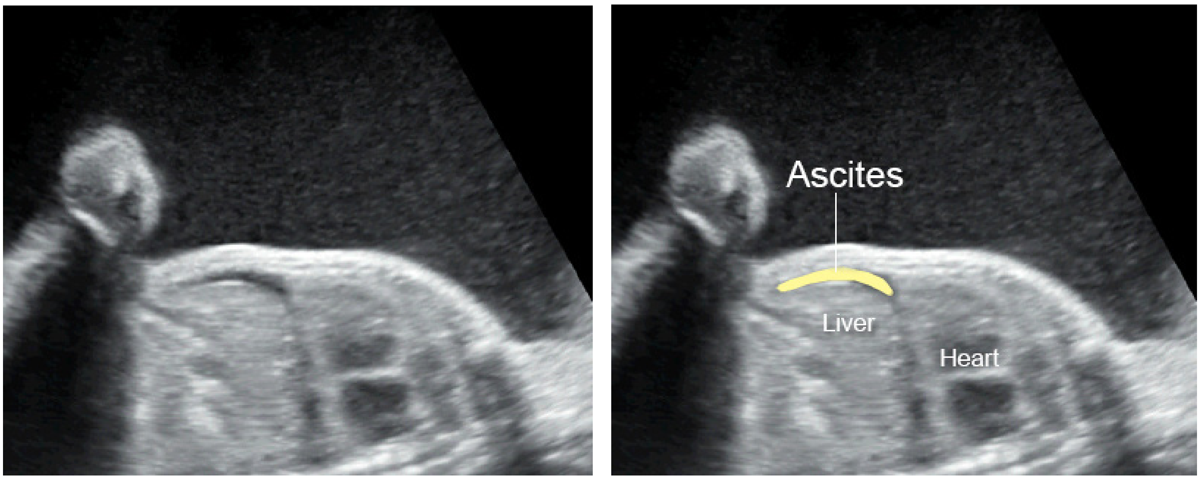
9. ไม่พบความพิการทางโครงสร้างอื่น ๆ ของร่างกายหรือความผิดปกติทางโครโมโซม ที่เป็นสาเหตุจำเพาะของการบวมน้ำ (ดังตัวอย่าง รูปที่ 26-28)

ข้อสังเกตภาวะบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบิน-บาร์ท

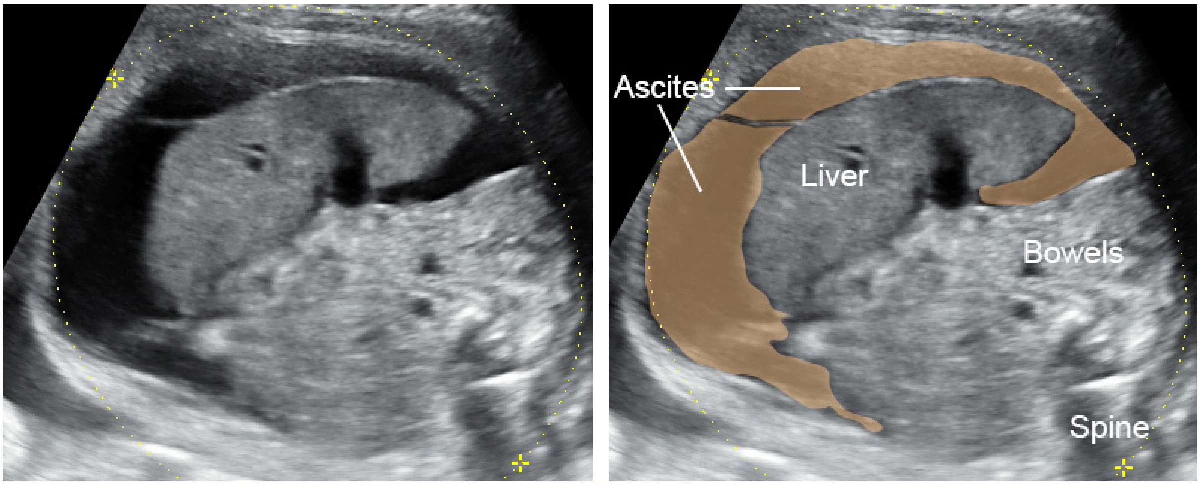
- **ไม่พบความพิการโดยกำเนิดอื่น** ๆ ของร่างกาย แต่อาจมีการขาดหายส่วนปลายของแขนขาได้ในบางราย ซึ่งเป็นลักษะของ transverse limb defects ที่เกิดจากการขาดออกซิเจน
- **การบวมเป็นลักษณะทั่ว** ๆ ไป ไม่ใช่เฉพาะที่เด่นชัดขึ้นหลังกึ่งการตั้งครรภ์ (หลายรายเริ่มเห็นตั้งแต่ต้นไตรมาสที่สอง)
- **ทารกบวมน้ำทั่ว** ๆ ไป ที่หัวใจโต ในภูมิภาคที่มีความชุกสูงของโรคสูง ควรจะต้องแยกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วยเสมอ
- **ในไตรมาสที่สามหัวใจโตมาก** เห็นได้ชัดเจนด้วยตาเปล่า ภาวะบวมน้ำที่หัวใจไม่โต ไม่ใช่การบวมน้ำที่เกิดจากภาวะซีด หรือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท
- **ภาวะบวมน้ำทวีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อย** ๆ (progressive change) ไม่มีการหายไปได้เอง
- **การบวมชั้นใต้ผิวหนังในโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเห็นชัดในระยะท้ายๆ** ไม่บวมหนารุนแรงเท่ากับกลุ่มโครโมโซมผิดปกติ หรือ cystic hygroma ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของท่อน้ำเหลือง
- **การหนาของรกจะจะรุนแรงขึ้นตามอายุครรภ์** และหนามากกว่าการบวมน้ำจากโครโมโซมผิดปกติหรือท่อน้ำเหลืองอุดตัน
- **ในระยะท้าย** ๆ ที่ทารกบวมน้ำชัดเจนแล้วมักจะมีภาวะน้ำคร่ำน้อยร่วมด้วย ซึ่งบ่งชี้ถึงการขาดออกซิเจนจากภาวะซีด ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ปัสสาวะออกน้อย ต่างจากการบวมน้ำจากสาเหตุอื่น ๆ มักจะมีครรภ์แฝดน้ำ ในโรคฮีโมโกลบินบาร์ทอาจมีภาวะครรภ์แฝดน้ำได้ในระยะแรก



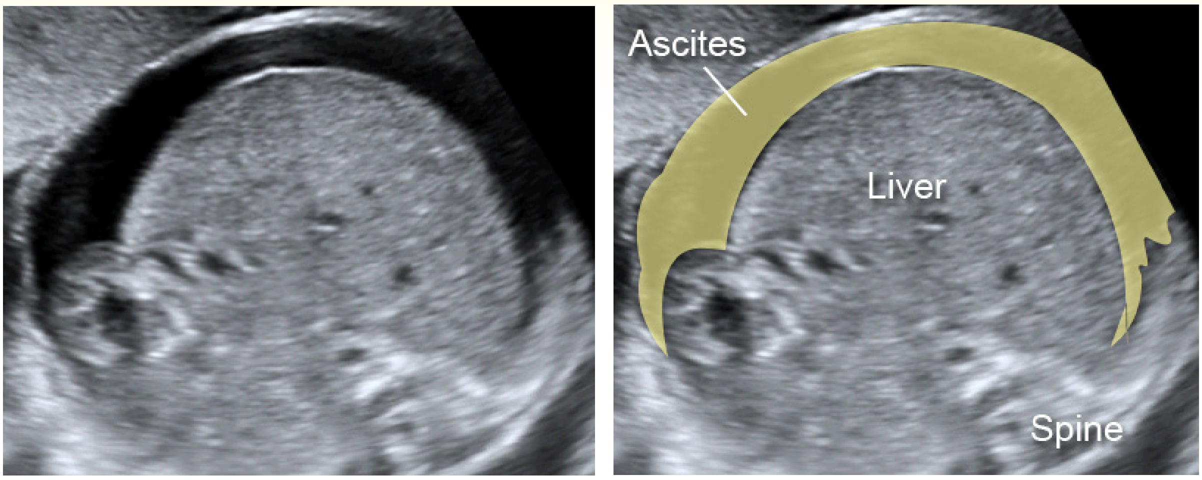
รูปที่ 11 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 22 สัปดาห์ พบว่ามีน้ำในช่องท้องปริมาณเล็กน้อย ฉาบของตับด้านหน้า



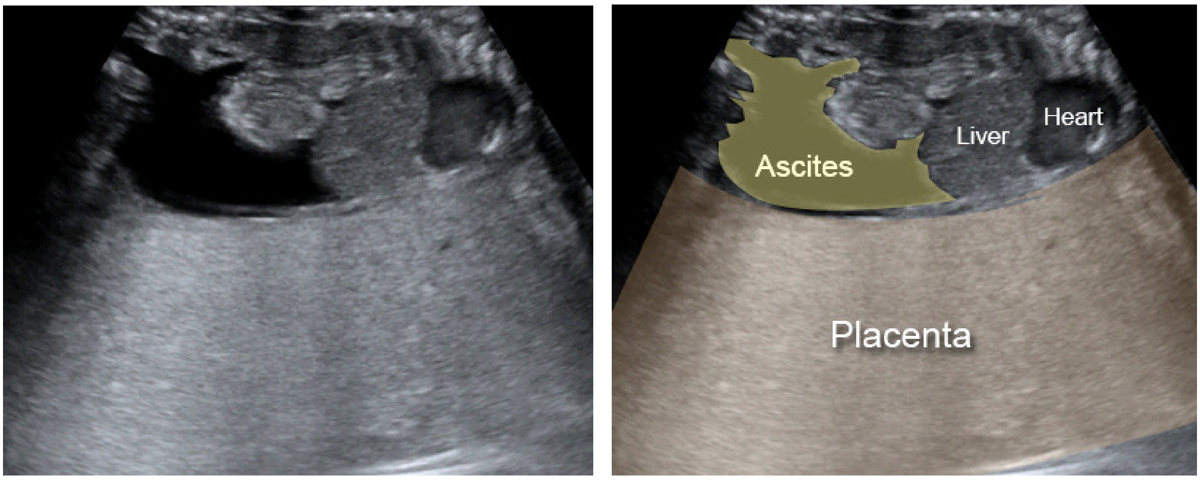
รูปที่ 12 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท อายุครรภ์ 22 สัปดาห์: หัวใจโต มีน้ำในช่องท้องปริมาณเล็กน้อย น้ำคร่ำปริมาณมาก



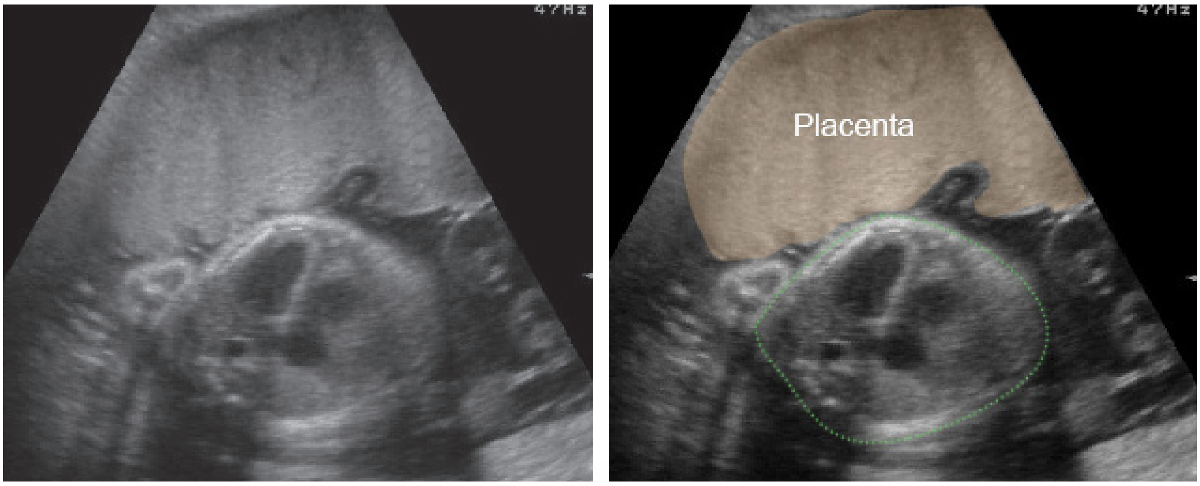
รูปที่ 13 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 25 สัปดาห์: มีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก แทรกอยู่ระหว่างตับ ผนังหน้าท้อง และลำไส้



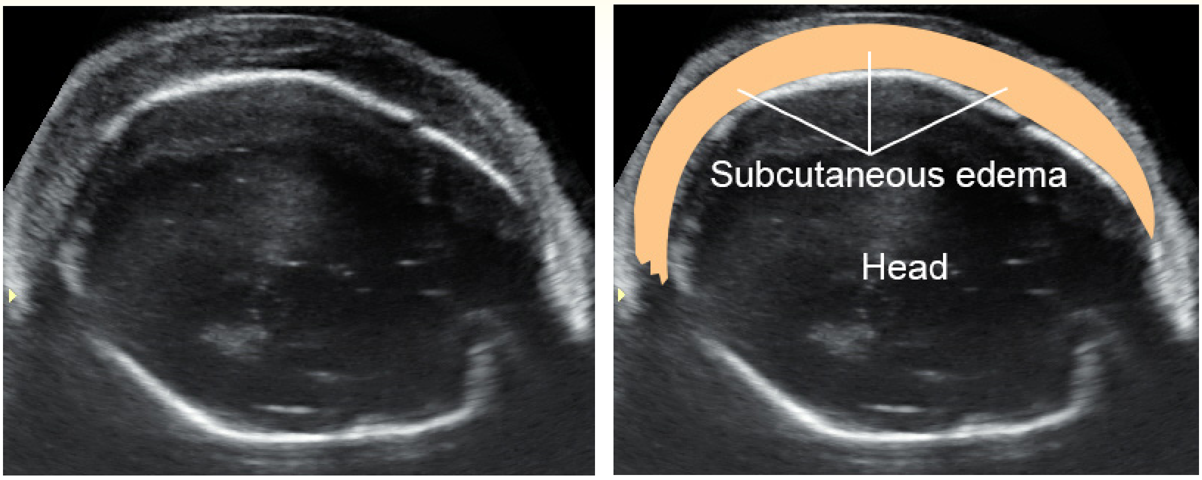
รูปที่ 14 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 22 สัปดาห์: มีน้ำในช่องท้องปริมาณมากแทรกอยู่ระหว่างตับและผนังหน้าท้อง



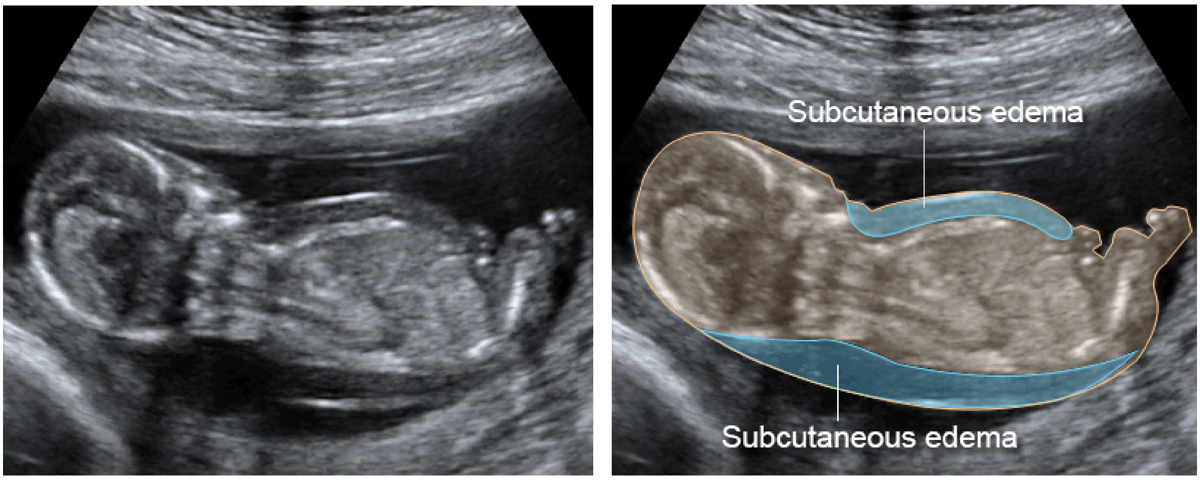
รูปที่ 15 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สาม: มีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก รกมีขนาดใหญ่มาก และปริมาณน้ำคร่ำน้อยมาก



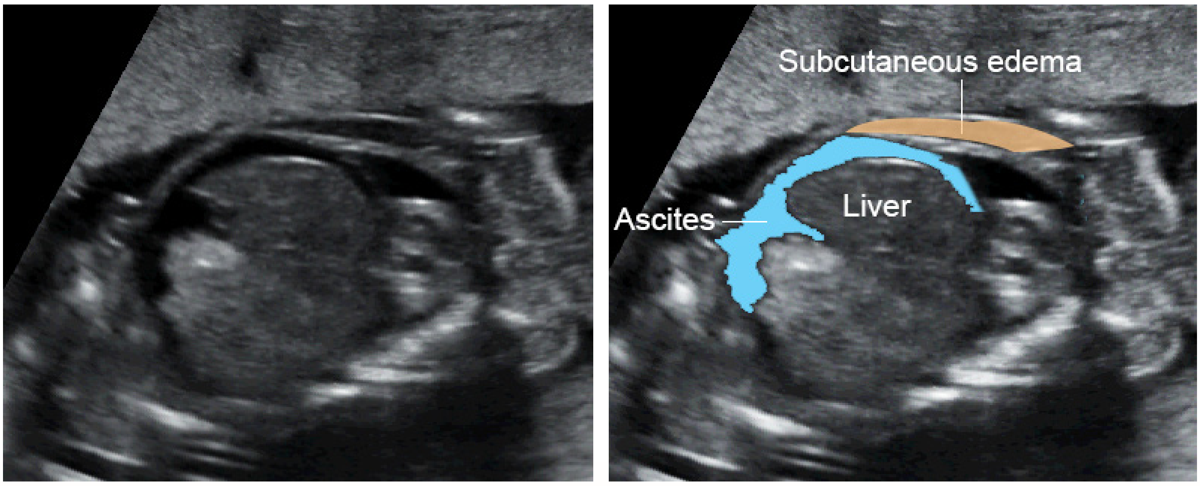
รูปที่ 16 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 18 สัปดาห์: หัวใจโตมาก และรกขนาดหนา (หนา 7.5 ซม.) น้ำคร่ำปริมาณน้อย



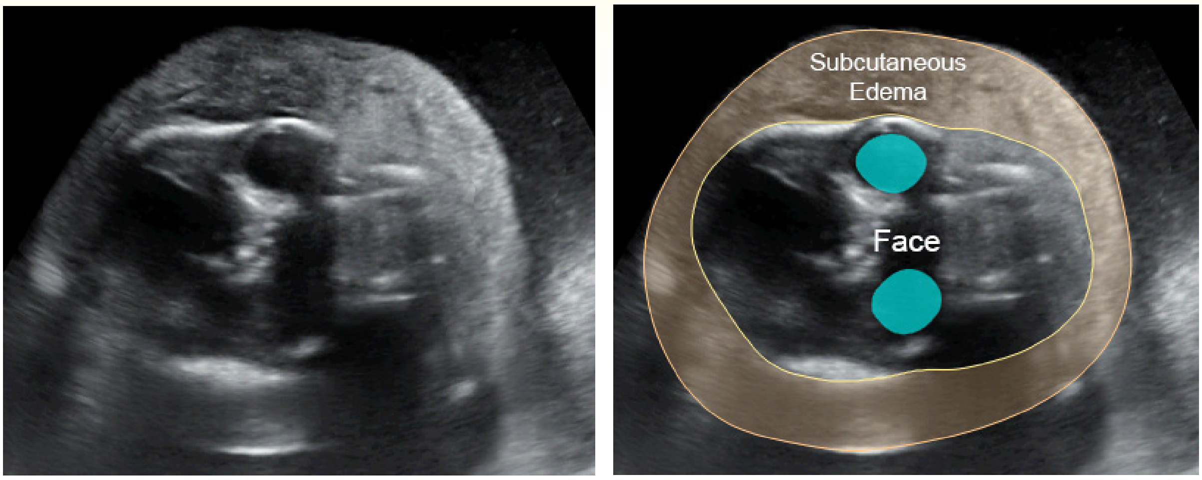
รูปที่ 17 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 23 สัปดาห์: หัวใจโต ชั้นใต้ผิวหนังศีรษะมีความบวมหนามาก



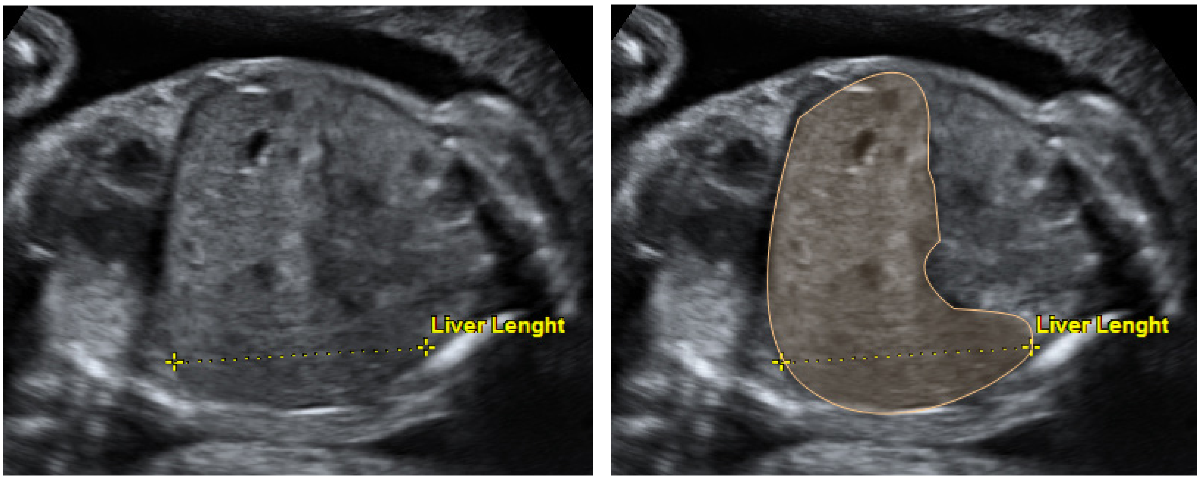
รูปที่ 18 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท บวมน้ำทั้งตัวตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก แสดงชั้นใต้ผิวหน้าหนาตัวบวม



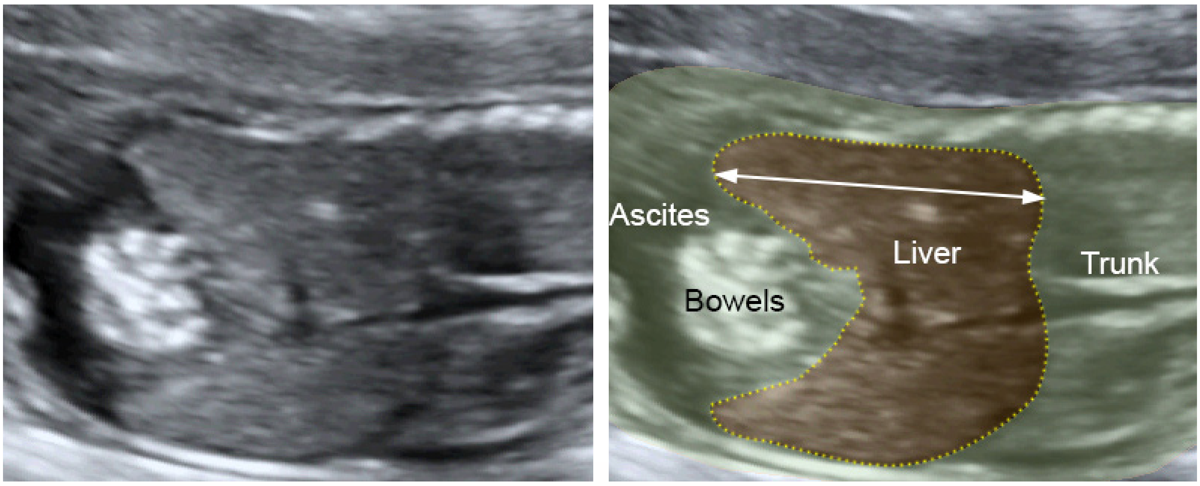
รูปที่ 19 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 18 สัปดาห์ แสดงน้ำในช่องท้อง และชั้นใต้ผิวหนังหนา



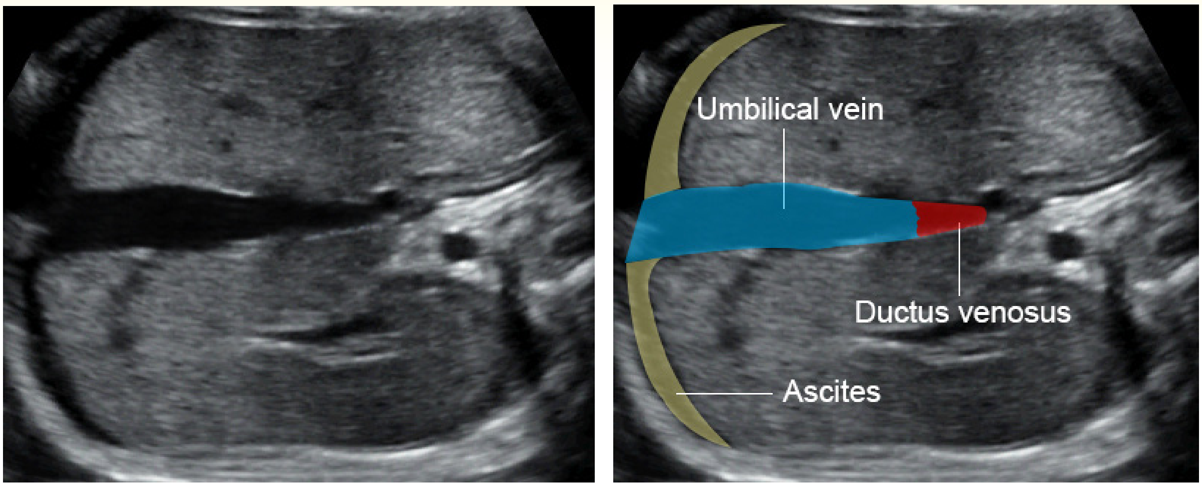
รูปที่ 20 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 32 สัปดาห์: ชั้นใต้ผิวหนังของศีรษะและใบหน้าหนามาก (ในทารกฮีโมโกลบินบาร์ทมักจะไม่หนามากขนาดนี้)



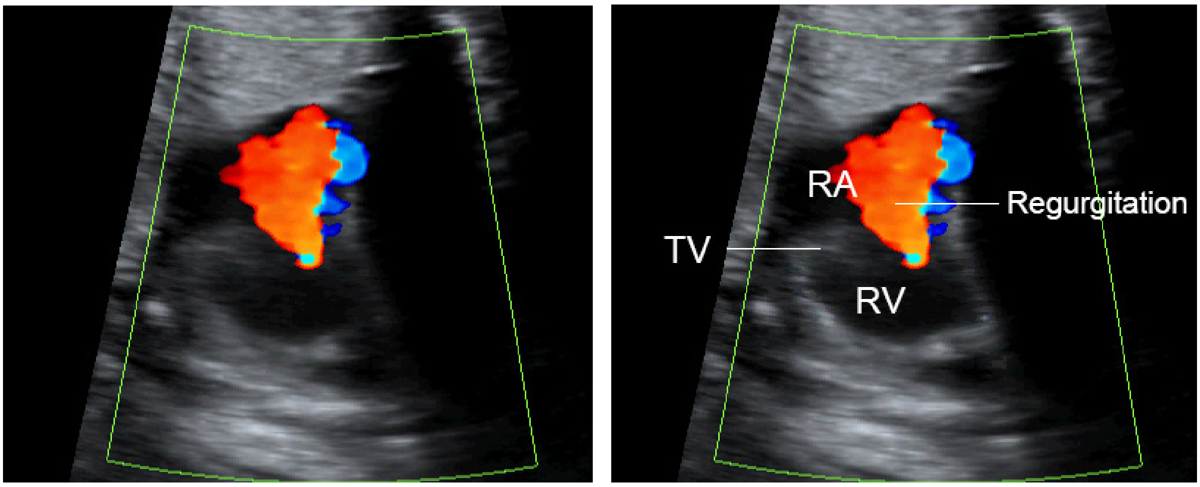
รูปที่ 21 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ปลายไตรมาสที่สอง: ตับโตบวม และวิธีการวัด



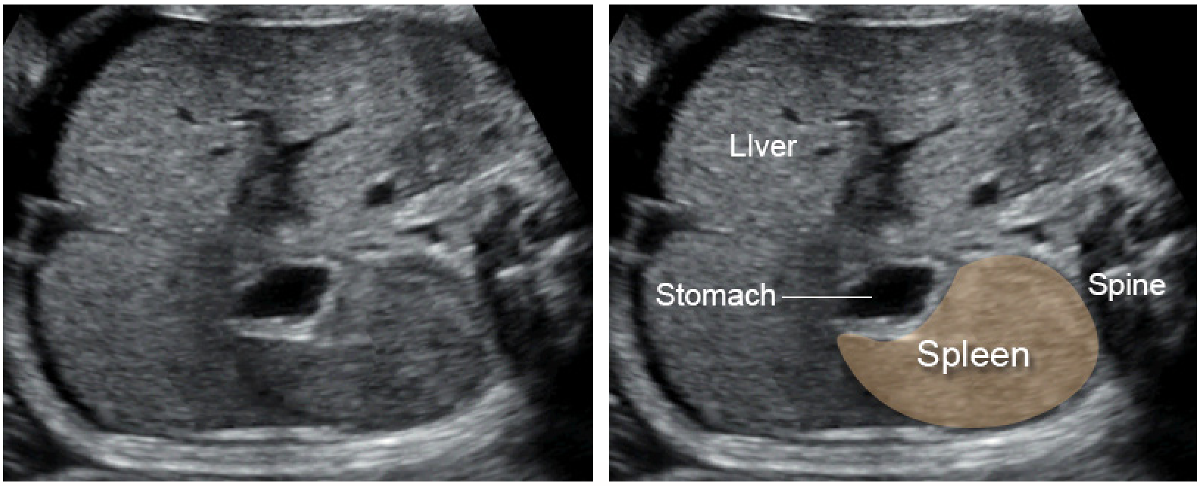
รูปที่ 22 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ปลายไตรมาสที่สอง: ตับโตบวม มีน้ำในช่องท้อง ความเข้มเสียงของลำไส้สูง และแสดงวิธีการวัดความยาวตับ



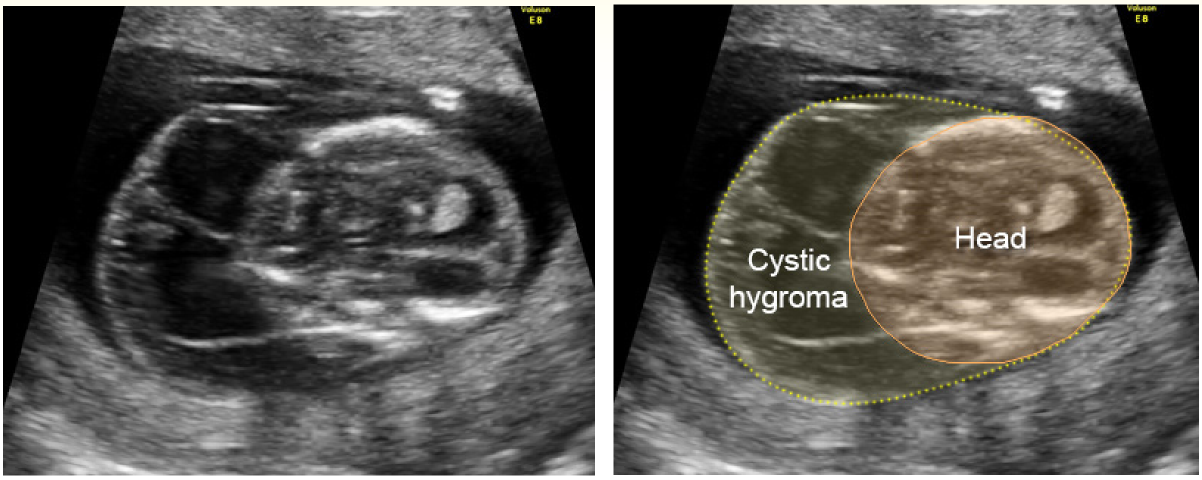
รูปที่ 23 อัลตราซาวด์ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 22 สัปดาห์: มีน้ำในช่องท้อง เส้นเลือดดำสายสะดือโต (1 ซม.) และ ductus venosus โตขึ้น



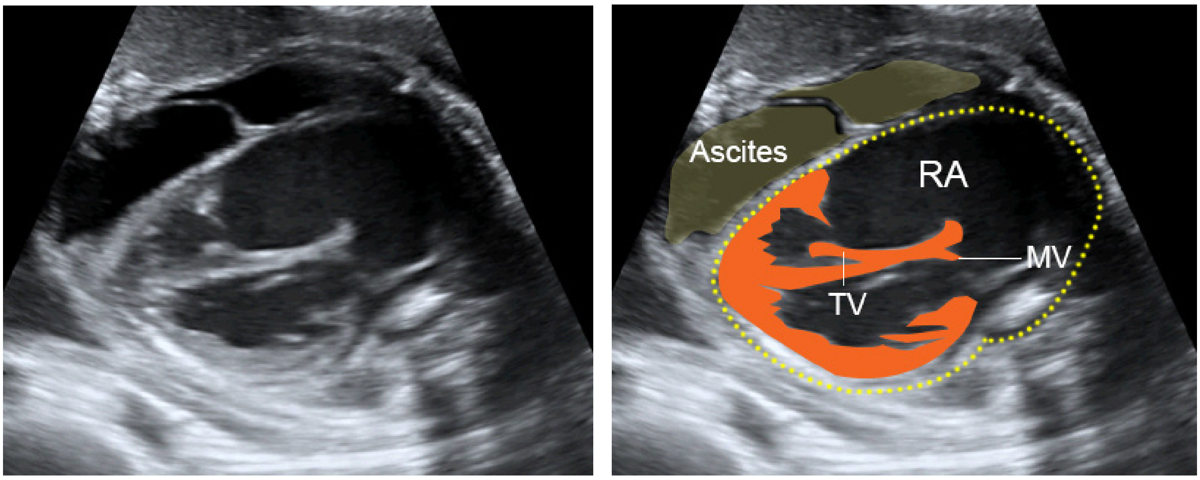
รูปที่ 24 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สาม: หัวใจโตขึ้นทั่วๆไป มีการไหลย้อนกลับของเลือดที่ตำแหน่ง tricuspid valve อย่างแรง (RA: right atrium; RV: right ventricle; TV: tricuspid valve



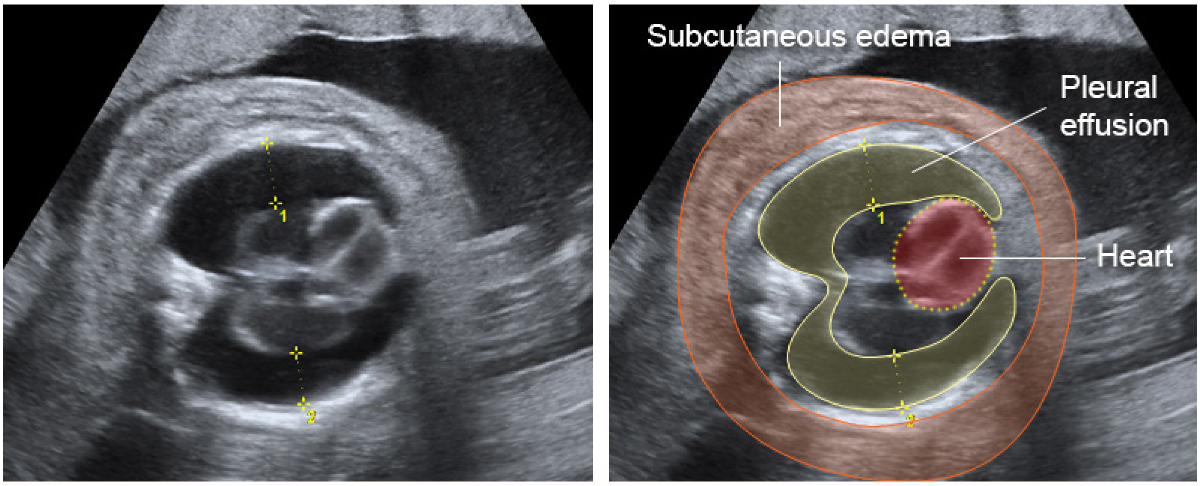
รูปที่ 25 ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ขณะตั้งครรภ์ 20 สัปดาห์: ภาพตัดขวางท้องทารกส่วนบน แสดงภาวะม้ามโต (มีน้ำในช่องท้องด้วย)



รูปที่ 26 อัลตราซาวด์ภาพตัวขวางศีรษะผ่านต้นคอทารก แสดงถุงน้ำที่ต้นคอด้านหลัง เป็นลักษณะจำเโรพาะของ cystic hygroma (อายุครรภ์ 13 สัปดาห์)



รูปที่ 27 อัลตราซาวด์หัวใจทารกที่ระดับวิวสี่ห้อง แสดงหัวใจโตมาก โตเด่นที่ right atrium (RA) มีการติดต่ำของ tricuspid valve (TV) เมื่อเทียบกับ mitral valve (MV) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ Ebstein's anomaly



รูปที่ 28 ทารกบวมน้ำจากกลุ่มอาการดาวน์ มีน้ำในช่องปอดปริมาณมาก ชั้นใต้ผิวหนังหนามาก หัวใจไม่โต

ๆ ที่ร่างกายทารกยังไม่ขาดออกซิเจน ซึ่งสัมพันธ์กับการมีปริมาตรไหลเวียนเลือดมาก

- **โรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีภาวะตับโต** ม้ามโต หัวใจโต ได้มากในระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ ซึ่งทำให้กินพื้นที่ช่องท้องและช่องทรวงอกอย่างมาก ซึ่งทำให้บางรายพบมีน้ำในช่องท้องและช่องปอดไม่มาก หรือแทบไม่เห็นเลยก็มี ในกรณีนี้ทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นเด็กตัวโต (macrosomia) ไม่วินิจฉัยภาวะบวมน้ำ และทารกเหล่านี้มีภาวะ distress ได้บ่อย ซึ่งนำไปสู่การผ่าตัดทำคลอดโดยไม่จำเป็น

เทคนิคในการตรวจวัดที่สำคัญ

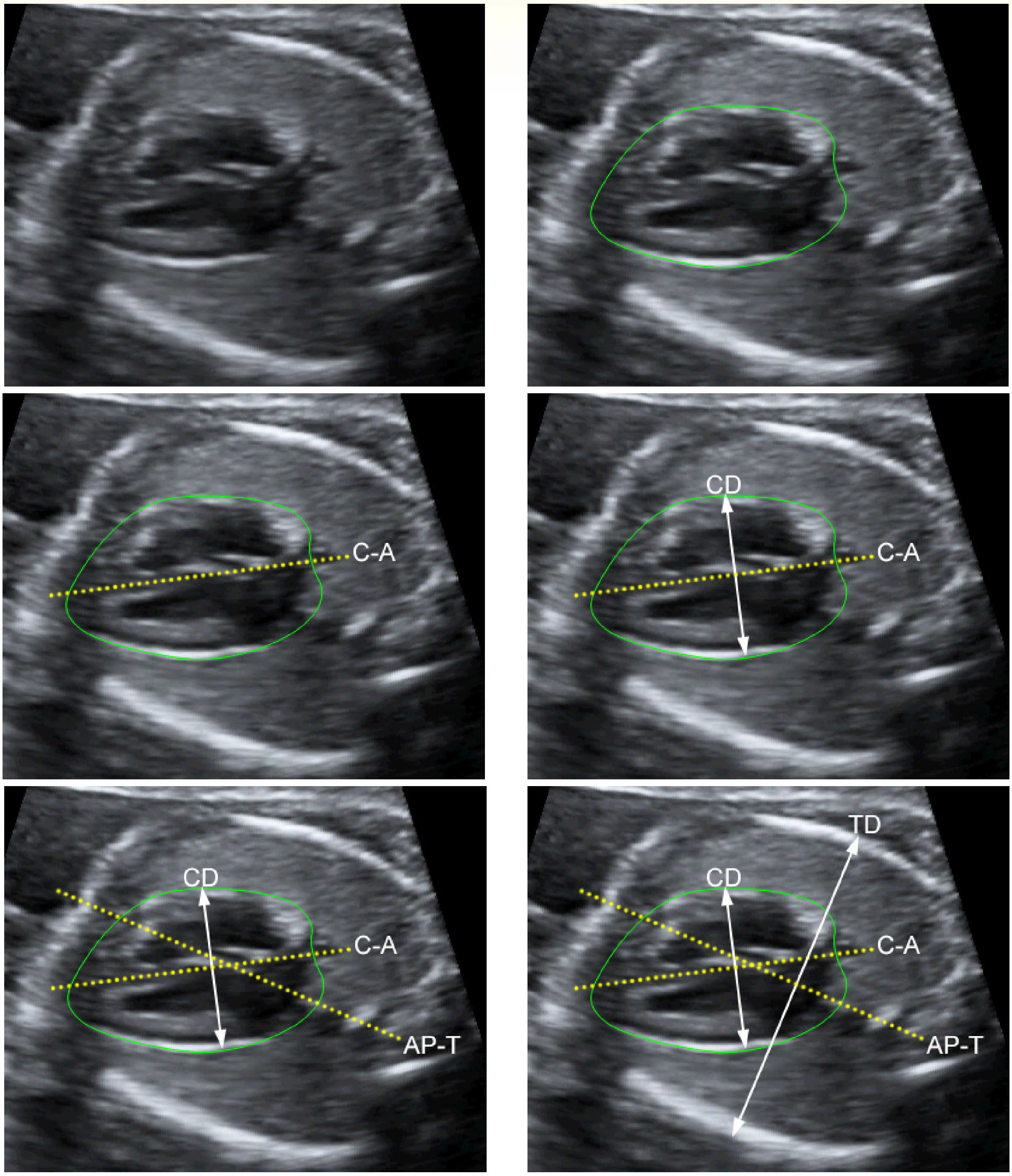
การตรวจวัดขนาดหัวใจ

จากการศึกษาอย่างกว้างขวางของการทำนายทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทตั้งแต่ก่อนบวมน้ำ พบว่าขนาดหัวใจโตขึ้นเป็นอาการแสดงที่เกิดเร็วที่สุดที่ตรวจพบจากอัลตราซาวด์ แม้ว่าจะมีความแปรปรวนของเวลา (อายุครรภ์) ที่หัวใจโตขึ้นเริ่มปรากฏให้เห็น การวัดขนาดของหัวใจทารก (โดยเฉพาะในรายที่ทารกมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้) จะมีประโยชน์อย่างยิ่งในการช่วยให้วินิจฉัยได้เร็วขึ้น อย่างไรก็ตามการวัดขนาดหัวใจในขณะอายุครรภ์ยังน้อยอาจยากสำหรับผู้ที่ไม่คุ้นเคยกับการตรวจหัวใจทารกในครรภ์ ซึ่งต่างกับการตรวจขณะอายุครรภ์มาก (โดยเฉพาะในครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ซึ่งหัวใจจะโตจนวินิจฉัยได้ด้วยตาเปล่าโดยไม่ต้องวัด) จึงจำเป็นที่ต้องฝึกฝนในการวัดให้แม่นยำ โดยเฉพาะสูตินรีแพทย์หรือรังสีแพทย์ที่ต้องตรวจอัลตราซาวด์ทารกในครรภ์ในแถบภูมิภาคที่มีความชุกของโรคนี้สูง ในการตรวจคัดกรองความพิการโดยกำเนิดตอนกึ่งการตั้งครรภ์ในภูมิภาคที่ความชุกสูงดังกล่าวข้างต้น ควรผนวกการวัดขนาดหัวใจทารกเป็นส่วนหนึ่งของการคัดกรองไปด้วย การวัดขนาดหัวใจมีหลายวิธี เช่น เส้นรอบวงหัวใจ [61] เส้นผ่าศูนย์กลางของหัวใจ พื้นที่หัวใจ หรือปริมาตรของหัวใจโดยการใช้อัลตราซาวด์สาม/สี่มิติ [62] และเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงของทารกปกติในแต่ละอายุครรภ์ หรือเทียบเป็นอัตราส่วนกับขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของทรวงอก[39, 44] หรือเส้นรอบวงของทรวงอก หรือเส้นความกว้างของขนาดศีรษะทารก (biparietal diameter)[63] การตรวจวัดขนาดหัวใจไม่ว่าวิธีใดจะมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่นอน คือรายที่หัวใจโตควรได้รับการตรวจยืนยันโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วยวิธีรุกล้ำ เช่น ตรวจเลือดจากสายสะดือ เป็นต้น ส่วนรายที่ขนาดหัวใจปกติ สามารถตรวจติดตามได้ด้วยความมั่นใจว่าเป็นโรค และสามารถหลีกเลี่ยงการตรวจด้วยวิธีรุกล้ำได้

จากการศึกษาหลายรายงาน[38, 42, 44] และประสบการณ์ของทีมงานผู้เขียนมีความเห็นสอดคล้องกันว่าวัดอัตราส่วนเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจต่อเส้นผ่าศูนย์กลางทรวงอก (cardio-thoracic ratio; CT ratio) เป็นวิธีที่สะดวกและง่ายต่อการเรียนรู้ ฝึกฝนไม่ยาก มีความแปรปรวนในการวัดแต่ละครั้งต่ำ (reproducible) ใช้เวลาในการวัดไม่นาน ไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องอัลตราซาวด์ที่มีความละเอียดสูงมาก จึงเหมาะสมที่สุดสำหรับการประยุกต์ใช้ในวงกว้าง ส่วนการวัดด้วยเทคนิคอื่น ๆ เช่น เส้นรอบวง หรือพื้นที่ หรือปริมาตรหัวใจ ก็มีประโยชน์เช่นกัน แต่อาศัยความชำนาญ และใช้เวลาในการตรวจวัดมากกว่า ความแปรปรวนในการวัดสูงกว่าทั้งระหว่างผู้ตรวจแต่ละคนและในแต่ละครั้งของตัวผู้ตรวจคนเดียวกัน ไม่สะดวกในทางปฏิบัติในวงกว้าง ดังนั้นในที่นี้จะขอกล่าวรายละเอียดเฉพาะการวัด C/T ratio เพื่อเป็นแนวทางในการฝึกฝนเพื่อเพิ่มทักษะในการตรวจวัด

เทคนิคในการตรวจวัด C/T ratio[41] (รูปที่ 29-30)

1. ตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้องตามเกณฑ์มาตรฐาน จนได้เพลน four-chamber view ในขณะที่ทารกไม่หายใจ ซึ่งเป็นเพลนมาตรฐานที่ตรวจเป็นกิจวัตร ในการตรวจคัดกรองความพิการของทารกในไตรมาสที่สอง
2. ปรับหัวตรวจอัลตราซาวด์เพิ่มเติมอีกเล็กน้อย โดยให้คงภาพ four-chamber view ที่สมมาตรกันไว้ และเห็นซี่โครงทั้งสองข้างสมมาตรกัน ซึ่งขั้นตอนนี้ต้องการความละเอียดอ่อนในการปรับภาพสูง และต้องการการฝึกฝนนอกเหนือไปจากการตรวจหัวใจตามกิจวัตร



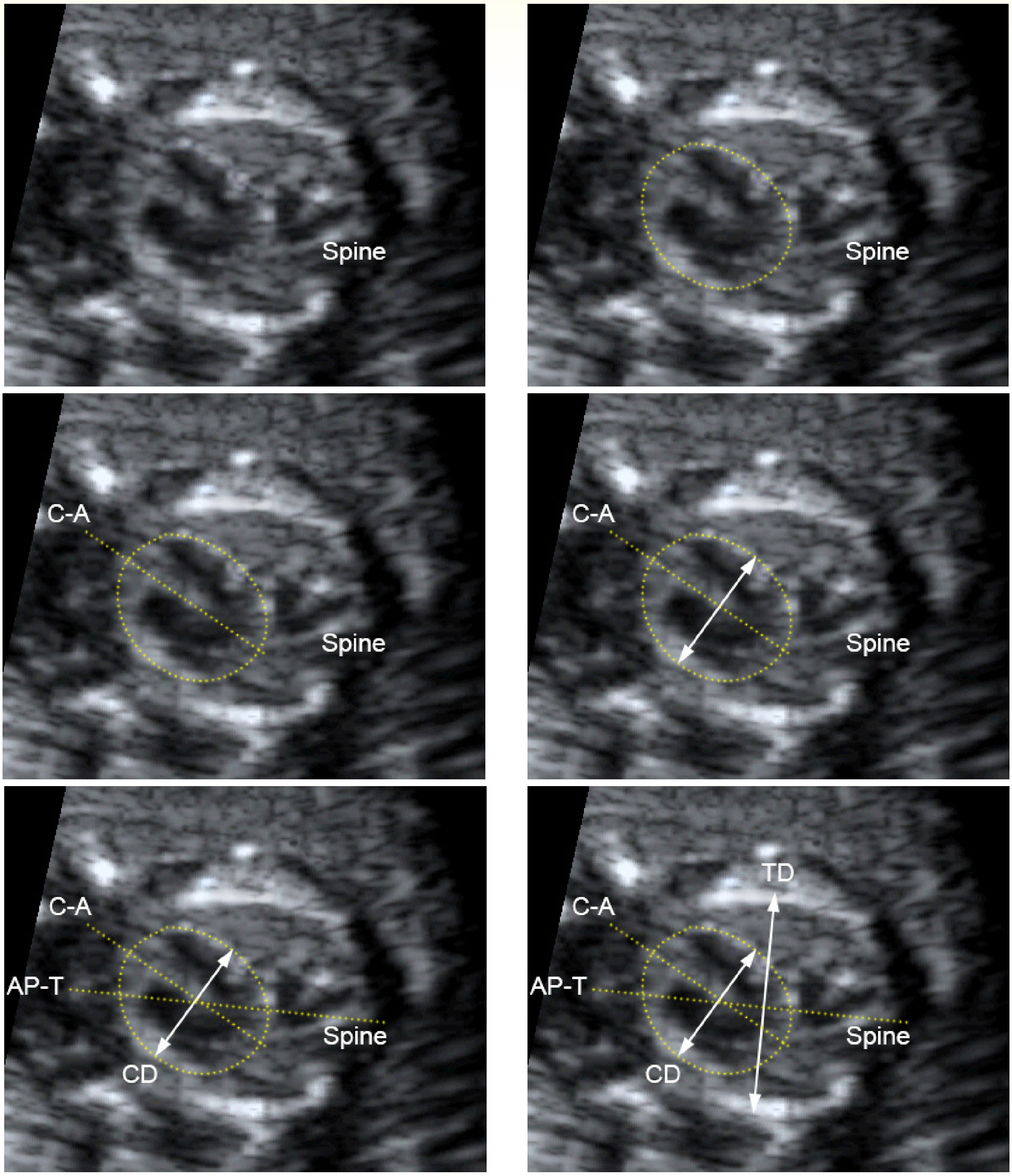
รูปที่ 29 ภาพแสดงการวัด cardio-thoracic ratio ของทารกปกติที่อายุครรภ์ 20 สัปดาห์ แสดงการลากเส้นสมมุติของแนวหน้าหลังของทรวงอก (AP-T: anteroposterior diameter of thorax) และแนวแกนของหัวใจ (C-A: cardiac axis) และลากเส้นผ่าศูนย์กลางของทรวงอกและหัวใจให้ตั้งฉากกับแนวดังกล่าว โดยผ่านส่วนที่กว้างที่สุดของทรวงอกและหัวใจตามลำดับ (CD: cardiac diameter; TD: thoracic diameter)

3. เมื่อได้เพลนภาพที่ต้องการแล้วให้ freeze ภาพไว้ แล้วทำการตรวจทบทวนแบบ cine loop โดยการเลื่อนเดินหน้าและถอยหลังเพื่อทำการตรวจทีละเฟรม เฟรมที่ต้องการวัด C/T ratio จะต้องเป็นเฟรมสุดท้ายของช่วงคลายตัว (end-diastolic frame) ซึ่งเป็นเฟรมที่ ventricles ทั้งสองข้างขยายตัวมากที่สุด (แต่ขนาด atria เล็กที่สุด) โดยถ้าเลื่อนเดินหน้าหรือถอยหลังไปหนึ่งเฟรมขนาด ventricles จะเล็กลง
4. ลากเส้นแนว cardiac axis หรือแนว interventricular septum (IVS) เพื่อเป็นแนวสำหรับอ้างอิงในการวัดในขั้นตอนต่อไป เส้นนี้จะลากผ่านกลาง IVS หรือแบ่ง IVS ออกเป็นสองซีกเท่ากัน
5. วัดความกว้างของเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจ (cardiac diameter) โดยวางเคอร์เซอร์ที่ขอบนอกของ ventricles ทั้งสองข้าง โดยเลือกตำแหน่งที่มีความกว้างมากที่สุด ซึ่งมักจะอยู่ระดับใกล้กับ AV valves หรือต่ำกว่าเล็กน้อย ลากให้แนวเส้นนี้ตั้งฉากกับแนวเส้น cardiac axis ที่ลากไว้อ้างอิงก่อนหน้านี้ ถ้าไม่ตั้งฉากจะทำให้ความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจคลาดเคลื่อน
6. ลากเส้นแนวหน้าหลังของทรวงอกทารก (antero-posterior diameter) โดยลากผ่านกลางกระดูกสันหลัง และกระดูก sternum ของทารก ลากเส้นนี้เพื่อเป็นแนวอ้างอิงในการวัดเส้นผ่าศูนย์กลางทรวงอกต่อไป
7. วัดความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางทรวงอก (transverse diameter) โดยวางเคอร์เซอร์สำหรับวัดที่ขอบนอกของซี่โครงทั้งสองข้าง ในตำแหน่งที่กว้างที่สุดของทรวงอก เส้นผ่าศูนย์กลางนี้จะต้องลากให้ตั้งฉากกับเส้นแนวหน้าหลังที่ลากไว้ก่อนหน้านี้
8. คำนวณหาค่า C/T ratio โดยหารเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจด้วยเส้นผ่าศูนย์กลางทรวงอก การคำนวณนี้อาจตั้งกำหนดล่วงหน้า (preset) ในเครื่องอัลตราซาวด์ ซึ่งพร้อมจะรายงานผลทันทีทุกครั้งที่วัด C/T ratio

การแปลผล โดยทั่วไปแล้วถือว่าค่า C/T ratio ที่มากกว่า 0.5 บ่งชี้ว่าหัวใจโตขึ้น ซึ่งเป็นอาการแสดงออกของการมีภาวะซีด จึงมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้ อย่างไรก็ตามค่าจุดตัด (cut-off) ที่ 0.5 นี้ใช้ได้ดีที่สุดในช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ (อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์) อย่างไรก็ตามค่า C/T ratio เพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์เล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญ การแปลผลจึงต้องคำนึงถึงอายุครรภ์ด้วย การตรวจในช่วงอื่นของอายุครรภ์ควรจะนำค่าที่วัดได้ไปเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานของแต่ละอายุครรภ์ (41) และถือว่าหัวใจโตเมื่อวัดค่า C/T ratio ได้เกินค่าเปอร์เซนไตล์ที่ 95 สำหรับอายุครรภ์นั้น ๆ เช่น ค่าจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการตรวจช่วงอายุครรภ์ 13-14 สัปดาห์ คือค่า 0.48(34) ให้ความถูกต้องมากกว่าจุดตัด 0.5 เป็นต้น

ปัญหาในการตรวจวัด C/T ratio

1. ในกรณีที่ตำแหน่งหัวใจแปรปรวนไปจากปกติ จนไม่สามารถปรับได้เพลน four-chamber view และเพลนตัดขวาง (cross-section) ของทรวงอก (ซึ่งซี่โครงที่สมมาตรกัน) อยู่ในภาพเดียวกันได้ ให้แยกวัดเส้นผ่าศูนย์กลางหัวใจและทรวงอกคนละครั้งกัน (แต่อยู่ในตำแหน่งเดียวกัน แต่มีการปรับหัวตรวจเล็กน้อยเพื่อให้ค่าที่ถูกต้องกว่า)
2. เส้นแนวขอบของหัวใจไม่คมชัด แยกกับเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ยาก ซึ่งจะเป็นปัญหากับการตรวจภาพนิ่งหลัง freeze แต่การสังเกตอย่างรอบคอบก่อนที่จะ freeze ภาพ หรือการย้อน cine loops ดูหลาย ๆ รอบจะช่วยในการแยกได้ดีขึ้น เพราะขอบนอกของหัวใจจะสังเกตมีการเคลื่อนขยับอย่างชัดเจนตามจังหวะการบีบตัวของหัวใจ ส่วนเนื้อเยื่อรอบหัวใจไม่มีการขยับ หรือขยับแบบตาม (passive) เพียงเล็กน้อย เมื่อสังเกตเห็นขอบชัดเจนแล้วจึงค่อย freeze เมื่อ freeze แล้วจะทราบตำแหน่งขอบง่ายขึ้น แล้วปรับหาตำแหน่งที่เป็น end-diastole ต่อไป
3. ขอบด้านหลังของซี่โครงไม่มีความคมชัด แก้ด้วยการตรวจซ้ำและสังเกตแนวที่แท้จริงก่อน freeze เช่นเดียวกัน



รูปที่ 30 ภาพแสดงการวัด cardio-thoracic ratio ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ แสดงการลากเส้นสมมุติของแนวหน้าหลังของทรวงอก (AP-T: anteroposterior diameter of thorax) และแนวแกนของหัวใจ (C-A: cardiac axis) และลากเส้นผ่าศูนย์กลางของทรวงอกและหัวใจให้ตั้งฉากกับแนวดังกล่าว โดยผ่านส่วนที่กว้างที่สุดของทรวงอกและหัวใจตามลำดับ (CD: cardiac diameter; TD: thoracic diameter)

การวัดความหนาของรก

ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีรกหนาหรือบวมขึ้น ปริมาตรมากขึ้น ซึ่งจะเกิดขึ้นก่อนมีภาวะทารกบวมน้ำ การตรวจพบว่ารกหนาหรือบวมขึ้นก็มีส่วนช่วยทำนาย ในระยะท้ายของทารกบวมน้ำจากโรคนี้รกจะหนามาก เช่น 7-10 เซนติเมตร ซึ่งวินิจฉัยได้ง่ายด้วยตาเปล่าโดยไม่ต้องวัดก็ได้ แต่ในช่วงอายุครรภ์ยังน้อย ขณะที่ความหนาเพิ่มขึ้นยังไม่เด่นชัด อาจยังแยกยากจากทารกปกติ การวัดความหนาที่ถูกต้องอย่างเป็นระบบจะมีประโยชน์ในการทำนาย การบวมหรือการเพิ่มปริมาตรของรกอาจประเมินอย่างง่าย ๆ ด้วยการวัดความหนา หรือการวัดปริมาตรด้วยอัลตราซาวด์สามมิติ (แต่ยังมีขีดจำกัดในประยุกต์ใช้อยู่มาก ใช้เวลาในการตรวจนาน และต้องการทักษะสูง)(64, 65) ในทางปฏิบัติจะวัดเพียงความหนา(35, 37, 44) เพราะสะดวก และเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ในวงกว้าง

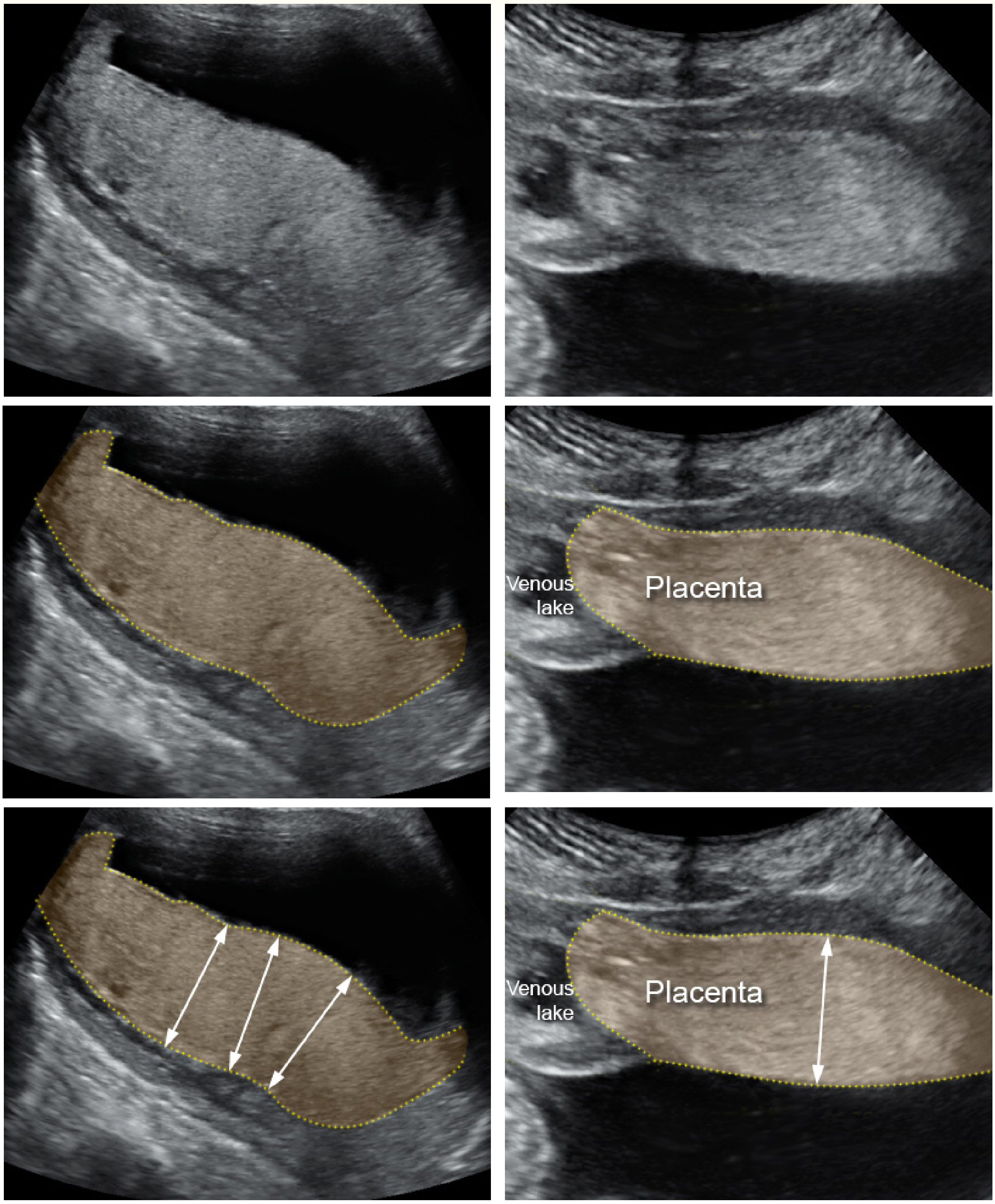
เทคนิคในการวัดความหนาของรก[40] *(รูปที่ 31)*

1. ตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้อง หาตำแหน่งของรก แล้วตรวจกวาดโดยรอบอย่างทั่วถึงเพื่อหาตำแหน่งของรกที่มีความหนามากที่สุด โดยไล่จากขอบรกด้านซ้ายไปขวา และด้านบนไปล่างให้เห็นโดยรอบ ส่วนใหญ่แล้วตำแหน่งที่หนาที่สุดมักจะอยู่บริเวณส่วนกลางของรก
2. ปรับหัวตรวจอัลตราซาวด์ให้เห็นรกส่วนที่หนาที่สุดที่ต้องการวัดอยู่กลางจอภาพ และให้เห็นเส้นแนวแบ่งของรกและผนังมดลูกชัดเจน
3. พยายามปรับหัวตรวจให้แนวลำเสียงอัลตราซาวด์ตั้งฉากกับระนาบของรก เสมือนหนึ่งใช้มีดฝานแผ่นเนื้อหมูที่วางอยู่บนเขียงโดยไม่เอียงไปด้านใดด้านหนึ่ง เพื่อให้ได้ความหนาที่เป็นจริง ถ้าไม่ตั้งฉากกับแผ่นเนื้อหมู (หรือรก) แล้ว คือการฝานเฉียง ๆ หน้าตัดที่ได้มา (คือภาพหน้าตัดรกบนจอภาพ) จะมีค่ามากกว่าความเป็นจริง ดังนั้นก่อนทำการวัดจำเป็นต้องระมัดระวังในการปรับหัวตรวจให้ลำเสียงตัดฝานเนื้อรกแบบตั้งฉากจริง ๆ ขั้นตอนนี้ใช้เวลาพอสมควร เพราะต้องเอียงหัวตรวจไปมาทีละน้อย ๆ จนได้ภาพที่เหมาะสม แล้วจึง freeze ภาพเพื่อทำการวัด
4. วัดความหนาของรก: จากภาพที่ freeze ให้กำหนดแนวเส้นที่แยกระหว่างขอบรกกับผนังมดลูกให้เป็นแนวที่ชัดเจน และกำหนดแนวเส้นผิวรกด้านชิดน้ำคร่ำ ซึ่งทั้งสองเส้นจะเป็นแนวที่ทอดค่อนข้างขนานกัน วางเคอร์เซอร์สำหรับการวัดที่เส้นทั้งสอง ณ ตำแหน่งที่หนาที่สุด โดยให้เส้นวัดระยะห่างนี้ตั้งฉากระหว่างเส้นคู่ขนานที่กล่าวมาข้างต้น

การแปลผล: รกหนาผิดปกติถือว่ามีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือภาวะซีด ความหนาของรกเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ และถือว่าหนาผิดปกติเมื่อวัดได้ความหนาเกินเปอร์เซนไตล์ที่ 95 ของแต่ละอายุครรภ์ เมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐาน[40] อย่างไรก็ตามความหนาของรกที่เปลี่ยนตามอายุครรภ์นั้นเป็นไปอย่างช้า ๆ และความต่างของแต่ละอายุครรภ์มีเพียงเล็กน้อย ดังนั้นเพื่อความสะดวกในการประยุกต์ใช้ทางคลินิก หลายท่านจึงใช้ค่าที่แน่นอนเป็นวินิจฉัยรกหนา เช่น ถ้าในระยะท้ายของการตั้งครรภ์ ถือว่าผิดปกติถ้าหนามากกว่า 4 เซนติเมตร[32] แต่ในระยะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-22 สัปดาห์) ถือว่าผิดปกติถ้าหนาเกิน 3 เซนติเมตร[37] หรือในปลายไตรมาสแรกถือว่าผิดปกติถ้าหนาเกิน 1.8 เซนติเมตร[34]

ข้อควรระวังในการวัดความหนาของรก

1. แนวลำเสียงจากหัวตรวจอัลตราซาวด์ไม่ตั้งฉากกับรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่รกเกาะด้านข้าง หรือส่วนล่างของมดลูก ทำให้ค่าที่วัดยาวกว่าความจริงของรก
2. ในกรณีที่รกเกาะด้านหลัง ทารกอาจบังรก แต่หากวัดในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์จะไม่พบปัญหานี้
3. รกมีรูปร่างและความหนาที่ไม่สม่ำเสมอ ค่าที่วัดจากตำแหน่งที่หนาที่สุดก็อาจไม่เป็นตัวแทนที่ดีของความหนารก ความน่าเชื่อถือน้อยลง
4. เส้นแนวแยกระหว่างรกกับผนังมดลูกไม่คมชัด โดยเฉพาะรายที่มีเส้นเลือดหลังรกซับซ้อน (retro-placental complex) มาก อาจแก้ไขโดยการย้อนดูภาพจาก cine loop ที่บันทึกไว้ การสังเกตแนว



รูปที่ 31 ภาพแสดงการวัดความหนาของรกในทารกที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ที่อายุครรภ์ 15 สัปดาห์ (รูปซ้าย) และ16 สัปดาห์ (รูปขวา) สังเกตการลากแนวขอบรกให้ชัดเจนก่อนวัดความหนา

รกที่แยกจากกล้ามเนื้อมดลูก กำหนดแนวให้ชัดแล้วค่อย freeze เนื่องจากการสังเกตจากภาพเคลื่อนไหวจะเห็นแนวรกได้ดีกว่าภาพนิ่งภาพเดียว

การวัดความยาวตับ (Liver length)

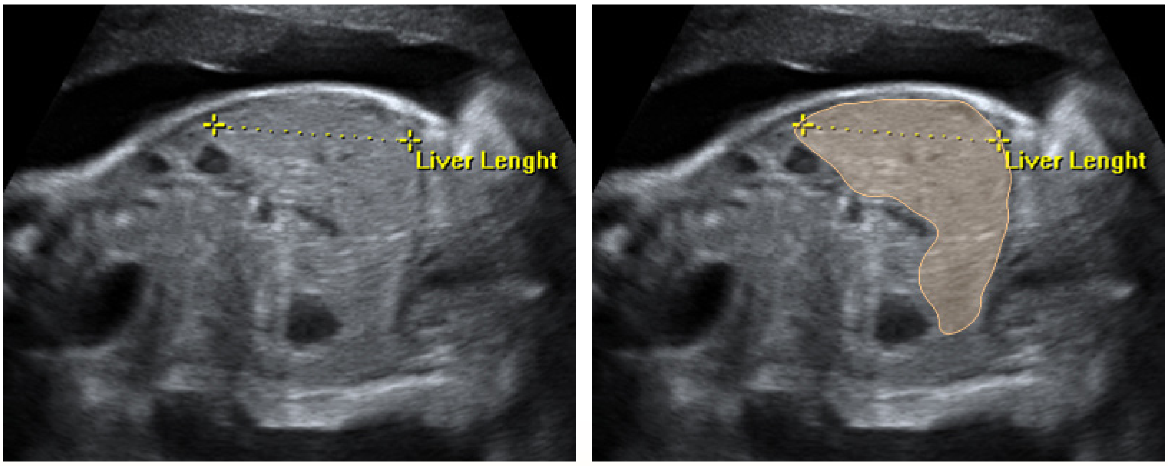
เทคนิคในการวัด[48] (รูปที่ 32)

- ตรวจอัลตราซาวด์แสดงภาพตัดขวางของท้องทารกส่วนบน บริเวณใกล้เคียงตำแหน่งที่วัดเส้นรอบท้องทารก ซึ่งมักจะเห็นกระเพาะอาหาร วิวนี้ให้เห็นตับกินพื้นที่เป็นส่วนใหญ่ของท้องทารก
- ปรับเลื่อน (sliding) หรือกดหัวตรวจด้านข้าง (rocking) เพื่อให้ท้องทารกมาอยู่ที่บริเวณกลางจอภาพ และแนวหน้าหลังของท้องทารกอยู่ในแนวขวางของมารดา แล้วหมุนหัวตรวจประมาณ 90 องศาให้ได้ภาพลำตัวทารกหันมาอยู่ในแนวตามยาวของตัวทารก และปรับรายละเอียดเพิ่มเติมจนได้วิวหน้าตรงของลำตัวทารก (coronal view) ปรับให้แนวยาวของ aorta ขนานกับแนวราบ แล้วเลื่อนหัวตรวจมาทางด้านหน้าของทารกจนเห็นปลายล่างของขอบตับซีกขวา (ส่วนต่ำที่สุดของตับ) และในวิวเดียวกันนี้ปรับให้เห็นแนวกระบังลมเพื่อแสดงเส้นขอบตับด้านบน
- วัดความยาวตับ โดยลากเส้นจากขอบบนสุดขอบตับ (มักจะอยู่ชิดกับกระบังลมที่ใกล้กับขอบหัวใจด้านขวา) ไปยังส่วนต่ำสุดของขอบตับซีกขวาที่สังเกตเอาไว้

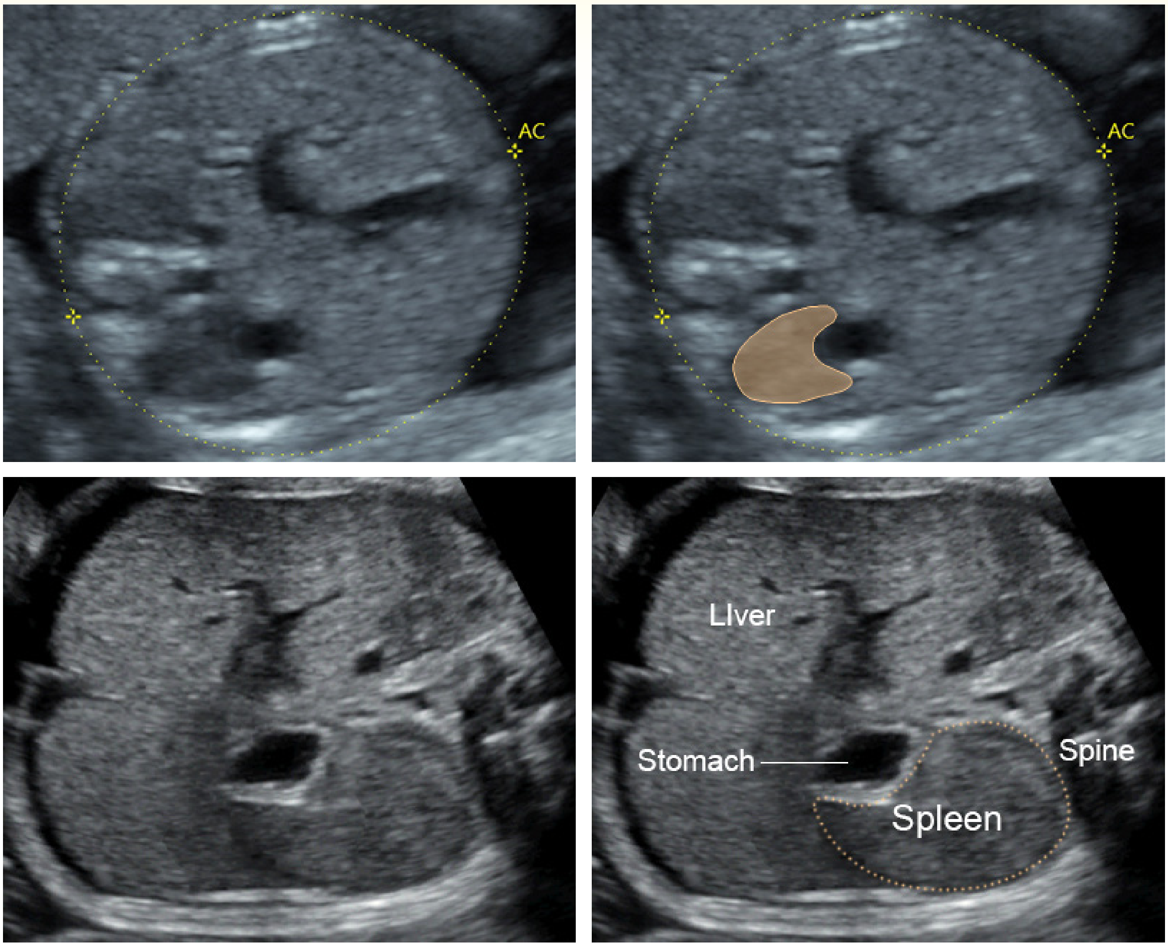
การวัดเส้นรอบวงม้าม (Splenic Circum-ference)

เทคนิคในการวัด (รูปที่ 33)

- ตรวจอัลตราซาวด์แสดงภาพตัดขวางของท้องทารกส่วนบน บริเวณใกล้เคียงตำแหน่งที่วัดเส้นรอบท้องทารก ซึ่งมักจะเห็นกระเพาะอาหาร วิวนี้ให้เห็นตับกินพื้นที่เป็นส่วนใหญ่ของท้องทารก
- ปรับภาพหาม้าม ซึ่งตั้งอยู่ที่บริเวณหลังกระเพาะอาหารซึ่งเป็นถุงน้ำโปร่งค่อนข้างกลมอยู่ทางซีกซ้าย (ใต้ต่อหัวใจ) พยายามไม่ให้กระดูกสันหลังมาบดบังอยู่ด้านหน้า ปรับจนเห็นม้ามซึ่งมีรูปร่างคล้ายสามเหลี่ยม ด้านที่อยู่ชิดกับกระเพาะอาหารเว้าเข้าในเล็กน้อย (crescent) มีความเข้มเสียงสม่ำเสมอใกล้เคียงกับเนื้อตับ แต่มักจะเข้มต่างกันเล็กน้อย ม้ามอยู่เหนือต่อต่อมหมวกไตข้างซ้าย
- วัดเส้นรอบวงม้าม โดยการลากเส้นด้วยเคอร์เซอร์สำหรับเส้นรอบวง ลากต่อเนื่องไล่วัดไปตามขอบนอกจนรอบด้วยมือ (manual tracing) ซึ่งเครื่องอัลตราซาวด์จะทำการคำนวณค่าเส้นรอบวงให้โดยอัตโนมัติ



รูปที่ 32 การวัดความยาวตับของทารกอายุครรภ์ 22 สัปดาห์ ของทารกปกติ สังเกตการลากแนวขอบของตับให้ชัดเจนก่อนทำการวัด



รูปที่ 33 การวัดเส้นรอบวงของม้ามในทารกปกติที่อายุครรภ์ 19 สัปดาห์ (รูปบน) และทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่อายุครรภ์ 20 สัปดาห์ (รูปล่าง) ซึ่งรายนี้พบว่ามีภาวะม้ามโต

การศึกษาอัลตราซาวด์ดอพเลอร์ในการทำนายทารกบวมน้ำ

ทารกที่มีภาวะซีดจะมีความหนืด (viscosity) ของเลือดลดลง และมีความเร็วของการไหลเวียนเร็วขึ้น การตรวจพบว่ามีความเร็วของเม็ดเลือดแดงเร็วขึ้นจะสะท้อนทางอ้อมถึงการมีภาวะซีด ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะซีดด้วย ในปัจจุบันเทคโนโลยีอัลตราซาวด์ดอพเลอร์สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการวัดความเร็วของการไหลเวียนเลือดได้ จึงมีการนำมาใช้ในการประเมินโดยอ้อมถึงภาวะซีดของทารกในครรภ์ สามารถทำการตรวจวัดได้ที่เส้นเลือดแดงหลายเส้น แต่ที่ตรวจได้ง่ายและได้รับความนิยมมากที่สุดคือเส้นเลือดแดง middle cerebral artery [66-71] มีการใช้แพร่หลายในการตรวจติดตามในทารกที่สงสัยมีภาวะซีด ซึ่งที่กันใช้บ่อยที่สุดคือซีดจากภาวะ Rh alloimmunization ในรายที่พบว่ามีค่า Middle Cerebral Artery - Peak Systolic Velocity (MCA-PSV) สูงผิดปกติ ซึ่งบ่งชี้ว่าน่าจะมีภาวะซีดก็จะทำการยืนยันด้วยวิธีที่รุกล้ำ เช่น เจาะเลือดสายสะดือ เป็นต้น นอกจากนี้ยังใช้ MCA-PSV ติดตามความคืบหน้าของโรค และการตอบสนองต่อการรักษา หรือการเติมเลือดในครรภ์ ส่วนการตรวจในเส้นเลือดอื่นยังนำมาใช้ในทางคลินิกน้อยอยู่

Middle Cerebral Artery - Peak Systolic Velocity (MCA-PSV)

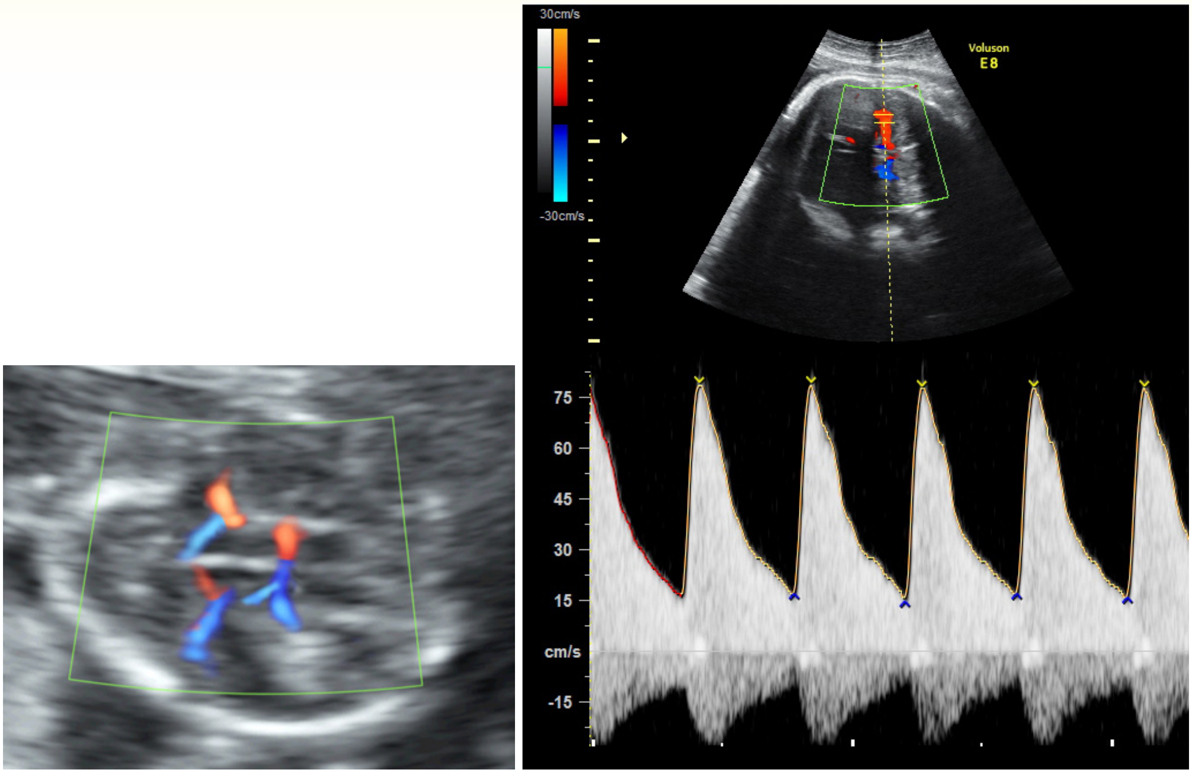
จากประสบการณ์กว้างขวางในการใช้ MCA-PSV ในทารก Rh alloimmunization ทำให้เชื่อได้ว่าภาวะซีดจากภาวะอื่น ๆ รวมทั้งโรคฮีโมโกลบินบาร์ทก็น่าจะมีความผิดปกติของ MCA-PSV ในลักษณะ

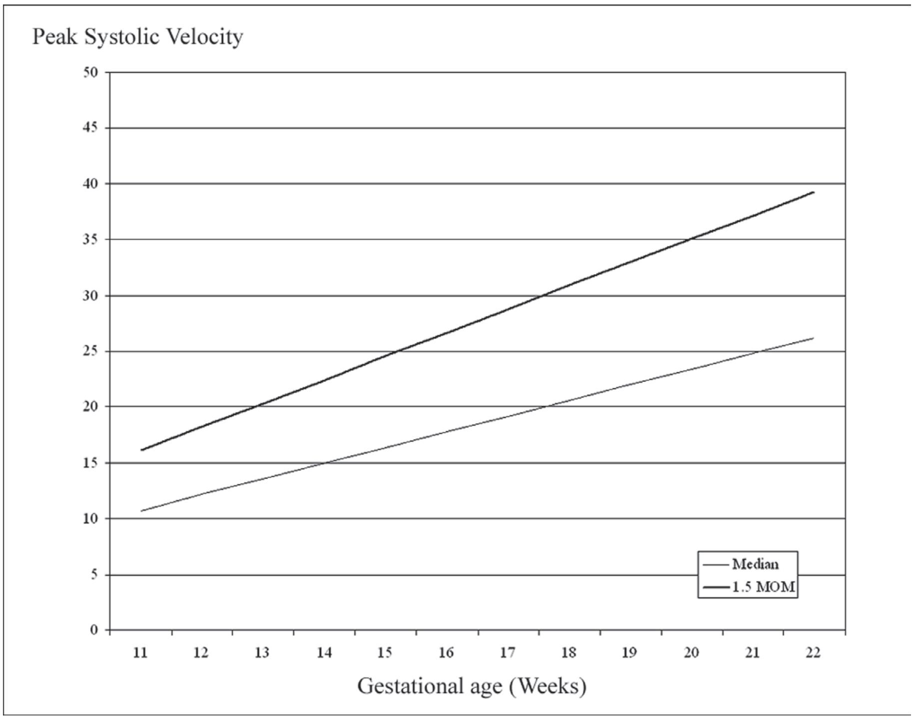
เดียวกัน เนื่องจากทารกที่เป็นโรคนี้จะมีภาวะซีดเกิดขึ้นเร็ว เกิดขึ้นเป็นเวลานานก่อนมีการแสดงลักษณะบวมน้ำ ดังนั้นการไหลเลือดในเส้นเลือดแดงต่าง ๆ จะไหลเวียนเร็วขึ้น ประกอบกับการตรวจ MCA-PSV เป็นเทคนิคที่ไม่รุกล้ำ (non-invasive) จึงน่าจะนำมาใช้ประโยชน์ในการทำนายทารกที่เป็นกลุ่มเสี่ยงของโรคนี้ได้ การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วย MCA-PSV ในการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงพบว่ามีประโยชน์ในการช่วยทำนาย แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับ C/T ratio แต่เมื่อนำมาใช้ร่วมกันจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพดังกล่าว ตัวอย่างการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดย Sirichotiyakul และคณะ[34] ศึกษาพบว่า MCA-PSV มีความไวในการทำนายโรคฮีโมโกลบิน-บาร์ทร้อยละ 56.7% ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก และถ้าใช้ร่วมกับ C/T ratio จะช่วยเพิ่มความไวให้สูงขึ้นไปถึงร้อยละ 96.7 และการศึกษาโดย Srisupundit K และคณะ[45] ซึ่งศึกษาในทารกที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้ที่ยังไม่มีภาวะบวมน้ำชัดเจนขณะกึ่งการตั้งครรภ์ (18-22 สัปดาห์) พบว่า MCA-PSV มีความไวและความจำเพาะในการทำนายร้อยละ 85 และร้อยละ 100 ตามลำดับ ในขณะที่ Leung KY และคณะ[43] ทำการศึกษาในประเทศฮ่องกงพบว่า MCA-PSV เพิ่มความไวขึ้นตามอายุครรภ์ คือเพียงร้อยละ 17.6 ที่อายุครรภ์ 12-15 สัปดาห์ และเพิ่มเป็น 64.3 ที่ 16-20 สัปดาห์ จากรายงานที่มีค่อนข้างจำกัดสนับสนุนว่าแม้การใช้ MCA-PSV คัดกรองอย่างเดียวอาจทำนายได้ดีนัก แต่ก็นับว่ามีประโยชน์อย่างมากเมื่อใช้ร่วมกับอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์อื่น ๆ โดยเฉพาะ C/T ratio และยังสามารถใช้เป็นวิธีตรวจติดตามเป็นระยะทารกกลุ่มเสี่ยงเพื่อวินิจฉัยให้เร็วขึ้น ในปัจจุบันนี้ทีมงานของผู้เขียนได้ตรวจวัด C/T ratio ร่วมกับวัด MCA-PSV เป็นกิจวัตรในการประเมินทารกที่มีความเสี่ยงของโรคฮีโมโกลบินบาร์ท โดยตรวจติดตามตั้งแต่ปลายไตรมาสแรกเป็นต้นไป ถ้าอย่างใดอย่างหนึ่งผิดปกติ ก็จะทำการตรวจด้วยวิธีรุกล้ำเพื่อให้การวินิจฉัยที่แน่นอน

การแปลผล: MCA-PSV มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ ในการแปลผลจึงต้องนำค่าที่วัดได้มาเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐาน และถ้าเป็นไปได้ควรเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐาน

ตารางที่ 3 *ค่าอ้างอิง (reference range) ของ middle cerebral artery peak systolic velocity ที่เปอร์เซนไตล์ที่ 5, 10, 50, 90, และ 95 และค่าที่ 1.5 MOM (multiple of median) สำหรับแต่ละอายุครรภ์ (สัปดาห์)*

GA	5th	10th	50th	90th	95th	1.5 MOM
11	3.2	5.2	10.7	15.2	19.5	16.1
12	4.5	6.5	12.1	16.9	21.2	18.2
13	5.8	7.8	13.6	18.5	22.8	20.3
14	7.1	9.0	15.0	20.2	24.5	22.4
15	8.4	10.3	16.4	21.8	26.1	24.5
16	9.8	11.5	17.8	23.4	27.7	26.7
17	11.1	12.8	19.2	25.1	29.4	28.8
18	12.4	14.1	20.6	26.7	31.0	30.9
19	13.7	15.3	22.0	28.3	32.6	33.0
20	15.0	16.6	23.4	30.0	34.3	35.1
21	16.4	17.8	24.8	31.6	35.9	37.2
22	17.7	19.1	26.2	33.3	37.6	39.3





รูปที่ 34 ***รูปบน:*** ดอพเลอร์ high definition flow แสดง circle of Willis และ middle cerebral artery และตัวอย่างการวัดค่า MCA-PSV ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งวัดได้ค่า 77 ซม/วินาที ซึ่งสูงกว่าค่า 1.5 MoM มาก ***รูปล่าง:*** กราฟแสดงค่าอ้างอิงของ MCA-PSV แสดงค่ามัธยฐาน (median) และ 1.5 multi-ple of median (MOM)

ที่วัดได้สร้างมาจากกลุ่มประชากรเดียวกัน ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้มีการสร้างค่าอ้างอิงมาตรฐานสำหรับใช้กับประชากรไทย[72] (ตารางที่ 4) และใช้ในการประเมินทารกกลุ่มเสี่ยงร่วมกับ C/T ratio และความหนาของรกทุกรายเป็นกิจวัตร โดยถือว่าสูงผิดปกติเมื่อค่าที่วัดได้สูงกว่า 1.5 multiple of medians (MoM) ของอายุครรภ์นั้น ๆ

เทคนิคในการวัด MCA-PSV[72] (รูปที่ 34)

การวัด MCA-PSV เป็นการวัดที่ไม่ยาก แต่จำเป็นต้องอาศัยทักษะและการฝึกฝน และต้องมีเทคนิคมาตรฐานในการวัด อาศัยเครื่องตรวจอัลตราซาวด์ระดับปานกลางขึ้นไป ซึ่งสามารถตรวจวัด color และ spectral Doppler ได้ เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้องและแม่นยำ (reproducible) จึงมีมีข้อแนะนำในการวัดดังต่อไปนี้

- ตรวจในขณะที่ทารกอยู่ในภาวะสงบนิ่ง ไม่ดิ้น ไม่หายใจ และมีอัตราการเต้นของหัวใจทารกอยู่ระหว่าง 120-160 ครั้งต่อนาที
- ตรวจอัลตราซาวด์แสดงภาพตัดขวางของศีรษะที่ระดับ thalamus หรือตำแหน่งการวัด biparietal diameter (BPD) แล้วกดปุ่มทำงานของดอพเลอร์สี (color flow / e-flow / high definition flow) ให้กล่องดอพเลอร์สีครอบคลุมในส่วนกลางของศีรษะ แล้วปรับเลื่อนภาพสองมิติและกล่องดอพเลอร์สีขึ้นลงจนได้เพลนที่เห็น circle of Willis
- หาตำแหน่งของ MCA ทางด้านใกล้หัวตรวจ (ดีกว่ากว่าด้านที่อยู่ไกลหัวตรวจ) ปรับให้ทิศทางของ MCA ทอดเข้าหัวตรวจในแนวดิ่ง (ปรับให้แนวลำเสียงอัลตราซาวด์ ให้ขนานหรือใกล้ขนานกับแนวของ MCA) ปรับหัวตรวจอัลตราซาวด์ด้วยความละเอียดอ่อน เพื่อแสดงเส้นเลือด MCA เป็นแนวยาว
- ขยายภาพที่อยู่ในกล่องดอพเลอร์สีให้โตขึ้นเพื่อการวัดจะได้แม่นยำ เช่น ขยายภาพให้ได้ครึ่งหนึ่งของจอภาพ
- วาง sampling volume ที่ตำแหน่งใกล้กับบริเวณที่ MCA แตกออกมาจาก circle of Willis (1-2 ม.ม.) ปรับขนาด sampling volume ประมาณ 1-3 มม. ซึ่งปรับได้ให้เหมาะสมกับขนาดเส้นเลือด วางตำแหน่ง
- ปรับลำเสียงของอัลตราซาวด์ให้มีแนวขนานกับเส้นเลือด บางรายอาจจำเป็นต้องปรับทิศทางของ sampling volume ด้วย angle corrector เล็กน้อยเพื่อให้ได้ภาพรูปคลื่นที่ดีที่สุด
- กดปุ่มทำงานแสดงรูปคลื่นดอพเลอร์ (spectral Doppler waveforms) อาจต้องพยายามปรับมุมลำเสียงหลายครั้งเพื่อให้ได้รูปคลื่นที่มีคุณภาพดี คมชัด และขนาดสูงที่สุด ซึ่งควรได้รูปคลื่นที่ดีติดต่อกัน 3 คลื่นเป็นอย่างน้อย
- วัดค่า MCA-PSV โดยตัวเคอร์เซอร์สำหรับวัด ซึ่งมีอาจใช้ฟังก์ชั่นการวัดอัตโนมัติ หรือลากเส้นด้วยมือตามขอบลูกคลื่นแต่ละตัว

Splenic artery - Peak Systolic Velocity (SpA-PSV)

โดยทฤษฎีแล้วเส้นเลือดอื่น ๆ นอกจาก MCA ก็สามารถวัดความเร็วการไหลเวียนเพื่อประเมินภาวะซีดได้เช่นเดียวกัน จึงมีการศึกษาในเส้นเลือดอื่น ๆ เช่น Bahado-Singh R และคณะ[73] รายงานว่าความเร็วของการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดแดงม้าม (splenic artery peak systolic velocity; SpA-PSV) ในกลุ่มทารกที่มีภาวะซีดจาก Rh isoimmunization สูงขึ้นอย่างชัดเจน สามารถใช้ทำนายความซีดได้ดีตั้งแต่ก่อนเกิดการบวมน้ำ และช่วยลดการเจาะเลือดสายสะดือลงได้กว่าร้อยละ 90 ซึ่งสอดคล้องกับข้อสังเกตในการศึกษาเบื้องต้นในทารกโรคฮีโกลบินบาร์ท ซึ่ง Tongsong T และคณะ(74) รายงานว่า SpA-PSV ในทารกบวมน้ำจากโรคนี้สูงเพิ่มมากกว่าทารกปกติชัดเจน และต่อมาทีมงานเดิมได้ทำการศึกษากว้างขวางมากขึ้น และยืนยันผลการศึกษาเช่นเดิม ซึ่งสนับสนุนว่าสามารถใช้ SpA-PSV ในทารกกลุ่มเสี่ยงจะช่วยแยกทารกปกติจากทารกที่เป็นโรคได้ พบว่ากรณีที่ SpA-PSV สูงกว่า 1.5 MoM จะมีความไวในการทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ทร้อยละ 84 และมีความจำเพาะร้อยละ 98[75] อย่างไรก็ตามความถูกต้องในการทำนายด้อยกว่า MCA-PSV และ C/T ratio แต่ก็อาจมีประโยชน์หรือช่วยเสริมความมั่นใจในการวินิจฉัยในบางรายที่การวัดมาร์คเกอร์อื่น ๆ มีความสับสน

เทคนิคในการวัด SpA-PSV[76] (รูปที่ 35)

- ตรวจในขณะที่ทารกอยู่ในภาวะสงบนิ่ง ไม่ดิ้น ไม่หายใจ และมีอัตราการเต้นของหัวใจทารกอยู่ระหว่าง 120-160 ครั้งต่อนาที

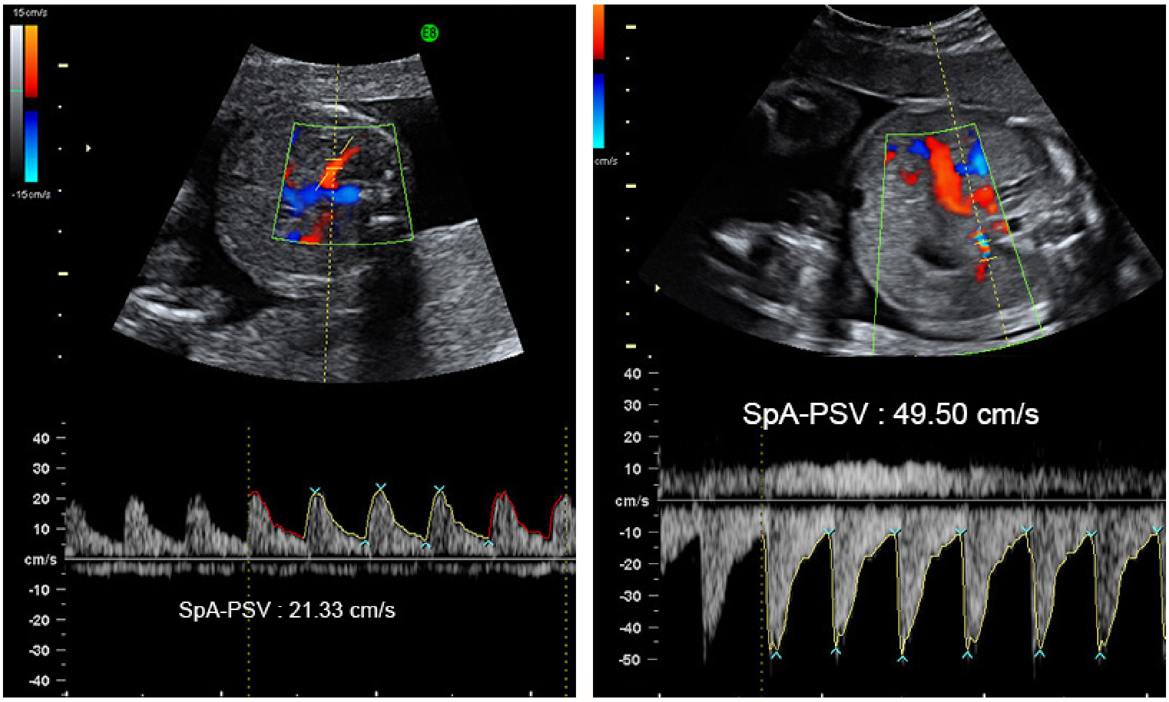
- ตรวจอัลตราซาวด์ทางหน้าท้อง เริ่มต้นด้วยการสแกนหาภาพตัดขวางท้องทารกที่เป็นเพลนสำหรับการตรวจวัดเส้นรอบท้อง (abdominal circumference) ซึ่งเป็นระดับที่เห็นกระเพาะอาหาร แล้วปรับภาพเล็กน้อยให้เห็นม้ามที่อยู่หลังกระเพาะอาหาร ซึ่งมีลักษณะคล้ายสามเหลี่ยมด้านหนึ่งเว้าเข้าในเล็กน้อย (crescent) มีความเข้มเสียงสม่ำเสมอใกล้เคียงกับตับ
- กดปุ่มทำงานดอพเลอร์สี (color Doppler) เพื่อแสดงเส้นเลือดแดงม้าม (SpA) โดยการปรับหัวตรวจค้นหาเส้นเลือดแดงทอดออกมาจาก celiac trunk และทอดอยู่ด้านหลังกระเพาะอาหาร เข้าไปสู่ splenic hilum ดังที่ได้แสดงใน รูปที่ xx
- กดปุ่มทำงาน pulsed wave Doppler และปรับขนาด sampling volume ประมาณ 2 ม.ม. และปรับมุมให้ลำเสียงอัลตราซาวด์ขนานกับทิศทางของเส้นเลือด SpA ให้มากที่สุด แล้ววางเคอร์เซอร์ของ sampling volume ที่บริเวณใกล้ ๆ กับต้นกำเนิดของ SpA ที่เพิ่งแตกออกจาก celiac trunk
- กดปุ่มทำงานแสดงรูปคลื่นดอพเลอร์ (spectral Doppler waveforms) อาจต้องปรับมุมลำเสียงหลายครั้งเพื่อให้ได้รูปคลื่นที่มีคุณภาพดี คมชัดและขนาดสูงที่สุด ซึ่งควรได้รูปคลื่นที่ดีติดต่อกัน 3 คลื่นเป็นอย่างน้อย
- วัดค่า SpA-PSV โดยตัวเคอร์เซอร์สำหรับวัด ซึ่งมีอาจใช้ฟังก์ชั่นการวัดอัตโนมัติ หรือลากเส้นด้วยมือตามขอบลูกคลื่นแต่ละตัว

การแปลผล: นำค่าที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานของ SpA-PSV ของทารกปกติตามอายุครรภ์ (ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้ทำการศึกษาหาค่าอ้างอิงมาตรฐานของ SpA-PSV ของทารกในประชากรไทย [76] เพื่อประโยชน์ในการศึกษาเปรียบเทียบทารกที่มีภาวะซีด) ค่าที่สูงกว่า 1.5 MoM ถือว่าผิดปกติ

การทำงานของหัวใจทารกในโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

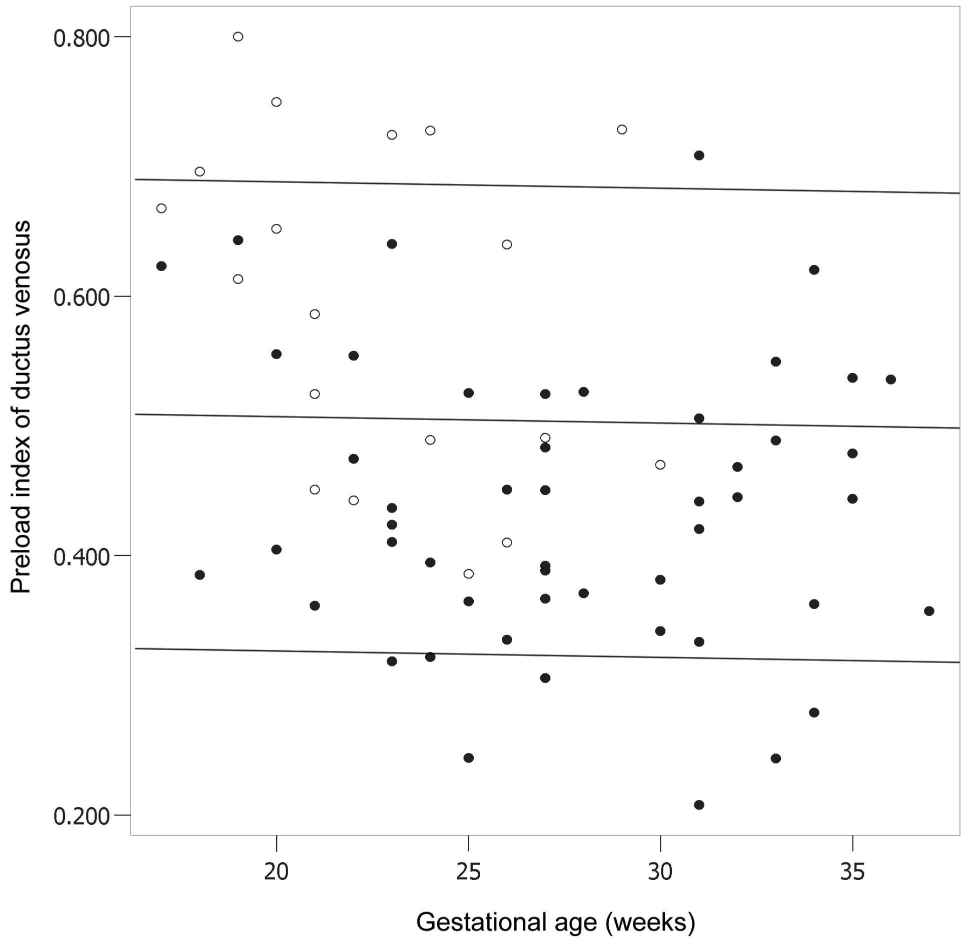
Cardiac Preload:

Tongsong T และคณะ[25] ศึกษาเปรียบเทียบ cardiac preload ในเส้นเลือดดำ ductus venosus ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของหัวใจ ระหว่างทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (high-output) 50 ราย

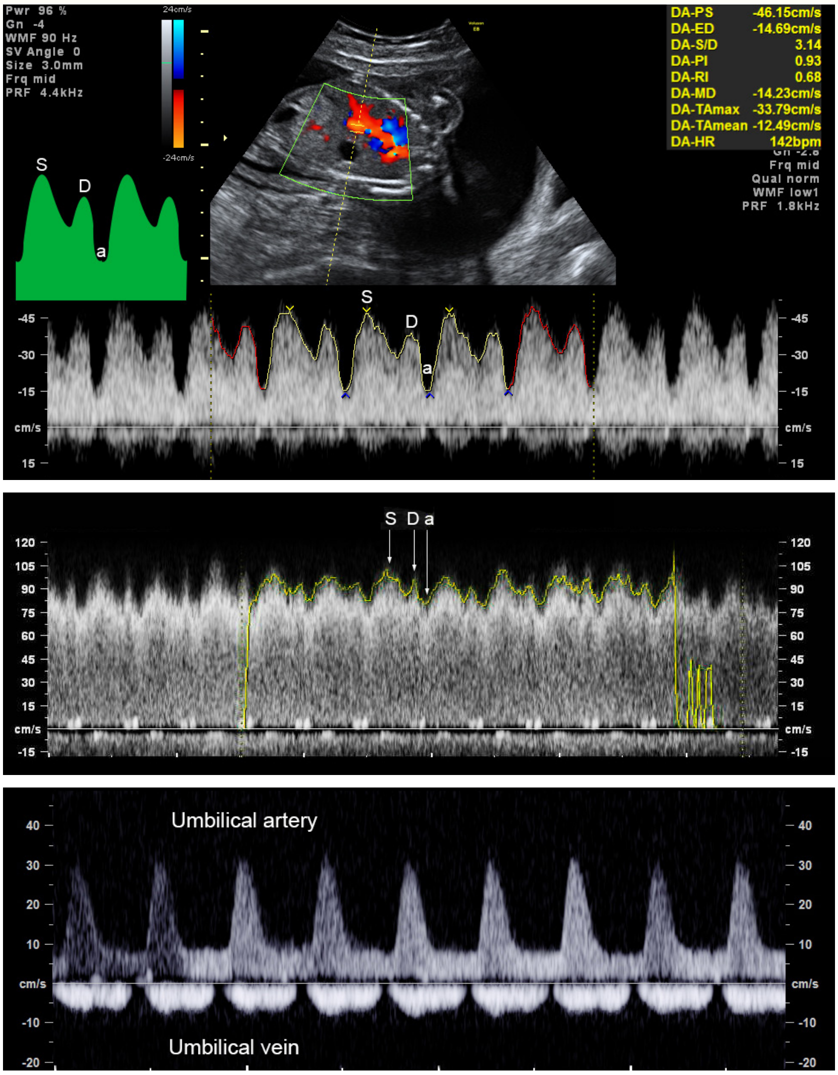


รูปที่ 35 ตำแหน่งเส้นเลือดแดงม้าม (splenic artery หลังกระเพาะอาหาร และรูปคลื่นดอพเลอร์ของเส้นเลือดม้าม (splenic artery) ของทารกปกติขณะอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ (รูปซ้าย) และทารกที่บวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งมีค่าสูง (> 1.5 MOM)

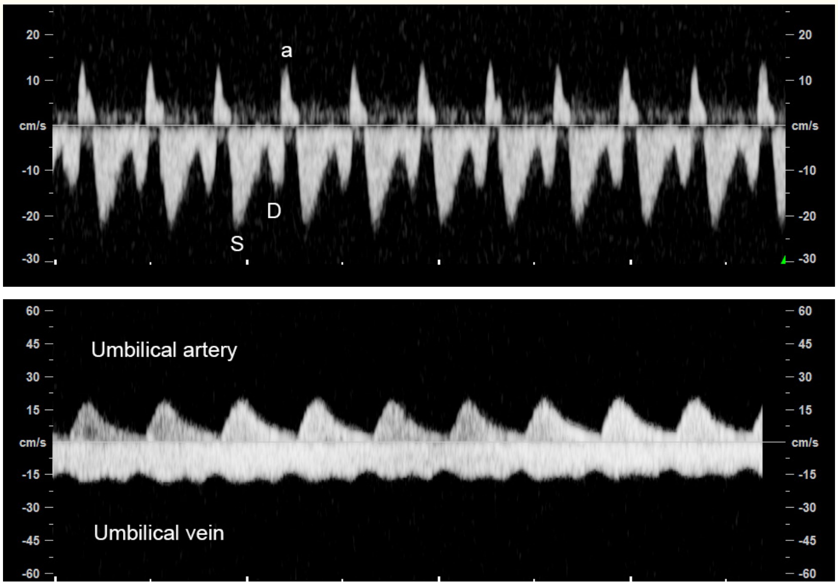
เทียบกับทารกบวมน้ำจากโรคหัวใจพิการโดยกำเนิด (low-output) 19 ราย พบว่าทารกบวมน้ำแบบ high-output มีค่า preload อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่รายที่บวมน้ำแบบ low-output มีค่า preload สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ (รูปที่ 36) Luewan และคณะ[26] ศึกษาเปรียบเทียบ cardiac preload ในเส้นเลือดดำใหญ่ (inferior vena cava) ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของหัวใจ ระหว่างทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่บวมน้ำแล้วในช่วงก่อน 28 สัปดาห์เทียบกับรายที่อายุครรภ์มากกว่า 28 สัปดาห์ พบว่าค่า cardiac preload index ในกลุ่มอายุครรภ์น้อยมีค่าปกติทั้งที่มีภาวะบวมน้ำแล้ว แต่รายที่อายุครรภ์มากมีการเพิ่มของ preload ชัดเจน จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นทั้งสองรายงานสนับสนุนว่าการบวมน้ำในช่วงแรก ๆ ของทารกฮีโมโกลบินบาร์ทไม่ได้เกิดจากภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะบวมน้ำเกิดนำมาก่อนหัวใจล้มเหลวเป็นเวลานาน น่าจะเกิดจากการมีปริมาณเลือดไหลเวียนมาก (hypervolemia) ส่วนหัวใจล้มเหลวเป็นผลที่ตามมาจากการรับภาระหนักมาเป็นเวลานานมิได้เป็นสาเหตุหลักของการบวมน้ำ ในช่วงแรกของการบวมน้ำหัวใจมิได้แบกภาระหนักขึ้น แต่หัวใจทารกมีความสามารถสูงมากในการปรับตัว อย่างไรก็ตามเชื่อว่าในระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์อาจมีหัวใจล้มเหลวตามมาได้ และการตรวจวัด preload ดังกล่าวอาจช่วยแยกสาเหตุ low-output และ high-output ในทารกบวมน้ำได้ (รูปที่ 37-38)



รูปที่ 36 ภาพ scatterplot ของ preload index ใน ductus venosus เปรียบเทียบระหว่างทารกบวมน้ำจากสาเหตุ high-output (วงกลมทึบ) กับ low-output (วงกลมโปร่ง) ซึ่งในกลุ่ม high-output (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) ไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน



รูปที่ 37 รูปบน: แสดง ductus venosus Doppler waveforms ของทารกปกติ มี high forward flow ขณะที่มีการบีบตัวของ atrium, รูปกลาง: เป็น waveforms ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท แสดงการไหลเวียนเลือดที่มากขึ้น (hypervolemia) รูปล่างแสดง umbilical vein pulsations พร้อมกับรูปคลื่นดอพเลอร์ของเส้นเลือดแดงสายสะดือ มี forward flow ขณะ diastole



รูปที่ 38 ตัวอย่างของทารกบวมน้ำชนิด low output hydrops fetalis แถบบน: แสดง ductus venosus Doppler waveforms ซึ่งมีการไหลย้อนกลับ (retrograde flow) ขณะที่มีการบีบตัวของ atrium, แถบล่าง: แสดงการไหลแบบมีจังหวะวงจรในเส้นเลือดดำสายสะดือแบบมี two-phase pulsations (สองรอบในหนึ่งครั้งของรอบการบีบตัวของหัวใจ) (a = atrial contraction wave, D = diastolic filling wave, S = ventricular systolic wave)

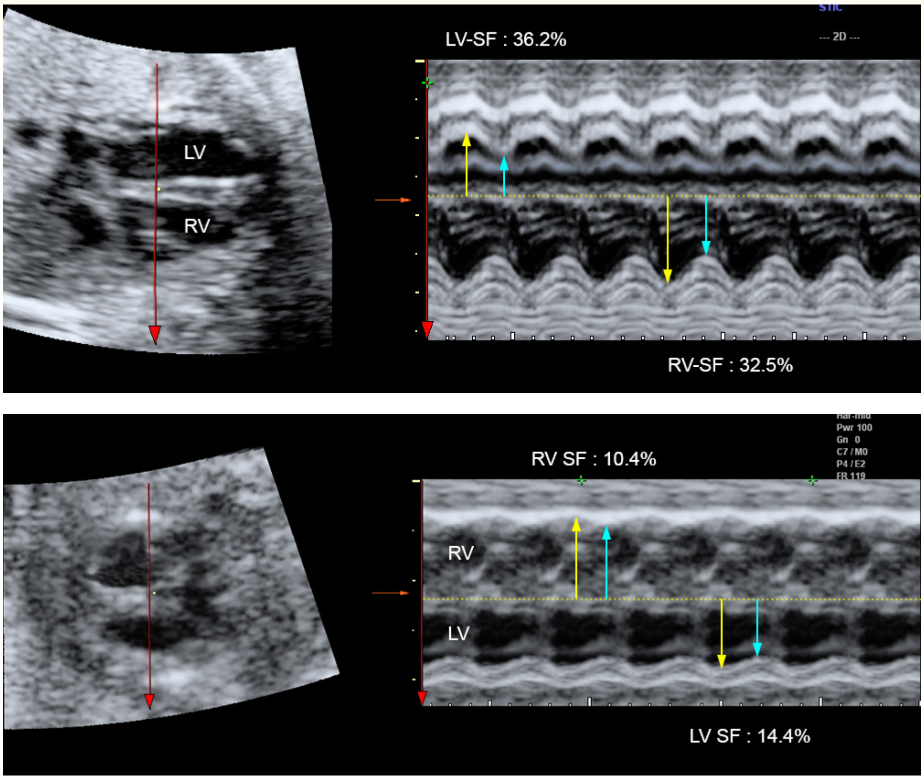
การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial function):

Ventricular shortening fraction SF (รูปที่ 39)

ผู้เขียนและทีมงานได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจทารกในครรภ์ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์สี่มิติ cardio-STIC-M (spatio-temporal image correlation with M-mode display)[22] ซึ่งได้ทำการเก็บปริมาตรข้อมูล (volume datasets) ของทารกระหว่างอายุครรภ์ 15-35 สัปดาห์ แล้วนำชุดปริมาตรข้อมูลมาวัดแบบ off-line หาค่าความสามารถในการบีบตัวของหัวใจช่องล่าง (SF) ด้วย M-mode โดยสร้างค่าอ้างอิงมาตรฐานของ SF จากทารกปกติจำนวน 606 ราย และวัดค่า SF ในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวน 111 ราย (ทั้งที่บวมน้ำและยังไม่บวมน้ำ) และทารกบวมน้ำจากโรคหัวใจพิการโดยกำเนิดจำนวน 21 ราย พบว่าขณะกึ่งการตั้งครรภ์ SF ในโรคฮีโมโกลบินบาร์ททั้งที่บวมน้ำแล้วและยังไม่บวมน้ำมีค่าไม่แตกต่างจากทารกปกติ ในขณะที่ค่า SF ในทารกบวมน้ำจากโรคหัวใจพิการมีค่าต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ บ่งชี้ในระยะกึ่งการตั้งครรภ์หัวใจทารกที่เป็นโรคยังคงทำงานได้ปกติดี มิได้มีอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว และภาวะหัวใจล้มเหลวก็ไม่น่าจะเป็นสาเหตุของการบวมน้ำ แต่น่าจะเกิดจาก hypervolemia ส่วนหัวใจโตเป็นการแสดงถึงการปรับตัวของทารกเพื่อเพิ่ม cardiac output เพื่อแก้ปัญหาภาวะออกซิเจนต่ำจากภาวะซีด SF ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทแย่ลงหรือล้มเหลวจะเกิดขึ้นเฉพาะรายที่มาอย่างยาวนาน คือพบเฉพาะในระยะท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ เมื่อกลไกต่าง ๆ ในการรับมือกับภาวะซีดล้าและล้มเหลวไปแล้ว

Tei index หรือ myocardial performance index (รูปที่ 40)

Luewan S และคณะ[23] ศึกษาการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจทารกโดยการวัด Tei index หรือ myocardial performance index ในครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ เปรียบเทียบระหว่างทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (50 ราย) และระหว่างทารกปกติ (102 ราย) พบว่าทารกที่เป็นโรคมีค่า Tei index เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (0.54+0.08 vs 0.48+0.07;



รูปที่ 39 ภาพ cardio-STIC-M แสดง ระดับการหดรัดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (ventricles) ของทารกปกติ (แถบบน) และทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทตอนระยะท้ายก่อนเสียชีวิตซึ่งพบว่าแรงบีบตัวลดลงมาก (แถบล่าง)

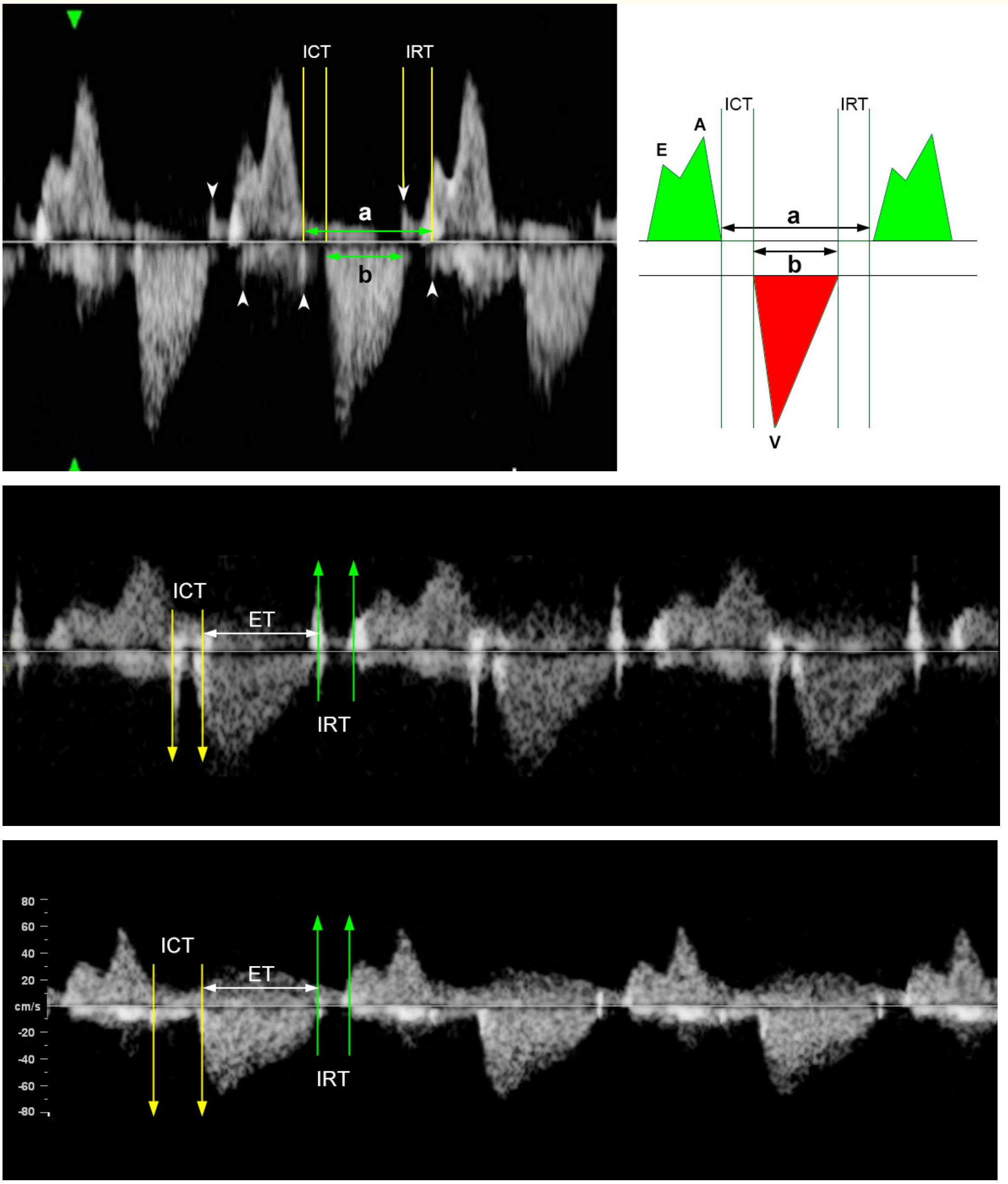
p-value< 0.001) แต่ยังมีค่าแปรปรวนอยู่ในขอบเขตปกติ ซึ่งสนับสนุนว่าแม้ว่าจะยังคงทำงานได้ดีอยู่แต่รับภาระในการทำงานหนักกว่าทารกปกติอย่างชัดเจน

Tongprasert F และคณะ[27] ได้ศึกษาการทำงานของหัวใจทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท โดยเปรียบเทียบองค์ประกอบต่าง ๆ ของ Tei index ระหว่างทารกที่เป็นโรคกับทารกปกติ (ในทารกกลุ่มเสี่ยง 70 ราย ขณะอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์) พบว่าในทารกที่เป็นโรค (28 ราย) มีค่า isovolumetric contraction time (ICT) และค่า ICT + isovolumetric relaxation time (IRT) ยาวนานกว่าในกลุ่มทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ (47.9+12.5 ms vs 35.0+6.7 ms, p < 0.001 และ 96.2+13.6 ms vs 80.9+10.6 ms, p < 0.001 ตามลำดับ) และค่า ICT ยังสามารถทำนายการเป็นโรคได้โดยมีความไวร้อยละ 71.4 และความจำเพาะร้อยละ 78.6 (โดยใช้ค่าจุดตัดที่ 40 ms) การศึกษานี้สนับสนุนว่ามีการยาวนานออกของ ICT ตั้งแต่ก่อนทารกที่เป็นโรคจะแสดงภาวะบวมน้ำ และอาจเป็นมาร์คเกอร์บอกถึงภาวะซีดที่ซ่อนอยู่ได้

Luewan S. และคณะ [28] ได้ทำการศึกษาการทำงานของหัวใจทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (20 ราย) ที่ปลายไตรมาสแรก (12-14 สัปดาห์) เทียบกับทารกปกติ (38 ราย) พบว่าค่า median ของ ICT และ Tei index ในกลุ่มที่เป็นโรคสูงกว่าทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ (5.78 vs 4.84, p=0.006; และ 0.52 vs 0.43, p<0.001 ตามลำดับ) ในขณะที่ cardiac Doppler indices อื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จะเห็นได้ว่าในทารกที่เป็นโรคนี้มีความผิดปกติในการทำงานของหัวใจซ่อนอยู่ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก ซึ่งองค์ประกอบแรกที่ผิดปกติคือค่า ICT

Ventricular diastolic function:

Tongsong T และคณะ[24] ศึกษาการทำงานของ ventricle ในช่วงหัวใจคลายตัวในทารกปกติเทียบกับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ และช่วงอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์โดยประเมินด้วย color M-Mode propagation velocity

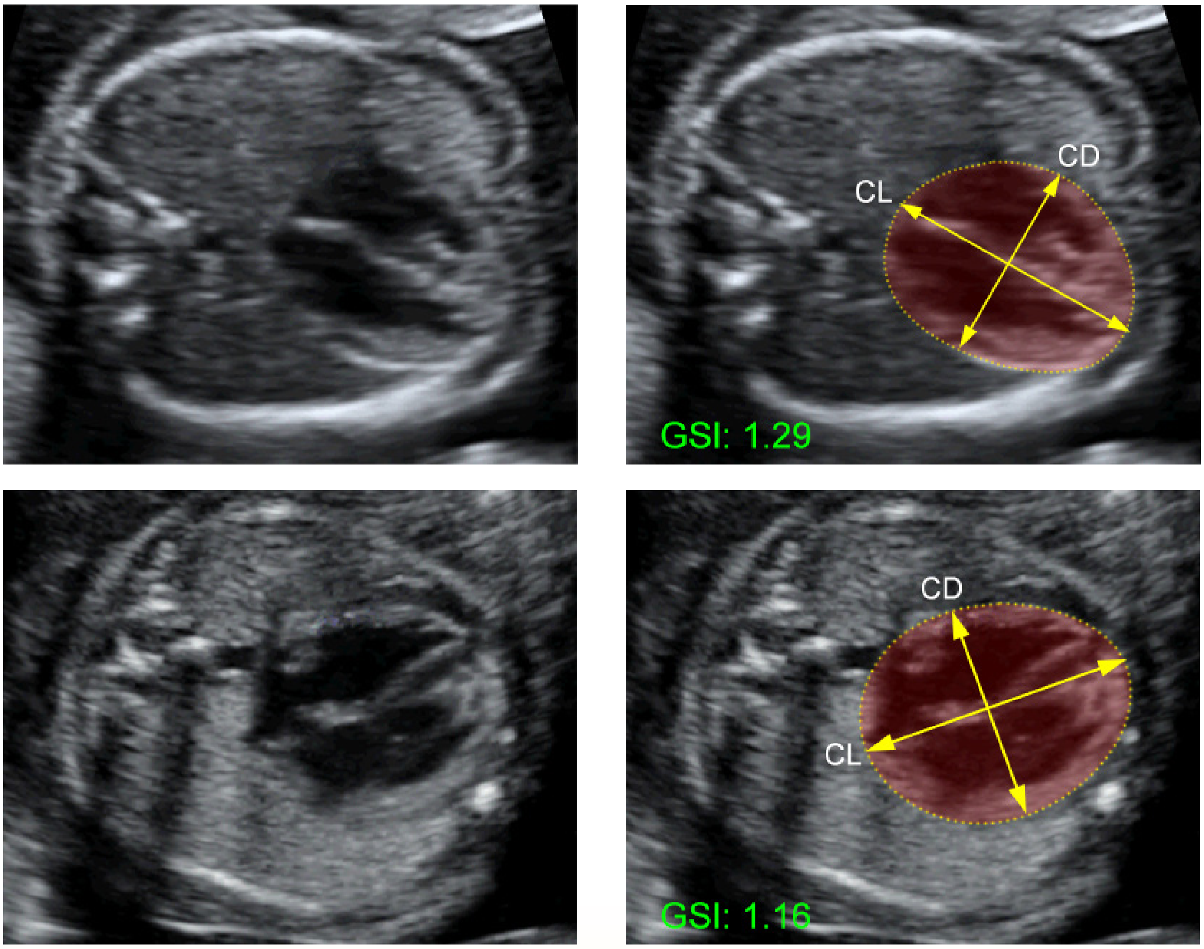


รูปที่ 40 รูปคลื่นดอพเลอร์ของหัวใจทารกปกติ (สองรูปบน) และทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (รูปล่าง) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่า isovolumetric contraction time (ICT) ของทารกที่เป็นโรคยาวนานขึ้นกว่าของทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ET: ejection time; IRT: isovolumetric relaxation time)

(Vp) ซึ่งทำการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค cardio-STIC-M พบว่า Vp ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของ ventricle ทั้งช่องซ้ายและขวาในทารกขณะอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ (ทารกปกติ 64 ราย และทารกฮีโมโกลบินบาร์ท 22 ราย) พบว่าค่า Vp ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการเปรียบเทียบสองกลุ่มขณะอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ (ทารกปกติ 22 ราย และทารกฮีโมโกลบินบาร์ทซึ่งบวมน้ำแล้ว 16 ราย) พบว่าค่า Vp ของ ventricle ทั้งสองข้างในกลุ่มทารกที่เป็นโรคมีค่าต่ำกว่าทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ (19.02 vs 9.78, $p < 0.001$; และ 20.24 vs 13.40, $p < 0.001$) อาจสรุปได้ว่าทารกบวมน้ำที่เกิดจากภาวะซีดในช่วงแรกเป็นผลจาก hypervolemia มากกว่าการทำงานผิดปกติของ ventricle ในช่วงคลายตัว แต่การทำงานผิดปกติจะเกิดขึ้นในตอนท้ายของภาวะบวมน้ำเมื่อผ่านช่วง hypervolemia มาเป็นเวลานาน

การปรับตัวในโครงสร้างของหัวใจ (remodeling) ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (รูปที่ 41)

Tongsong T และคณะ[56] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ cardiac length to cardiac width ratio หรือ global sphericity index (GSI) ความหนาของผนัง ventricle และ interventricular septum ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทและทารกปกติในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ (ทารกเป็นโรค 54 คน และทารกปกติ 161 คน) พบว่าค่า GSI ในทารกปกติมีค่าค่อนข้างคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามอายุครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับค่าเฉลี่ยของ GSI ในทารกที่เป็นโรคต่ำกว่าทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ (1.11 +/- 0.06 vs 1.26 +/- 0.09, p-value 0.017) ความหนาของผนัง ventricle ข้างซ้ายและ interventricular septum มีแนวโน้มหนาขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญ ส่วนความหนาของ



รูปที่ 41 ค่า cardiac length to cardiac width ratio หรือ global sphericity index (GSI) ของทารกปกติ (รูปบน) และทารกที่เป็นฮีโมโกลบินบาร์ท (รูปล่าง) ซึ่งมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ผนัง ventricle ขวาหนาขึ้นเล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญ ค่า GSI ในช่วงอายุครรภ์ดังกล่าวสามารถทำนายทารกที่เป็นโรคได้โดยมีความไวร้อยละ 74.1 และความจำเพาะร้อยละ 88.2 โดยสรุปทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างในการตอบสนองต่อภาวะซีดโดยมีขนาดโตขึ้นแบบเด่นในแนวกว้างมากกว่าในแนวยาว หรือ GSI ลดลง โดยมีภาวะ hypertrophy เพียงเล็กน้อย GSI อาจเป็นมาร์คเกอร์ของภาวะซีดจากสาเหตุใด ๆ ก็ได้ ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ความแรงของกระแสเลือดในหัวใจ:

Sirilert S. และคณะ[77] ทำการศึกษาความกว้างของระยะห่างของ septum primum (septum primum excursion: SPE) จากแนวผนังกั้น atrium และ septum primum excursion index (SPEI) หรืออัตราส่วนของ SPE ต่อความกว้างของ atrium ซ้าย ซึ่งสะท้อนถึงความแรงของกระแสเลือดที่ไหลผ่าน foramen ovale และอาจจะเป็นมาร์คเกอร์ของ hypervolemia ที่เป็นผลสืบเนื่องจากภาวะซีด (โดยใช้ทารกฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นโมเดล) ได้ทำการวัดแบบ off-line Cardio-STIC volume datasets เปรียบเทียบระหว่างทารกที่เป็นโรค (44 ราย) กับทารกปกติ (136 ราย) ขณะอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ พบว่าค่า SPE และ SPEI มีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับฮีโมโกลบินของทารก และค่าดังกล่าวในกลุ่มที่เป็นโรคสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (4.1 +1.1 มม. vs 3.0 +0.8 มม. และ 0.61+1.1 vs 0.49.1+0.1 ตามลำดับ)

สารชีวเคมีในซีรั่มมารดา (Maternal Serum Bio-markers) ในครรภ์ที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

ในภาวะที่ทารกซีด หรือออกซิเจนต่ำในร่างกายทำให้มีการปรับตัวหลายอย่างการมีชีวิตรอด ในการปรับตัวนี้อาจมีการเปลี่ยนแปลงของระดับสารชีวภาพหลายอย่างในร่างกายทารก และทำให้ระดับที่ตรวจวัดในเลือดแม่เปลี่ยนไปด้วย การตรวจสารชีวภาพเหล่านี้อาจมีส่วนช่วยในการคัดกรองหาทารกที่เป็นโรคได้ รกที่มีขนาดใหญ่หรือตับใหญ่ในทารกที่เป็นโรคนี้อาจทำให้มีการสร้างสารชีวภาพจากรกหรือตับทารกบางอย่างเพิ่มขึ้นมากผิดปกติ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของสารชีวเคมีบางอย่างในเลือดมารดาที่ทารกเป็นโรคนี้อาจสรุปได้ดังนี้

- beta-human Chorionic Gonadotropin (b-hCG): ในทารกที่เป็นโรค ระดับ b-hCG ในซีรั่มมารดาขณะ 28-22 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรายที่ไม่เป็นโรค (1.38 MoM เทียบกับ 0.88 MoM; p-value: 0.020)(78) ในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์จะต้องระวังในการแปลผลนี้ด้วย แต่ข้อมูลยังมีความขัดแย้งกันอยู่มาก[79]
- Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): ระดับในซีรั่มมารดาของทารกปกติและทารกที่เป็นโรค (18-22 สัปดาห์) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ[78, 79]
- **Unconjugated estriol (uE3):** แหล่งหลักสร้างมาจากรก แต่ระดับของ uE3 ในซีรั่มมารดา (18-22 สัปดาห์) ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทต่ำกว่ารายที่ปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ค่ากลางอยู่ที่ระดับ 0.81 MoM)[80]
- **alpha-Fetoprotein (AFP):** แหล่งหลักสร้างมาจากตับและทางเดินอาหารของทารก และส่งผ่านรกเข้าสู่เลือดมารดา ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท พบว่า AFP ในซีรั่มมารดาสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[79-81] และน่าจะสามารถนำมาช่วยคัดกรองทารกที่เป็นโรคนี้ได้ ซึ่งค่ากลางในรายที่เป็นโรคอยู่ที่ 2.09 MoM เทียบกับ 1.18 MoM ในทารกปกติ
- **Inhibin-A:** เป็นหนึ่งในซีรั่มมาร์คเกอร์ของการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่สอง (จะสูงขึ้นในรายที่ทารกเป็นกลุ่มอาการดาวน์) มีระดับเพิ่มขึ้นในซีรั่มมารดาที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทอย่างมีนัยสำคัญ[82] มีความสัมพันธ์กับรกขนาดใหญ่ขึ้นและภาวะซีด
- **Placental growth factor (PlGF):** เป็น angiogenic factor ที่มีบทบาทในการสร้าง trophoblast และการเกิดเส้นเลือดใหม่ที่รก ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ระดับ PlGF ในซีรั่มมารดามีระดับสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (373.4 ng/ml เทียบกับ 263.6 ng/ml; p-value: 0.008)(83) แต่มีค่าเหลื่อมล้ำกับค่าในทารกปกติทำให้มีประโยชน์น้อยในการนำมาใช้แยกโรค
- **Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1):** สร้างจากรก มีฤทธิ์ต้านการสร้างและพัฒนาหลอดเลือด มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของ

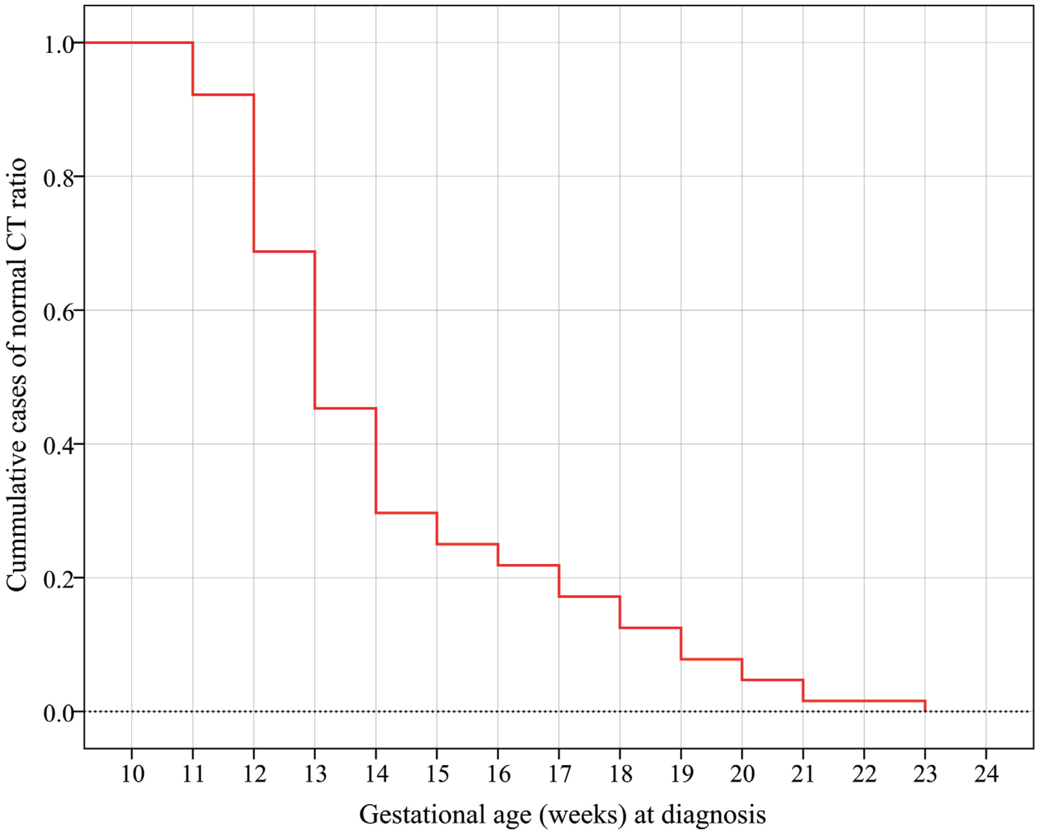
ความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ ค่าที่สูงขึ้นสะท้อนถึงการพัฒนารกไม่ดี หรือมี ischemia ที่รก ระดับ sFlt-1 ในซีรั่มมารดาของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไม่ต่างจากมารดาที่มีทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ[83]

- **CardiacTroponin-T (cTnT):** เป็นมาร์คเกอร์ที่มีความไวสูงต่อการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ หรือ ischemia ในมารดาที่มีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทระดับ cTnT ในซีรั่ม (18-22 สัปดาห์) มิได้เพิ่มขึ้น แต่กลับต่ำลงกว่าครรภ์ปกติ (อาจเนื่องจากการเจือจางจากปริมาตรเลือดที่มากขึ้น)[30] ซึ่งบ่งชี้ว่าในรายที่เป็นโรคช่วงกึ่งการตั้งครรภ์ แม้ว่าหัวใจจะโตขึ้นหรือยืดขยาย แต่มิได้มีการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่มีนัยสำคัญ หัวใจที่โตขึ้นแสดงถึง cardiac volume overload จากกระบวนการปรับตัวของร่างกาย โดยที่ยังไม่ได้มีการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ
- **N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (nt-proBNP):** เป็นมาร์คเกอร์ที่บ่งชี้ถึงการเพิ่ม cardiac output หรือ cardiac volume overload ซึ่งระดับในซีรั่มมารดาของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[30]

ผู้เขียนและทีมงานได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ซีรั่มมาร์คเกอร์ในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ (maternal serum screening: MSS) ที่ใช้คัดกรองเป็นกิจวัตรในช่วงอายุครรภ์ 15-18 สัปดาห์ ว่าสามารถคัดกรองโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในการคัดกรองเดียวกัน ว่ามีประโยชน์หรือไม่[84] โดยทำการศึกษาประชากรตั้งครรภ์ทั่วไป (population based) ในภูมิภาคตอนเหนือของประเทศไทย จำนวน 20,254 ราย (ไม่รวมทารกเป็นกลุ่มอาการดาวน์หรือโครโมโซมผิดปกติอื่น ๆ และภาวะพิการโดยกำเนิด) และติดตามผลลัพธ์การตั้งครรภ์ทุกราย ทำการเปรียบเทียบระดับ MSS (AFP, uE3 และ b-hCG) ระหว่างกลุ่มที่มีทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทกับทารกปกติ ซึ่งความชุกของโรค 1/533 (38 รายในสตรีตั้งครรภ์ 20,254 ราย) ค่ากลางของระดับ AFP ในกลุ่มเป็นโรคสูงกว่ากลุ่มปกติอย่างมีนัยสำคัญ (1.96 MoM เทียบกับ 1.12 MoM; $p<0.001$) ซึ่งให้ความไวในการทำนายร้อยละ 81.6 และความจำเพาะร้อยละ 86.4 ดังนั้นการวัดระดับ AFP ในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่สองก็สามารถใช้ทำนายโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไปพร้อม ๆ กันด้วย โดยใช้จุดตัด (cut-off) ที่ 1.5 MoM ส่วนระดับของ b-hCG ในกลุ่มที่ทารกเป็นโรคก็มีระดับสูงขึ้นเล็กน้อย (แต่มีนัยสำคัญ) และ uE3 มีระดับต่ำกว่ากลุ่มทารกปกติเล็กน้อย (แต่มีนัยสำคัญ) แต่ทั้ง b-hCG และ uE3 มีค่าเหลื่อมล้ำกับกลุ่มทารกปกติสูง สรุปได้ว่าในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในไตรมาสที่สองด้วย MSS สามารถช่วยคัดกรองโรคฮีโมโกลบินบาร์ทได้ ดังนั้นกรณีที่คัดกรองแล้วพบว่าระดับ AFP ในซีรั่มมารดาสูงผิดปกติโดยอธิบายสาเหตุไม่ได้ (ในภูมิภาคที่มีความชุกของโรคสูง) ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์หามาร์คเกอร์ของโรคนี้ตั้งแต่ก่อนการเกิดภาวะบวมน้ำ

การตรวจอัลตราซาวด์ติดตามในรายที่มีความเสี่ยง

ผู้เขียนและทีมงาน (Wanapirak et al)[85] ได้ทำการศึกษาตรวจติดตามทารกแบบต่อเนื่อง (longitudinal study)ที่มีความเสี่ยงต่อโรคนี้ (คู่สมรสเป็นพาหะทั้งคู่) จำนวน 275 ราย ซึ่งติดตามไปจนสิ้นสุดการตั้งครรภ์ และได้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายว่าเป็นโรคหรือไม่ โดยเริ่มติดตามตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก (รูปที่ 42) จากทั้งหมดนี้ 64 รายเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และทั้งหมดตรวจพบอาการแสดงแล้วก่อน 24 สัปดาห์ พบว่ารายที่เป็นโรคส่วนใหญ่แสดงการเพิ่มของ C/T ratio แล้วตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก หรือต้นไตรมาสที่สอง จากการวิเคราะห์ life table analysis และ Kaplan-Meier curve พบว่ามี median time ของการปรากฏของการเพิ่ม C/T ratio ที่อายุครรภ์เพียง 13 สัปดาห์ และทารกที่เป็นโรคทุกรายตรวจพบ C/T ratio ผิดปกติหมดแล้วที่ 23 สัปดาห์ กล่าวคือถ้ามีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องในทารกที่มีความเสี่ยงไปจนถึง 23 สัปดาห์จะมีความไวร้อยละ 100 หรือทุกรายได้แสดง C/T ratio ผิดปกติ โดยที่มีผลบวกลวงร้อยละ 8 (รายที่ไม่เป็นโรค แต่มี C/T ratio เพิ่มขึ้น) ในการตรวจติดตามนี้พบว่า ในทารกที่เป็นโรคส่วนมากมีการแสดง MCA-PSV ผิดปกติ (สูงเกิน 1.5 MoM) เกิดขึ้นช้ากว่า C/T ratio มีเพียงร้อยละ 9.4 เท่านั้นที่ MCA-PSV ผิดปกติก่อน C/T ratio ผิดปกติ แม้ว่าการปรากฏของอัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ในทารกโรคนี้มีความแปรปรวน ขึ้นกับความสามารถของทารกใน



รูปที่ 42 Kaplan-Meier curve แสดงเวลาการปรากฏของ cardio-thoracic ratio ผิดปกติที่อายุครรภ์ต่าง ๆ ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวน 64 ราย ที่ติดตามจากปลายไตรมาสแรก

(ที่มา: Wanapirak C, et al. Appearance of Abnormal Cardiothoracic Ratio of the Fetuses with Hb Bart's Disease: Life Table Analysis. Ultraschall Med. 2017;38(5):544-8.)

การรับมือกับภาวะซีดหรือออกซิเจนต่ำ แต่จากการศึกษาดังกล่าว ทำให้ทราบเส้นลำดับเวลา (timeline) ของการเกิดความผิดปกติ ทำให้สามารถวางแผนการติดตามตรวจเพื่อการวินิจฉัยได้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ในยุคต้น ๆ (ก่อน ค.ศ. 2000) ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค จะทำการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีรุกล้ำเป็นหลัก แต่การศึกษาในเวลาต่อมาพบว่าการใช้อัลตราซาวด์มาช่วยคัดกรองว่ารายใดควรตรวจด้วยวิธีรุกล้ำ รายใดสมควรตรวจติดตามด้วยอัลตราซาวด์ (non-invasive) ทำให้หลีกเลี่ยงการวินิจฉัยด้วยวิธีรุกล้ำไปได้มากกว่าร้อยละ 90 แทนที่จะต้องทำทุกรายดังที่เคยปฏิบัติกันมาแต่อดีต จากการศึกษาดังที่กล่าวมาข้างต้น นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงในเวชปฏิบัติ ดังตัวอย่างแนวทางในการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ดังรูปที่ 42 ซึ่งในแนวทางนี้แนะนำให้ครรภ์ที่มีความเสี่ยง (คู่สมรสเป็นพาหะของ a-thal-1 ทั้งคู่) ตรวจอัลตราซาวด์ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก หรือต้นไตรมาสที่สอง (12-15 สัปดาห์) โดยตรวจ C/T ratio เป็นหลัก (อาจใช้ MCA-PSV ร่วมด้วย) ถ้าผิดปกติให้ตรวจวินิจฉัยที่แน่นอนด้วยวิธีรุกล้ำ เช่น ตัดตรวจชิ้นเนื้อรก หรือเจาะน้ำคร่ำ ในภายหลัง เป็นต้น รายที่ผลตรวจอัลตราซาวด์ปกติให้ตรวจติดตามทุก 2-4 สัปดาห์ (ขึ้นกับความสะดวกของหญิงตั้งครรภ์ด้วย) ไปจนถึงอายุครรภ์ 24-26 สัปดาห์ ถ้าปกติก็ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจอีก (อย่างไรก็ตามถ้าไม่มั่นใจในการตรวจ หรือภาพวินิจฉัยยากอาจพิจารณาตรวจซ้ำก่อนคลอดหรือใกล้คลอดอีกหนึ่งครั้ง)

การพยากรณ์โรคและรักษา

เกือบทั้งหมดของทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือช่วงสั้น ๆ หลังคลอด[14] แม้ในปัจจุบันมีผู้พยายามรักษาทารกในครรภ์ เช่น เติมเลือดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือทำ stem cell transplantation เป็นต้น แต่ก็ยังไม่ประสบความสำเร็จมากนัก ดังนั้นในทางปฏิบัติเมื่อวินิจฉัยโรคในครรภ์ คู่สมรสมักจะเลือกที่จะยุติการตั้งครรภ์ เนื่องจากแทบทั้งหมดไม่สามารถมีชีวิตรอด และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

ทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดขาดสาย alpha-globin chain ที่ไม่ใช่ฮีโมโกลบินบาร์ท เช่น Hb H หรือ Hb H-Ccnstant Spring (CS) disease หรือ Hb CS homozygosity โดยทั่วไปมักจะไม่ซีดรุนแรงจนเกิดภาวะบวมน้ำ แต่บางรายที่มีภาวะซีดมากจนอาจบวมน้ำในครรภ์ได้ [86] ในกรณีเหล่านี้การเฝ้าติดตามระวังหรือตรวจรักษาด้วยการเติมเลือดในครรภ์ ซึ่งต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

ความพยายามในการรักษาทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทตั้งแต่อยู่ในครรภ์

ถึงแม้ว่าโดยทั่วไปแล้วโรคฮีโมโกลบินบาร์ทถือว่าเป็นโรครุนแรง ไม่สามารถเลี้ยงรอดได้ การยุติการตั้งครรภ์เมื่อวินิจฉัยได้จึงสมเหตุผลและเป็นที่ยอมรับกัน อย่างไรก็ตามมีผู้พยายามที่จะรักษาตั้งแต่อยู่ในครรภ์เพื่อประคับประคองไปจนถึงอายุครรภ์ที่สามารถเลี้ยงรอด แล้ววางแผนทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อเป็นการรักษาถาวรในภายหลัง ซึ่งการรักษาในครรภ์ส่วนใหญ่เป็นการเติมเลือดเป็นครั้งคราวและตรวจติดตาม[87-94] บางรายทำการถ่ายเทเลือดทารก (blood exchange)[95] และยังมีบางรายงานทดลองทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ stem cell transplantation[92, 96] ส่วนใหญ่คลอดก่อนกำหนด แต่มีความแปรปรวนจาก 24-39 สัปดาห์ และหลังคลอดแล้วก็ยังคงต้องการการเติมเลือดอย่างสม่ำเสมอระหว่างรอการปลูกถ่ายไขกระดูก ผลการประคับประคองยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน ส่วนใหญ่เสียชีวิตในครรภ์หรือแรกคลอดใหม่ ๆ รายที่รอดชีวิตอาจมีความบกพร่องทางระบบประสาทบ้าง จากการทบทวนรายงานของ Lucke T และคณะ[97] และ Songdej และคณะ[94] พบว่าราวร้อยละ 20-30 ของรายที่รอดชีวิตจะมีพัฒนาการช้าของระบบประสาทและทักษะพิสัยช้า (มากกว่า 6 เดือน) การเติบโตช้าเป็นปัญหาสำคัญในระยะยาว ซึ่งน้ำหนักน้อยมากพบประมาณร้อยละ 40 และความสูงต่ำมากประมาณร้อยละ 50 และจำนวนมากยังต้องการการเติมเลือดไปอย่างยาวนาน จนถึงปัจจุบันนี้ผลลัพธ์ของความพยายามรักษาในครรภ์ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ ทารกจำนวนมากยังคงประสบปัญหาเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน และมีพัฒนาการผิดปกติจากการขาดออกซิเจน เช่น transverse limb defect หรือเท้าผิดรูปร่างเป็นต้น ณ ขณะนี้มีรายงานผู้รอดชีวิตเกิน 5 ปีจำนวน 39 ราย เกิน 10 ปีจำนวน 18 ราย[94] ในคู่สมรสที่ต้องการรักษาในครรภ์ควรได้รับข้อมูลเหล่านี้อย่างรอบด้าน สำหรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดยังมีรายงานน้อยมาก[96, 98] ยังยากที่จะสรุปผลในขณะนี้ จากการทบทวนรายงานต่าง ๆ จนถึง ณ ปัจจุบันนี้การรักษาที่ดีที่สุดเพื่อการให้มีชีวิตรอดได้คือการวินิจฉัยในครรภ์ให้เร็ว ให้การเติมเลือดเพื่อประคับประคองและให้อายุครรภ์ครบกำหนด เติมเลือดหลังคลอดเป็นระยะ ๆ แล้วปลูกถ่ายเปลี่ยนไขกระดูก

การตอบสนองต่อภาวะซีดของทารกในครรภ์ : บทเรียนจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

การศึกษาเกี่ยวกับทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ททั้งโดยอัลตราซาวด์ และสารชีวภาพทำให้ได้องค์ความรู้ใหม่ ๆ เกี่ยวกับการตอบสนองของทารกต่อภาวะซีด ทำให้มีความเข้าใจการปรับตัวของระบบหัวใจและหลอดเลือดของทารกในการรับมือกับภาวะซีดที่รุนแรงมากขึ้น หรือเมื่ออายุครรภ์มากขึ้นได้อย่างไร ความรู้นี้อาจไม่มีประโยชน์มากนักในการนำมารักษาทารกโรคฮีโมโกลบาร์ทที่ต้องยุติการตั้งครรภ์อยู่แล้ว แต่อาจนำไปประยุกต์ใช้กับการเกิดบวมน้ำจากภาวะซีดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ parvovirus B19 หรือ Rh alloimmunization ซึ่งมีระดับความรุนแรงของการซีดแปรปรวน การตรวจวัดเพื่อทราบระดับการปรับตัวของทารกอาจทำให้ทราบว่า ณ ลำดับเวลาใดควรเฝ้ารอ หรือแทรกแซงการรักษา (intervention) ใน

ครรภ์เป็นต้น หรือแม้แต่ในอนาคตหากมีวิธีการรักษาโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในครรภ์ เพื่อซื้อเวลาไปปลูกถ่ายไขกระดูกหลังคลอด หรือการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิดก็ตาม จะทำให้ทราบว่าควรแทรกแซงการรักษาในครรภ์ที่เหมาะสมเมื่อพบการเปลี่ยนแปลงใด เป็นต้น

จากหลายการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น อาจสรุปได้ว่าในภาวะที่ทารกซีดและไม่ได้รับการแก้ไข และทวีความรุนแรงขึ้นตามอายุครรภ์ มีการปรับตัวเบื้องต้นทั้งทางกายวิภาคและทางสรีรวิทยา ในระยะแรกภาวะซีดซึ่งมีผลโดยตรงให้ออกซิเจนในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อต่ำลง จะเหนี่ยวนำให้ร่างกายปรับตัวเพิ่มออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อด้วยการเพิ่มปริมาตรเลือดในร่างกาย (hypervolemia) และเพิ่ม cardiac output ทำให้หัวใจโตขึ้น การไหลเวียนเลือดเร็วขึ้น การโตขึ้นของหัวใจสะท้อนให้เห็นจากการเพิ่มขึ้นของ C/T ratio, เส้นรอบวงหัวใจ ความกว้างของหัวใจเพิ่มขึ้นการไหลเวียนเลือดเร็วขึ้น เห็นได้ชัดจาก peak systolic velocity ในเส้นเลือดแดง middle cerebral artery หรือในเส้นเลือดแดงม้าม เป็นต้น ปริมาตรเลือดที่เพิ่มมากขึ้นทำให้มีการคั่งในเนื้อเยื่อต่าง ๆ มากขึ้น ซึ่งระยะแรกๆ จะเห็นการหนาตัวของรก ประกอบกับมีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกเพิ่มมากขึ้นด้วยจึงทำให้มีตับโต ม้ามโต ในระยะนี้หัวใจของทารกเริ่มแสดงถึงการทำงานหนักมากขึ้น ตั้งแต่ปลายไตรมาสแรก หรือต้นไตรมาสที่สอง เช่น Tei index เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ ICT ที่ยาวนานมากขึ้น แต่การทำงานโดยรวมยังดีอยู่ ระดับ preload ยังปกติ กล้ามเนื้อหัวใจแสดงการทำงานมากขึ้นแต่ไม่แสดงการบาดเจ็บ มีหลักฐานชัดเจนว่าในระยะต่อมาหรือช่วงต้นของการบวมน้ำ (มีน้ำคั่งในช่องว่างต่าง ๆ) การทำงานของหัวใจและการไหลเวียนเลือดยังคงมีประสิทธิภาพสูง ไม่ได้แสดงอาการหัวใจล้มเหลวเลย ซึ่งระยะนี้จะกินเวลานาน หลายสัปดาห์ หรือแม้แต่หลายเดือน ซึ่ง preload และการบีบตัว (ventricular diastolic function หรือ propagation velocity และ systolic shortening fraction) อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ทำงานหนักขึ้น เมื่อไม่มีการเติมเลือดหรือแก้ไข ในที่สุดก็จะมาถึงระยะท้าย ซึ่งระบบการปรับตัวล้มเหลว หัวใจล้มเหลว แรงบีบตัวอ่อน ความดันในหลอดเลือดดำสูง (จาก venous Doppler waveforms) ทารกแสดงอาการขาดออกซิเจน น้ำคร่ำน้อยมาก การตรวจสุขภาพทารกในครรภ์บ่งชี้ fetal distress

การรักษาในครรภ์ด้วยการเติมเลือด ถ่ายเทเลือด หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในครรภ์ (ถ้าเป็นไปได้) ควรจะเริ่มต้นตั้งแต่เมื่อใด เช่น ตั้งแต่ระดับฮีโมโกลบินต่ำลง อาการแสดงของ hypervolemia หรือการเปลี่ยนแปลงของ ICT หรือ Tei index หรือเฝ้าสังเกตต่อไปรอจนกว่า preload เพิ่มขึ้น เป็นสิ่งที่ท้าทาย และต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Hsieh FJ, Ko TM, Chen HY. Hydrops fetalis caused by severe alpha-thalassemia. Early Hum Dev. 1992;29(1-3):233-6.
2. Chui DH. Alpha-thalassaemia and population health in Southeast Asia. Ann Hum Biol. 2005;32(2):123-30.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86(6):480-7.
4. Wanapirak C, Muninthorn W, Sanguansermsri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Prevalence of thalassemia in pregnant women at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai. 2004;87(12):1415-8.
5. Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebsakul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M. Hydrops fetalis associated with Bart's hemoglobin in northern Thailand. J Pediatr. 1968;73(1):132-8.
6. Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(2):127-39.
7. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal eradication of Hb Bart's hydrops fetalis. J Reprod Med. 2001;46(1):18-22.
8. Wanapirak C, Tongsong T, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sekararithi R, Tuggapichitti A. Prenatal strategies for reducing severe thalassemia in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60(3):239-44.
9. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. Am J Med Genet A. 2009;149A(5):844-51.
10. Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, Kleebkeaw P, Seejorn K. Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. J Med Assoc Thai. 2009;92(5):594-9.
11. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. Obstet Gynecol. 1992;79(2):256-9.

12. Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, Leetanaporn R. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(3):134-7.

13. Taweevisit M, Thorner PS. Hydrops fetalis in the stillborn: a series from the central region of Thailand. Pediatr Dev Pathol. 2010;13(5):369-74.

14. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. J Clin Ultrasound. 1996;24(2):73-7.

15. Maternal fetal medicine. Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital: Annual report. (1992-2017) Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. 2018.

16. Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. Int J Gynaecol Obstet. 2009;107(1):26-9.

17. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. Semin Perinatol. 1995;19(6):437-46.

18. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. Am J Med Genet A. 2012;158A(3):597-605.

19. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. Am J Med Genet. 1989;34(3):366-90.

20. Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. Neonatal Netw. 2010;29(5):281-95.

21. Bowman JM. The management of Rh-Isoimmunization. Obstet Gynecol. 1978;52(1):1-16.

22. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. Fetal ventricular shortening fraction in hydrops fetalis. Obstet Gynecol. 2011;117(1):84-91.

23. Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongsong T. Fetal myocardial performance (Tei) index in fetal hemoglobin Bart's disease. Ultraschall Med. 2013;34(4):355-8.

24. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K. Ventricular Diastolic Function in Normal Fetuses and Fetuses with Hb Bart's Disease Assessed by Color M-Mode Propagation Velocity using Cardio-STIC-M (Spatio-Temporal Image Correlation M-Mode). Ultraschall Med. 2016;37(5):492-6.

25. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Venous Doppler studies in low-output and high-output hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):488-6.

26. Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongsong T. Inferior vena cava Doppler indices in fetuses with hemoglobin Bart's hydrops fetalis. Prenat Diagn. 2014;34(6):577-80.

27. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Jatavan P, Tongsong T. Fetal isovolumetric time intervals as a marker of abnormal cardiac function in fetal anemia from homozygous alpha thalassemia-1 disease. Prenat Diagn. 2017;37(10):1028-32.

28. Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongsong T. Fetal cardiac Doppler indices in fetuses with hemoglobin Bart's disease at 12-14weeks of gestation. Int J Cardiol. 2015;184:614-6.

29. Taweevisit M, Thorner PS. Hemoglobin Bart hydrops fetalis: A model for studying vascular changes in placental hypoxia. Placenta. 2016;44:98-103.

30. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Comparison of cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide between fetuses with hemoglobin Bart's disease and nonanemic fetuses. Prenat Diagn. 2014;34(9):864-9.

31. Piyamongkol W, Vutyavanich T, Sanguansermsri T. Preimplantation genetic diagnosis of alpha-thalassemia-SEA using novel multiplex fluorescent PCR. J Assist Reprod Genet. 2012;29(1):95-102.

32. Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Placental thickness. J Ultrasound Med. 1985;4(9):479-82.

33. Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Lee CP, Sin SY. Second-trimester hydrops fetalis in pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. Prenat Diagn. 1997;17(3):267-9.

34. Sirichotiyakul S, Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Prenatal ultrasound evaluation of fetal Hb Bart's disease among pregnancies at risk at 11 to 14 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2014;34(3):230-4.

35. Ko TM, Tseng LH, Hsu PM, Hwa HL, Lee TY, Chuang SM. Ultrasonographic scanning of placental thickness and the prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassaemia 1 in the second trimester. Prenat Diagn. 1995;15(1):7-10.

36. Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Lee CP, Sin SY. Early ultrasound prediction of pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. Prenat Diagn. 1997;17(4):327-32.

37. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. Prenat Diagn. 1999;19(11):1027-30.

38. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal sonographic cardiothoracic ratio at midpregnancy as a predictor of Hb Bart disease. J Ultrasound Med. 1999;18(12):807-11.

39. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. J Ultrasound Med. 2004;23(1):49-55.

40. Tongsong T, Boonyanurak P. Placental thickness in the first half of pregnancy. J Clin Ultrasound. 2004;32(5):231-4.
41. Tongsong T, Tatiyapornkul T. Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. J Clin Ultrasound. 2004;32(4):186-9.
42. Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(1 Pt 1):148-50.
43. Leung KY, Cheong KB, Lee CP, Chan V, Lam YH, Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha0-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(2):149-54.
44. Leung KY, Liao C, Li QM, Ma SY, Tang MH, Lee CP, et al. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous alpha(0)-thalassemia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(2):173-7.
45. Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongsong T. Identification of fetuses with hemoglobin Bart's disease using middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(6):694-7.
46. Ghosh A, Tang MH, Lam YH, Fung E, Chan V. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. Lancet. 1994;344(8928):988-9.
47. Luewan S, Tongprasert F, Piyamongkol W, Wanapirak C, Tongsong T. Fetal liver length measurement at mid-pregnancy among fetuses at risk as a predictor of hemoglobin Bart's disease. J Perinatol. 2010.
48. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. J Clin Ultrasound. 2011;39(2):74-7.
49. Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. Arch Gynecol Obstet. 2010.
50. Srisupundit K, Tongprasert F, Luewan S, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Splenic circumference at midpregnancy as a predictor of hemoglobin Bart's disease among fetuses at risk. Gynecol Obstet Invest. 2011;72(1):63-7.
51. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):45-67.
52. Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol. 2016;127(5):979-81.
53. Jeanty P, Romero R, Hobbins JC. Fetal pericardial fluid: a normal finding of the second half of gestation. Am J Obstet Gynecol. 1984;149(5):529-32.
54. Shenker L, Reed KL, Anderson CF, Kern W. Fetal pericardial effusion. Am J Obstet Gynecol. 1989;160(6):1505-7.
55. Warsof SL, Nicolaides KH, Rodeck C. Immune and non-immune hydrops. Clin Obstet Gynecol. 1986;29(3):533-42.
56. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Jatavan P. Fetal Cardiac Remodeling in Response to Anemia: Using Hemoglobin Bart's Disease as a Study Model. Ultraschall Med. 2018.
57. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-isoimmunized pregnancies. Obstet Gynecol. 1988;71(3 Pt 1):393-8.
58. Vintzileos AM, Campbell WA, Storlazzi E, Mirochnick MH, Escoto DT, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. Obstet Gynecol. 1986;68(2):162-7.
59. Brown BS. The ultrasonographic features of nonimmune hydrops fetalis: a study of 30 successive patients. Can Assoc Radiol J. 1986;37(3):164-8.
60. Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(5):563-5.
61. Siwawong W, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Fetal cardiac circumference derived by spatiotemporal image correlation as a predictor of fetal hemoglobin Bart disease at midpregnancy. J Ultrasound Med. 2013;32(8):1483-8.
62. Hamill N, Yeo L, Romero R, Hassan SS, Myers SA, Mittal P, et al. Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):76-10.
63. Thathan N, Traisrisilp K, Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Screening for hemoglobin Bart's disease among fetuses at risk at mid-pregnancy using the fetal cardiac diameter to biparietal diameter ratio. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:230.
64. Meengeonthong D, Luewan S, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Reference ranges of placental volume measured by virtual organ computer-aided analysis between 10 and 14 weeks of gestation. J Clin Ultrasound. 2017;45(4):185-91.
65. Simcox LE, Higgins LE, Myers JE, Johnstone ED. Intraexaminer and Interexaminer Variability in 3D Fetal Volume Measurements During the Second and Third Trimesters of Pregnancy. J Ultrasound Med. 2017;36(7):1415-29.

66. Ahmed B, Ghaffari Z, Ismail RS, Saleh N. Non-invasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Saudi Med J. 2005;26(2):256-9.

67. Cosmi E, Dessole S, Uras L, Capobianco G, D'Antona D, Andrisani A, et al. Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. J Ultrasound Med. 2005;24(2):209-13.

68. Imbar T, Lev-Sagie A, Cohen S, Yanai N, Yagel S. Diagnosis, surveillance, and treatment of the anemic fetus using middle cerebral artery peak systolic velocity measurement. Prenat Diagn. 2006;26(1):45-51.

69. Zimmerman R, Carpenter RJ, Jr., Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. BJOG. 2002;109(7):746-52.

70. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(5):432-6.

71. Maisonneuve E, Jayot A, Friszer S, Castaigne V, Cynober E, Pernot F, et al. Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization. Fetal Diagn Ther. 2017;42(3):225-31.

72. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K. Middle cerebral artery peak systolic velocity of healthy fetuses in the first half of pregnancy. J Ultrasound Med. 2007;26(8):1013-7.

73. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Pirhonen J, Kovanci E, Copel J, et al. A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(1 Pt 1):49-54.

74. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. High fetal splenic artery peak velocity in fetuses with hemoglobin Bart disease: a preliminary study. J Ultrasound Med. 2009;28(1):13-8.

75. Tongsong T, Piyamongkol W, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Fetal Splenic Artery Peak Velocity (SPA-PSV) at Mid-Pregnancy as a Predictor of Hb Bart's Disease. Ultraschall Med. 2011;32(S 01):41-5.

76. Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Splenic artery: peak systolic velocity of normal fetuses. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(5):829-32.

77. Sirilert S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Fetal septum primum excursion (SPE) and septum primum excursion index (SPEI) as sonomarkers of fetal anemia: using hemoglobin Bart's fetuses as a study model. Prenat Diagn. 2016;36(7):680-5.

78. Tongprasert F, Wanapirak C, Tongsong T. Maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies with fetal homozygous alpha-thalassemia-1 disease. Prenat Diagn. 2012;32(7):700-2.

79. Tongprasert F, Wanapirak C, Tongsong T. Maternal serum hCG, PAPP-A and AFP as predictors of hemoglobin Bart disease at mid-pregnancy. Prenat Diagn. 2011;31(5):430-3.

80. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Second trimester maternal serum markers and a predictive model for predicting fetal hemoglobin Bart's disease. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(2):146-9.

81. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) as predictor of fetal hemoglobin Bart's disease. Prenat Diagn. 2014;34(13):1277-82.

82. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Second trimester maternal serum inhibin-A in fetal anemia secondary to hemoglobin Bart's disease. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(10):1005-9.

83. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Comparison of maternal serum PlGF and sFlt-1 between pregnancies with and without fetal hemoglobin Bart's disease. Prenat Diagn. 2013;33(13):1272-5.

84. Wanapirak C, Piyamomgkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Second Trimester Maternal Serum Screening for Fetal Down Syndrome: as a Screening Test for Hemoglobin Bart's Disease: A Prospective Population-based Study. Sci Rep. 2018.

85. Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Appearance of Abnormal Cardiothoracic Ratio of Fetuses with Hemoglobin Bart's Disease: Life Table Analysis. Ultraschall Med. 2017;38(5):544-8.

86. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, Tongprasert F, Taweephol R, Sae-Tung R, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin constant spring. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(12):827-30.

87. Chmait RH, Baskin JL, Carson S, Randolph LM, Hamilton A. Treatment of alpha(0)-thalassemia (--(SEA)/--(SEA)) via serial fetal and post-natal transfusions: Can early fetal intervention improve outcomes? Hematology. 2015;20(4):217-22.

88. Dwinnell SJ, Coad S, Butler B, Albersheim S, Wadsworth LD, Wu JK, et al. In Utero diagnosis and management of a fetus with homozygous alpha-Thalassemia in the second trimester: a case report and literature review. J Pediatr Hematol Oncol. 2011;33(8):e358-60.

89. Sohan K, Billington M, Pamphilon D, Goulden N, Kyle P. Normal growth and development following in utero diagnosis and treatment of homozygous alpha-thalassaemia. BJOG. 2002;109(11):1308-10.

90. Thornley I, Lehmann L, Ferguson WS, Davis I, Forman EN, Guinan EC. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and postnatal hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;32(3):341-2.

91. Wang C, Ryan G. Transfusion medicine illustrated: Intrauterine transfusion for homozygous alpha(0) thalassemia reverses hydrops fetalis. Transfusion. 2009;49(6):1043-4.

92. Westgren M, Ringden O, Eik-Nes S, Ek S, Anvret M, Brubakk AM, et al. Lack of evidence of permanent engraftment after in utero fetal stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies. Transplantation. 1996;61(8):1176-9.

93. Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. J Pediatr. 2009;154(5):766-8.

94. Songdej D, Babbs C, Higgs DR, Consortium BI. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. Blood. 2017;129(10):1251-9.

95. Fung TY, Lau TK, Tam WH, Li CK. In utero exchange transfusion in homozygous alpha-thalassaemia: a case report. Prenat Diagn. 1998;18(8):838-41.

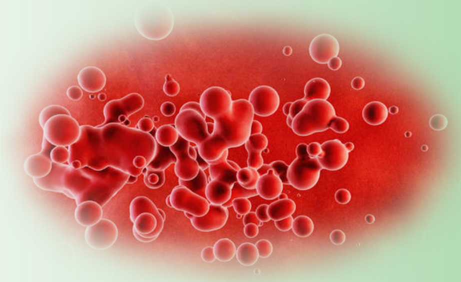
96. Hayward A, Ambruso D, Battaglia F, Donlon T, Eddelman K, Giller R, et al. Microchimerism and tolerance following intrauterine transplantation and transfusion for alpha-thalassemia-1. Fetal Diagn Ther. 1998;13(1):8-14.

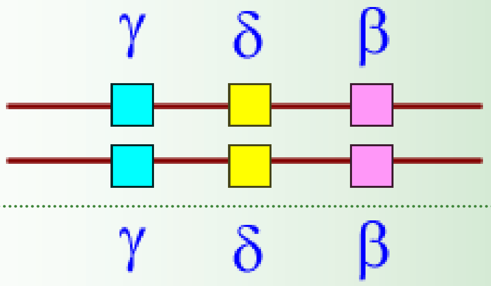
97. Lucke T, Pfister S, Durken M. Neurodevelopmental outcome and haematological course of a long-time survivor with homozygous alpha-thalassaemia: case report and review of the literature. Acta Paediatr. 2005;94(9):1330-3.

98. Huang S, Fang J, Chen C, Bao R, Wu Y, Zhou D, et al. [Umbilical cord blood transplantation (UCBT) in thalassemia children]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2001;22(4):182-5.

บทที่ 9

การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม ระยะก่อนการฝังตัว





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

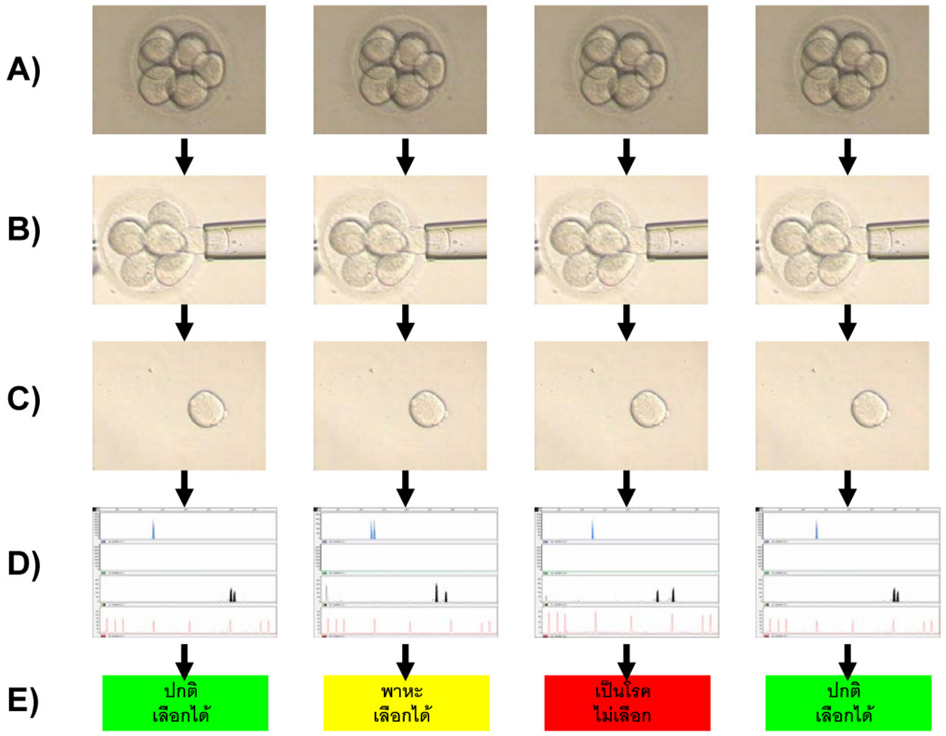
- บทนำ 159
- Preimplantation genetic diagnosis (PGD) หรือ Preimplantation genetic screening (PGS) 159
- PGD กับ PND 160
- ขั้นตอนในการวินิจฉัยก่อนการฝังตัวหรือ PGD 162
- การเก็บตัวอย่างเซลล์ไปวิเคราะห์ดีเอ็นเอ 162
- เทคนิคในการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ 163
  - ปฏิกิริยาลูกโซ่จากเซลล์เดียว (Single cell PCR) 163
  - Fluorescence In Situ Hybridization หรือ FISH: 164
- PGD ของโรคธาลัสซีเมีย 165
- ประสบการณ์การทำ PGD ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ 166
- บทบาทของ PGD ในการควบคุมโรคธาลัสซีเมีย 167
- เอกสารอ้างอิง 167

บทนำ

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) พัฒนาขึ้นในต้นทศวรรษ 1990 ซึ่งใช้ร่วมกับการทำเด็กหลอดแก้ว (IVF) เพื่อคัดเลือกตัวอ่อน (embryo) ที่ไม่มีความผิดปกติของโครโมโซมหรือไม่เป็นโรคบางอย่างที่สนใจจะวินิจฉัย เหมาะกับคู่สมรสที่มีความกังวลต่อการที่มีลูกเป็นโรคทางพันธุกรรม โดยเฉพาะธาลัสซีเมีย หรืออาจถ่ายทอดโครโมโซมที่ผิดปกติไปยังลูกหลาน PGD ส่วนมากจะเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการทำเด็กหลอดแก้ว (IVF) ซึ่งในกระบวนการนั้นมีการกระตุ้นรังไข่ การเก็บไข่ และนำมาปฏิสนธิกับอสุจิของสามีและเลี้ยงให้เจริญเติบโต ซึ่งตัวอ่อนที่ปฏิสนธินอกร่างกายจะเจริญขึ้นตามปกติ ก่อนที่จะย้ายตัวอ่อนเข้าสู่มดลูก มีการทำ PGD โดยการดึงเอาเซลล์ 1-2 เซลล์จากตัวอ่อนระยะ 6 - 8 เซลล์ คือประมาณวันที่ 3 หรืออาจดึงเซลล์จากตัวอ่อนระยะ blastocyst ในวันที่ 5 ซึ่งสามารถดึงได้จำนวนเซลล์มากกว่า โดยไม่มีผลกระทบต่อพัฒนาการหรือการเจริญเติบโตของตัวอ่อน การดูดเซลล์ไปตรวจทางพันธุกรรมนี้ทำด้วยเทคนิคจุลหัตถการ (micromanipulation) ซึ่งกระทำโดยผู้ที่มีความเชี่ยวชาญที่มีทักษะสูง จากนั้นนำเซลล์ที่ดึงจากตัวอ่อนไปทำการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมเพื่อตรวจหาความผิดปกติหรือโรคทางพันธุกรรมที่เราสนใจก่อนที่จะย้ายตัวอ่อนที่ตรวจแล้วว่าปกติใส่กลับเข้าไปในมดลูกของมารดา เมื่อมีการฝังตัว ตัวอ่อนก็จะเจริญไปเป็นทารกตามกระบวนการธรรมชาติเหมือนกับครรภ์ปกติทั่วไป มีรายงานการทำ PGD ประสบความสำเร็จครั้งแรกในประเทศอังกฤษตั้งแต่ปี 1990 โดย Handyside และคณะ[1] ซึ่งได้ทำการดูดเซลล์ blastomere จากตัวอ่อนระยะ cleavage ซึ่งมี 6-8 เซลล์ในวันที่ 3 ของการปฏิสนธิ ทำการวิเคราะห์เพศตัวอ่อนซึ่งเป็นการวิเคราะห์ดีเอ็นเอจากเซลล์เดี่ยว ซึ่งต่อมามีการรายงานวินิจฉัยโรคต่าง ๆ ทางพันธุกรรมอีกจำนวนมาก และมีการทำกันทั่วโลก โดยใช้เทคนิคทางวิศวกรรมพันธุศาสตร์ที่มีความซับซ้อนมากขึ้น โดยใช้เทคนิค fluorescent in situ hybridization (FISH) และเทคนิคปฏิกิริยาลูกโซ่ (polymerase chain reaction, PCR)[2]

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) หรือ Preimplantation genetic screening (PGS)

การตรวจหาความผิดปกติก่อนการฝังตัวจำแนกเป็นสองกรณี คือ การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว (preimplantation genetic diagnosis: PGD) และการคัดกรองก่อนการฝังตัว (preimplantation genetic screening: PGS) โดย PGD หมายถึงการเก็บตัวอย่างเซลล์จากตัวอ่อนหรือ polar body จากไข่ออกมาทำการวินิจฉัยก่อนที่จะย้ายไปฝังตัวในมดลูก เพื่อให้แน่ใจว่าการตั้งครรภ์ที่จะฝังตัวนั้นไม่เป็นโรคจำเพาะบางอย่างที่เราสนใจอยู่ โดยเฉพาะโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่คู่สมรสมีความเสี่ยงที่จะเป็นอยู่ เช่น โรค ธาลัสซีเมีย เป็นต้น สำหรับ PGS เป็นการคัดกรองความผิดปกติบางอย่างที่พบได้บ่อย ๆ โดยไม่ได้มีความเสี่ยงจำเพาะของคู่สมรส เช่น trisomy 21 เป็นต้น แต่ต้องการคัดกรองเพื่อหลีกเลี่ยงการย้ายตัวอ่อนที่โครโมโซมผิดปกติ และเพิ่มโอกาสรอดของการตั้งครรภ์[3] การตรวจคัดกรองก่อนการฝังตัว (PGS) ที่กระทำกันบ่อย ๆ ได้แก่ การคัดกรอง trisomy 21, trisomy 13, trisomy 18 และคัดกรองโครโมโซมเพศ (X หรือ Y) ปัจจุบันนี้ในศูนย์เด็กหลอดแก้วจำนวนมากมีการตรวจคัดกรองความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อย ๆ ดังกล่าวข้างต้น ไปพร้อมกับการทำเด็ก



รูปที่ 1 การวินิจฉัยก่อนคลอด (Preimplantation genetic diagnosis, PGD) สำหรับโรคเบต้าธาลัสซีเมีย A) ตัวอ่อนจากการทำทารกหลอดแก้วระยะวันที่ 3 หลังการปฏิสนธิ, B) การดูดเซลล์ตรวจจากตัวอ่อนโดยเครื่องมือ micromanipulator, C) เซลล์เดี่ยวที่ได้จากตัวอ่อนแต่ละตัวเพื่อการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ, D) ผลการวิเคราะห์ดีเอ็นเอโดยเทคนิคปฏิกิริยาลูกโซ่ชนิดเรืองแสง, E) เลือกตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรคเพื่อใส่ในโพรงมดลูกของมารดาในวันที่ 4 หลังการปฏิสนธิ *(ด้วยความเอื้อเฟื้อจาก ร.ศ. ดร. น.พ. วีรวิทย์ ปิยะมงคล)*

หลอดแก้วเพื่อแก้ปัญหาภาวะมีบุตรยาก ทั้งนี้เพื่อเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ และหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซม[4] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมารดาที่อายุมากกว่า 35 ปี ประวัติแท้งอาจิณ เป็นต้น ซึ่งเป็นการตรวจคัดกรอง ซึ่งนิยมเรียก PGS มากกว่า PGD

ข้อบ่งชี้สำหรับการทำ PGD คล้ายกับข้อบ่งชี้ของการวินิจฉัยก่อนคลอด คือ คู่สมรสมีความเสี่ยงต่อการมีบุตรที่เป็นโรครุนแรง และเมื่อวินิจฉัยได้แล้วจะมีทางเลือกในการหลีกเลี่ยงการมีลูกที่เป็นโรคได้ ในกรณีของ PGD จะทำให้สามารถเลือกตัวอ่อน (embryo selection) ที่ไม่เป็นโรคย้ายเข้าสู่โพรงมดลูก ข้อบ่งชี้ที่กระทำกันบ่อย ๆ ได้แก่ มีความเสี่ยงสูงต่อความผิดปกติของจำนวนโครโมโซม (aneuploidy) หรือ translocation[5] และความผิดปกติของยีนเดี่ยว[6] ซึ่งในที่นี้จะเน้นโรคธาลัสซีเมีย ทั้ง alpha- และ beta-thalassemia ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย

PGD กับ PND

ข้อดีสำคัญของ PGD ที่เหนือกว่า PND (prenatal diagnosis) คือ สามารถเลือกที่จะตั้งครรภ์ที่มีทารกปราศจากโรคได้ หรือสามารถหลีกเลี่ยงการทำแท้งในกรณีที่ทารกเป็นโรค เนื่องจากการวินิจฉัยได้ก่อนการฝังตัว จะทำให้เราสามารถคัดเลือกและย้ายตัวอ่อนที่

ตารางที่ 1 *เปรียบเทียบข้อดีข้อด้อยของการวินิจฉัยก่อนคลอดกับการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว*

	การวินิจฉัยก่อนคลอด	การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว
เวลาที่ทำการวินิจฉัย	ขณะตั้งครรภ์แล้ว สัปดาห์ที่ทำขึ้นกับเทคนิคที่ใช้ เช่น ตัดชิ้นเนื้อรกทำที่ 11-14 สัปดาห์ เจาะน้ำคร่ำ 16-18 สัปดาห์ เจาะเลือดสายสะดือ 18-22 สัปดาห์ เป็นต้น	หลังเก็บไข่ และปฏิสนธิ และวินิจฉัยเสร็จก่อนการย้ายตัวอ่อนเข้าสู่โพรงมดลูก
ความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารก	ประมาณร้อยละ 2 (ตัดชิ้นเนื้อรก) ร้อยละ 0.5-1 (เจาะน้ำคร่ำ) หรือร้อยละ 1.5 (เจาะเลือดสายสะดือทารก)	ไม่ต่างไปจากการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทั่วไป
ความถูกต้องในการวินิจฉัย	มากกว่าร้อยละ 99	มากกว่าร้อยละ 99
โอกาสของการคลอดบุตรปกติหลังวินิจฉัย	ร้อยละ 75 (สำหรับโรคพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการถ่ายทอดแบบยีนด้อย)	ร้อยละ 30 ต่อการย้ายตัวอ่อนแต่ละครั้ง
ข้อดี	■ หัตถการที่ทำไม่ซับซ้อน ■ ราคาไม่แพง ■ มีการศึกษาและประสบการณ์การทำกันมามาก ■ การตั้งครรภ์โดยกระบวนการธรรมชาติ	■ ไม่ต้องมีการทำแท้ง ■ ลดความชุกของยีนมิวเตชั่นได้ (ถ้าเลือกย้ายตัวอ่อนเฉพาะรายที่ยีนปกติเท่านั้น) ■ ทราบผลเร็ว ไม่มีความวิตกกังวลขณะตั้งครรภ์
ข้อด้อย	■ ทำแท้งในรายที่ลูกเป็นโรค ■ มีโอกาสแท้งลูกจากการทำหัตถการ ■ ทราบผลช้า ก่อความวิตกกังวลนาน	■ ขั้นตอนการทำซับซ้อนและหลายขั้นตอน ■ ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ■ อัตราการตั้งครรภ์และคลอดทำนายไม่แน่นอน ■ ราคาแพง

ไม่เป็นโรคเท่านั้นให้เข้าไปฝังตัวในโพรงมดลูก จึงนับเป็นทางเลือกที่สำคัญสำหรับรายที่ไม่สามารถยอมรับการทำแท้งเพื่อการรักษาได้ อีกทั้งมีข้อดีที่สามารถช่วยลดความชุกของยีนผิดปกติได้ด้วย คือย้ายตัวอ่อนเฉพาะที่ยีนปกติเท่านั้น แต่ไม่ย้ายตัวอ่อนในรายที่เป็นพาหะและเป็นโรค ดังนั้นโดยทฤษฎีแล้วจำนวนพาหะในประชากรก็จะลดลงไปด้วย อย่างไรก็ตามข้อเสียสำคัญคือมีความยุ่งยากในทางเทคนิคค่อนข้างมาก เนื่องจากต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ทำเด็กหลอดแก้ว) ถึงแม้ว่าคู่สมรสจะไม่มีปัญหาเรื่องมีบุตรยากก็ตาม ซึ่งกระบวนการนี้มิได้ประสบความสำเร็จในการตั้งครรภ์เสมอไป คืออัตราการตั้งครรภ์เพียงประมาณร้อยละ 30-35 ต่อรอบของการกระตุ้นไข่และย้ายตัวอ่อน ซึ่งก่อนที่คู่สมรสจะสมัครใจเลือกการตั้งครรภ์โดยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์และทำ PGD นั้นจำเป็นต้องได้รับคำปรึกษาอย่างดี (counseling) จากผู้เชี่ยวชาญ ก่อนการตัดสินใจเลือกทางที่เหมาะสมที่สุดในการมีลูกที่ไม่เป็นโรค

สำหรับความปลอดภัยของทารกในครรภ์ที่ได้รับการทำ PGD นั้น มีข้อมูลจำกัด แต่เท่าที่มีประสบการณ์จนขณะนี้ยังไม่พบว่ามีความเสี่ยงสูงขึ้นไปกว่าการตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ทำ PGD แต่ประการใด [7;8]

ขั้นตอนในการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว หรือ PGD

โดยทั่วไปแล้วการทำ PGD เกี่ยวข้องอยู่กับเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ มีเวลาในการทำและวินิจฉัยอย่างจำกัดมากกว่า PND มาก เนื่องจากต้องทราบผลการวินิจฉัยก่อนย้ายตัวอ่อน และต้องทำจากเซลล์จำนวนน้อย ซึ่งอาจเป็นเซลล์เดี่ยว ขั้นตอนของการทำ PGD และกระบวนการของเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ด้วย มีขั้นตอนย่อ ๆ ดังต่อไปนี้

- การให้คำปรึกษาแก่คู่สมรส เพื่อการตัดสินใจเลือกการมีบุตรที่ไม่เป็นโรคได้อย่างเหมาะสม
- ตรวจค้นเรื่องปัญหามีบุตรยาก
- กระตุ้นการตกไข่ (เลือกโปรโตคอลที่เหมาะสม)
- ตรวจติดการเติบโตของฟองไข่
- เก็บไข่ (egg retrieval) ผ่านทางช่องคลอดภายใต้การชี้นำโดยอัลตราซาวด์
- ปฏิสนธินอกร่างกาย
- เลี้ยงตัวอ่อน
- ดูดเซลล์จากตัวอ่อน (biopsy) (1-2 เซลล์จากแต่ละตัวอ่อน)
- วินิจฉัยก่อนการฝังตัว
- คัดเลือกตัวอ่อนที่ปกติ
- ย้ายตัวอ่อนที่ปกติ
- ดูแลการตั้งครรภ์ไปจนคลอด ตามมาตรฐานการฝากครรภ์ทั่วไป

ปรึกษากับทีม IVF:

การให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับทางเลือกของการมีลูกที่ไม่เป็นโรคแก่คู่สมรส และเข้าใจถึงข้อดีข้อเสียของการทำ PGD รวมถึงทางเลือกอื่น ๆ ที่มีอยู่ และให้คู่สมรสได้มีเวลาไตร่ตรองถึงทางเลือกที่เหมาะสมที่สุดสำหรับตนเอง และคู่สมรสต้องได้รับการประเมินจากทีม IVF และเข้าใจการตรวจค้นก่อนการรักษา ได้แก่ การคัดกรองโรคติดเชื้อ การตรวจน้ำอสุจิ ความปกติของมดลูกและท่อนำไข่ การทำงานของรังไข่ ขั้นตอนการกระตุ้นไข่ ด้วยการทำ down regulation ด้วย gonandotropin releasing hormone agonist แล้วตามด้วยการกระตุ้นรังไข่ การเก็บไข่โดยผ่านทางช่องคลอดหลังการให้ hCG ราว 34-38 ชั่วโมง และการปฏิสนธินอกร่างกาย ซึ่งการประสบความสำเร็จในการทำ IVF และ PGD ขึ้นอยู่กับจำนวนฟองไข่ที่เก็บได้ด้วย

IVF และ PGD:

การวินิจโรคชนิดยีนเดี่ยวนิยมทำร่วมกับกระบวนการ ICSI (intracytoplasmic sperm injection) เพื่อลดความเสี่ยงของการปนเปื้อนโดยดีเอ็นเอของอสุจิ ซึ่งเป็นการฉีดอสุจิเพียงตัวเดียวเข้าไปในซัยโตพลาสซึมของไข่ ซึ่งเป็นการทำปฏิสนธิโดยตรง และตามด้วยการประเมินผลราว 18 ชั่วโมงต่อมา การทำ PGD ประกอบด้วยสองขั้นตอนคือ ขั้นแรก เป็นการดึงเซลล์จากไข่ หรือจากตัวอ่อน และขั้นที่สองนำเซลล์ดังกล่าวมาทำการวินิจฉัย

การเก็บตัวอย่างเซลล์ไปวิเคราะห์ดีเอ็นเอ

การดูดเซลล์ตัวอ่อนไปตรวจ (embryo biopsy):

เป็นการเก็บตัวอย่างเซลล์จากตัวอ่อน กระทำโดยผู้เชี่ยวชาญโดยการแทงเข็มขนาดเล็กด้วยเทคนิคจุลหัตถการ (micromanipulation) เจาะผ่านทาง zona pellucida ที่หุ้มล้อมไข่หรือตัวอ่อนอยู่ แล้วดูดดึงเอาเซลล์ออกมา ซึ่งอาจทำการเก็บเซลล์ polar body หรือตัดเซลล์ตัวอ่อนระยะ cleavage stage หรือ blastocyst ก็ได้ ในการเจาะผ่าน zona pellucida นั้นจะใช้สารละลาย acid tyrodes สลาย หรือตัดด้วยปลายคมของ pipette หรือยิงด้วยลำแสงเลเซอร์ แล้วดูดเอา 1-2 เซลล์ออกมาโดยใช้เครื่องมือ micromanipulator ซึ่งมีแขนกลคอยกำกับควบคุม แล้วนำเซลล์ดังกล่าวไปทำการตรวจวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม[9]

Polar body biopsy:

กรณีนี้ควรทำภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากการเก็บไข่ ดูดเอา second polar body ออกจาก zygote อาจจะสามารถดูด polar body ทั้งสองอันจาก zygote พร้อมกันเลยก็ได้ นับเป็นการเก็บเซลล์ตัวอย่างขณะที่ยังไม่มีการปฏิสนธิเกิดขึ้น[10;11] การวิเคราะห์ดีเอ็นเอจาก polar body เป็นการวิเคราะห์เฉพาะสารทางพันธุกรรมที่มาจากทางฝ่ายไข่เท่านั้น ไม่สามารถทราบดีเอ็นเอจากอสุจิได้ ในกรณีที่ต้องการทำ PGD ของโรคธาลัสซีเมียนั้น จะต้องคัดเลือกฟองไข่เฉพาะที่มีดีเอ็นเอปกติ ส่วนไข่ที่มีมิวเตชั่น (ถ้า polar body มีมิวเตชั่น ในไข่จะปกติ) จะถูกคัดทิ้งไป จะเห็นได้ว่าวิธีการนี้อาจทำให้สูญเสียไข่ที่อาจปฏิสนธิเป็นทารกปกติได้ เนื่องจากไข่ที่มีมิวเตชั่นอาจไปปฏิสนธิกับอสุจิที่ปกติ ทำให้มีตัวอ่อนชนิด heterozygote ซึ่งถือว่ามี phenotype ปกติ จึงนับว่าเป็นข้อด้อยประการหนึ่งของการดูดตรวจเซลล์ polar body

การตัดเซลล์ blastomeres จากตัวอ่อนระยะ 6-8 เซลล์ (cleavage stage biopsy): ขณะที่ซัยโกตแบ่งตัว (ไมโตซิส) เพิ่มปริมาณเซลล์มากขึ้น ประมาณวันที่สามหลังการปฏิสนธิ ขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในระยะ 6-8 เซลล์ สามารถดูดเอา blastomeres ออกมาได้ 1-2 เซลล์โดยไม่มีผลกระทบต่อการพัฒนาการ หรือ metabolism ของตัวอ่อน[12] จะทำการเจาะผ่าน zona pellucida และดูดออกมา 1-2 เซลล์ กว่าร้อยละ 90 ของตัวอ่อนที่ทำการตัดเซลล์ blastomeres นี้จะรอดชีวิต และการตัดดูดเซลล์จะประสบความสำเร็จประมาณร้อยละ 97[13] หลังจากดูดได้เซลล์สำหรับการทำ PGD แล้วจะต้องทำการวิเคราะห์ให้เสร็จสิ้นภายใน 24 ชั่วโมงเพื่อจะได้ย้ายตัวอ่อนตัวที่สมบูรณ์ คือไม่เป็นโรค ในวันที่ 4 ของการปฏิสนธิ

Blastocyst biopsy:

สามารถทำได้ในวันที่ 5-6 หลังการทำปฏิสนธิ[14] และสามารถดูดเซลล์ที่อยู่รอบนอกของ blastocyst (trophectoderm) ออกมาได้ถึง 10-30 เซลล์ โดยไม่เป็นอันตรายต่อ inner cell mass ที่จะพัฒนาไปเป็นตัวอ่อน หรือทารกต่อไป ในกรณีนี้จะไม่มีปัญหาของ allele dropout (ADO) และ amplification failure เนื่องจากมีเซลล์สำหรับการทดสอบถึง 10-20 เซลล์

เทคนิคในการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ

ปฏิกิริยาลูกโซ่จากเซลล์เดียว (Single cell PCR)

ปัญหาสำคัญในการทำ PGD คือ ตัวอย่างดีเอ็นเอมีเพียงปริมาณน้อย จึงมีความจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอจากต้นแบบให้มากพอสำหรับกระบวนการวินิจฉัย ซึ่งเทคนิคที่สำคัญที่สุดในการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอคือ PCR

PCR เป็นเทคนิคเพิ่มปริมาณท่อนดีเอ็นเอสั้น ๆ ที่มีจำนวนเล็กน้อยให้มีมากพอที่จะนำมาวิเคราะห์ได้ จึงมีประโยชน์มากในการตรวจสอบดีเอ็นเอจากตัวอย่างเซลล์จำนวนน้อย โดยเฉพาะในการวินิจฉัยก่อนการฝังตัว ซึ่งอาจต้องทำการวินิจฉัยจากเซลล์เพียงเซลล์เดียว (single cell) เทคนิคนี้จะเพิ่มจำนวนก๊อปปี้ดีเอ็นเอจำเพาะที่เราสนใจในปริมาณมากในเวลาอันสั้น ขั้นแรกจะต้องทราบท่อนของดีเอ็นเอที่ต้องการเพิ่มปริมาณ จะต้องสังเคราะห์นิวคลิโอไทด์สั้น ๆ ที่เป็นคู่สมกับมาร์คเกอร์จำเพาะบนท่อนดีเอ็นเอเพื่อกำหนดเป็นจุดหัวท้ายของส่วนท่อนดีเอ็นเอที่ต้องการเพิ่มปริมาณ ซึ่งเป็นลำดับเบสสั้น ๆ ที่เรียกว่า primer ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคต่าง ๆ ของ PCR อย่างซับซ้อน อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติยังคงมีปัญหาอยู่บ่อยครั้งในเรื่องเกี่ยวกับ amplification failure, allele drop out (ADO) และดีเอ็นเอปนเปื้อน ทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดได้ดังที่มีรายงานกันอยู่หลายครั้ง[15] มาตรฐานคุณภาพของห้องปฏิบัติการจึงมีความสำคัญอย่างมาก ปัญหาความล้มเหลวในการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ (amplification failure) ปัญหานี้อาจเกิดจากการไม่มีนิวเคลียสในเซลล์ หรือมีการย่อยสลาย หรือเซลล์ที่ต้องการตรวจหลุดหายไปในขณะย้ายลงในหลอดทดสอบ หรือส่วนผสมของสารละลายที่ใช้ในกระบวนการ PCR ไม่เหมาะสม[16] ปัญหา ADO ซึ่งทำให้ยีนขาดหายไปจากเทคนิคในการทำ ทั้งที่เซลล์ตัวอย่างตั้งต้นนั้นมีครบทั้งสอง allele ทำให้สรุปผลผิด เช่น ยีนคู่ดังกล่าวอาจเป็น heterozygote แต่เมื่อมี ADO เกิดขึ้นทำให้สรุปว่าเป็น homozygote ได้ หรืออาจสรุปเพศของตัวอ่อนผิดพลาดได้ในกรณีที่ยีนข้างหนึ่งหลุดหายไป ปัญหา ADO พบได้ประมาณร้อยละ 2-20 [17] เทคนิค

fluorescent PCR (F-PCR) ในปัจจุบันมีปัญหา ADO น้อยลง ปัญหาดีเอ็นเอปนเปื้อนอาจป้องกันได้โดยการทำ PCR ในห้องแยกพิเศษที่สะอาด ไม่ร่วมห้องกับการวิเคราะห์เคมีอื่น ๆ การขจัดเซลล์ cumulus ที่อยู่รอบ ๆ ไข่ให้หมดก่อนทำปฏิสนธิเพื่อลดความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนจากดีเอ็นเอของมารดา และการใช้เทคนิค ICSI (intracytoplasmic sperm injection) เพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน ดีเอ็นเอจากอสุจิ

โรคธาลัสซีเมียที่เป็นโรคสำคัญของ PGD ในประเทศไทยนั้นมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเดี่ยวที่มีลักษณะด้อย การปนเปื้อนของดีเอ็นเอจากมารดาที่เป็น heterozygote กับเซลล์ตัวอ่อนที่เป็น homozygote อาจนำไปสู่การสรุปผลว่าตัวอ่อนหรือทารกเป็น heterozygote ได้ การเข้าใจผิดว่าเป็น heterozygote จึงทำการย้ายตัวอ่อนใส่โพรงมดลูก และให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคได้ด้วยความเข้าใจผิด

จากปัญหาของ PCR ดังกล่าวข้างต้น จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคต่าง ๆ ขึ้นมาเพื่อป้องกันการวินิจฉัยผิดพลาด เช่น nested PCR, multiplex PCR, fluorescent PCR และการใช้ microsatellites และ polymorphic marker อื่น ๆ ซึ่งทำให้มีความไวเพิ่มขึ้นมาก เช่น fluorescent PCR และการตรวจ PCR products บน fluorescent DNA sequencer มีความไวเพิ่มขึ้นเป็น 1000 เท่า การติดฉลากสี fluorescent ต่าง ๆ กันทำให้สามารถตรวจได้หลาย ๆ loci ในการทำ multiplex reaction เพียงครั้งเดียวเป็นต้น[18;19] nested PCR เพิ่มความจำเพาะของการเพิ่มขยายดีเอ็นเอ และลดความเสี่ยงของการปนเปื้อน มีความจำเป็นที่จะต้องทำปฏิกิริยาการเพิ่มขยายเป็นสองชุด PCR ชุดแรกเพิ่มขยายตัวอย่างเทมเพลตโดยการใช้ชุด primer ภายนอกเพื่อสร้างท่อนดีเอ็นเอที่ครอบคลุมตำแหน่งมิวเตชั่นไว้ทั้งหมด แล้วจึงใช้เป็นเทมเพลตสำหรับ PCR รอบที่สอง ซึ่งใช้ primers ชุดภายในที่มีความจำเพาะที่ซ้อนอยู่ภายในของ primer ภายนอกชุดแรก (nested PCR) เป็นต้น ปริมาณที่เพิ่มขยายขึ้นนี้เพียงพอสำหรับการมองเห็นและวิเคราะห์ต่อไป

Fluorescence In Situ Hybridization หรือ FISH:

การใช้ DNA probe ที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสง fluorescent เป็นสีต่างๆ ซึ่งเป็นดีเอ็นเอที่ทราบอยู่แล้วว่าเป็นมิวเตชั่นของโรคใด หรือดีเอ็นเอปกติของยีนใด หยดโดยตรงลงบนสไลด์ของเซลล์ (ที่ดูดออกมาจากตัวอ่อน) เพื่อให้เกิดการพันเกลียว เรียกว่า FISH (fluorescence in situ hybridization) ถ้ามีดีเอ็นเอที่สนใจอยู่ในสไลด์ดังกล่าวจะมีการพันเกลียวติดกันอยู่และจะเห็นเรืองแสงภายใต้กล้อง fluorescence แต่ถ้าดีเอ็นเอส่วนที่คู่สมกับ probe ไม่มี หรือเปลี่ยนไป หรือหายไป ก็จะไม่มีการพันเกลียว และตรวจไม่พบ เทคนิคนี้มีประโยชน์มากในการวินิจฉัยก่อนคลอดและก่อนการฝังตัวของโรคจำนวนมาก FISH เป็นการตรวจสอบยีนจำเพาะที่เราสนใจว่ามีอยู่ในเซลล์ตัวอ่อนหรือไม่ และถ้ามีมีจำนวนเท่าไร ในการตรวจแต่ละโรคหรือความผิดปกติใด ๆ เราจะเลือก DNA probe ที่จำเพาะสำหรับโรคนั้น ๆ FISH จึงมีข้อดีตรงที่มีความจำเพาะเจาะจงและแม่นยำมาก และยังมีข้อดีคือใช้เวลาในการวิเคราะห์และรายงานผลสั้น นิยมตรวจ FISH กันเป็นส่วนหนึ่งของ PGS ที่ใช้แพร่หลายมากในปัจจุบัน สามารถทำให้ตรวจหาจำนวนโครโมโซมได้แม่นยำ ไม่ว่าจะเป็นการขาดหรือเกินมา (aneuploidy) ใช้เวลาในการตรวจน้อย แต่ตรวจได้เฉพาะโครโมโซมที่เป็นปัญหาบ่อย ๆ ซึ่งมี 5 โครโมโซมหลัก คือ คู่ที่ 13, 18, 21, X และ Y และไม่มีปัญหา ADO ที่พบได้บ่อยในการตรวจ PCR ทำให้การวินิจฉัยมีความถูกต้องมากขึ้น ปัญหาที่อาจทำให้การวินิจฉัยโดยเทคนิค FISH ผิดพลาด ได้แก่ การซ้อนทับกันของโครโมโซมที่ตรวจ ประสิทธิภาพในการ hybridization ของ FISH probe ซึ่งอาจลดลงเมื่อใช้ probe สำหรับหลายโครโมโซมร่วมกันในการตรวจครั้งเดียวกัน

การวิเคราะห์สนิปส์ (SNPs หรือ Single Nucleotide Polymorphisms) : เป็นการนำเซลล์ที่ดึงออกมาจากตัวอ่อนมาวิเคราะห์สนิปส์ ซึ่งเป็นวิธีทางวิศวกรรมพันธุศาสตร์ สามารถวิเคราะห์ได้ทั้ง 24 โครโมโซม และ

มีประสิทธิภาพในการทำนายสูงมาก (มากกว่าร้อยละ 99) จากเซลล์เดี่ยว (single cell) ที่ดึงออกมาสามารถนำมาวิเคราะห์วัดความแตกต่างของความเข้มข้น และอัตราส่วนแอลลีล (Allelic Ratios) ของเซลล์ตัวอ่อนในเวลาเดียวกันได้ด้วย สามารถทำให้ตรวจหาจำนวนโครโมโซมได้แม่นยำไม่ว่าจะเป็นการขาดหรือเกินมา (aneuploidy) หรือการหมุนกลับทิศทางของโครโมโซม (inversion) รวมทั้งความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดยีนเดี่ยว

การวิเคราะห์ดีเอ็นเอที่เกี่ยวกับความผิดปกติของ hemoglobin: มีหลายวิธีการที่จะจัดการกับเซลล์เดี่ยวเพื่อการวิเคราะห์ความผิดปกติ วิธีสแกนหลายรูปแบบถูกนำมาใช้ตรวจหามิวเตชั่นในประชากรที่มีหลายมิวเตชั่นของ b-thalassemia วิธีการที่ใช้สำหรับ PGD ได้แก่ denaturing gradient gel electrophoresis(20), mini-sequencing(21), mutagenesis และ restriction enzyme PCR ที่ตำแหน่งจำเพาะ(19), reverse dot blot(22), polymorphic linked markers(23) และ multiple displacement amplification(24) PGD สำหรับความผิดปกติของยีนของ hemoglobin ร่วมกับ HLA matching นับเป็นข้อบ่งชี้ของ PGD ที่ทำกันบ่อยมากขึ้น ส่วนยีน HLA สามารถทดสอบได้โดยการใช้ microsatelittes ใน HLA region โดยการใช้ nested multiplex หรือ heminested PCR system ที่ใช้ linked polymorphic short tandem repeat markers ซึ่งอยู่คู่กันกับ HLA region(25)

สรุป: PGD ได้พัฒนามากว่า 20 ปีแล้ว แต่ยังคงกระบวนการที่ยุ่งยาก ราคาแพง มีความซับซ้อนทางเทคนิคที่รวมหลายเทคโนโลยีเข้าด้วยกัน มีขีดจำกัดในการประยุกต์ใช้ ทำให้มีผลต่อการควบคุมโรคธาลัสซีเมียยังไม่ชัดเจนนัก ทั้งที่เป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพสำหรับการตรวจคัดกรอง ในการประยุกต์ใช้บางรายทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ที่ทารกเป็นโรคได้โดยไม่ต้องทำแท้งรักษา เชื่อว่าในอนาคตอันใกล้นี้จะมีการใช้ PGD แพร่หลายมากขึ้นคู่ขนานไปกับความก้าวหน้าทางชีวโมเลกุลทางพันธุกรรมและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

PGD ของโรคธาลัสซีเมีย

ความผิดปกติของฮีโมโกลบินหรือธาลัสซีเมียที่มีการทำการวินิจฉัยก่อนการฝังตัวกันมากขึ้นในปัจจุบันได้แก่ โรคเบต้า-ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง แอลฟ่า-ธาลัสซีเมีย (ทั้งโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และโรคฮีโมโกลบินเอชบางราย ที่รุนแรงถึงบวมน้ำได้) โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย /ฮีโมโกลบินอี และโรคซิคเกิ้ลเซลล์ (sickle cell disease) เป็นต้น

มีรายงานการวินิจฉัยก่อนฝังตัวของ b-thalassemia ครั้งแรกในสหรัฐอเมริกาในปี 1998 โดย Kuliev และคณะ(23) ซึ่งทำใน 12 รอบของการตกไข่ ได้วิเคราะห์ดีเอ็นเอจาก first และ second polar body ของไข่ที่เจริญเต็มที่และปฏิสนธิ โดยใช้เทคนิค nested PCR และวิเคราะห์ short tandem repeats (STR) ที่ linked อยู่กับยีน b-globin ซึ่งยืนยันความถูกต้องในการวินิจฉัยในภายหลังได้ร้อยละ 98 ต่อมาไม่นานก็มีรายงานอีกมากซึ่งใช้เทคนิคที่แตกต่างและซับซ้อนมากขึ้น เช่น fluorescent PCR ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความไวสูง(26-28) เทคนิค minisequencing ร่วมกับ microcapillary analysis ช่วยให้การวิเคราะห์มิวเตชั่นของยีนเบต้าโกลบินได้อย่างแม่นยำและรวดเร็ว หรือตรวจหา SNPs ที่ linked อยู่กับยีนที่สนใจได้ซึ่งช่วยเพิ่มความถูกต้องในการวินิจฉัยมากขึ้น minisequencing เป็นวิธีที่ดีมากสำหรับการทำ PCR ของเซลล์เดี่ยวเนื่องจากการเพิ่มปริมาณของชิ้นส่วนดีเอ็นเอขนาดเล็กทำได้รวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูงกว่าการเพิ่มปริมาณของท่อนดีเอ็นเอขนาดใหญ่(28) เทคนิค real time PCR ที่ทำให้เพิ่มปริมาณดีเอ็นเอได้อย่างรวดเร็ว ใช้เวลาอันสั้น ร่วมกับการพันเกลียวของ DNA probe จำเพาะของโรคทำให้วิเคราะห์ genotype จากเซลล์เดี่ยวได้อย่างแม่นยำรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งยีน beta ซึ่งมีขนาดเล็ก ทำให้สามารถวิเคราะห์ genotype ส่วนใหญ่ของมิวเตชั่นซึ่งมีความหลากหลายของยีนนี้ได้เป็นอย่างดี(26;27)

PGD ของโรคแอลฟ่าธาลัสซีเมีย ชนิดรุนแรง มีรายงานเป็นครั้งแรกจากจีนในปี 2005 โดย Deng และคณะ[29] โดยเทคนิค single-cell fluorescent gap PCR ส่วนใหญ่มุ่งตรวจหาการขาดหายไปของแอลลีลมากกว่าที่จะหา SNP อย่างกับที่ทำกันในเบต้าธาลัสซีเมีย ส่วนใหญ่ที่รายงานกันเป็นการทำ haplotyping โดยการใช้ linked STRs [6;30-32]

ประสบการณ์การทำ PGD ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้มีระบบการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยก่อนคลอด จนมีผลให้ควบคุมความชุกของโรคชนิดรุนแรงลงได้อย่างเป็นรูปธรรม นอกจากนี้ได้มีการพัฒนา PGD เพื่อเป็นทางเลือกคู่ขนานสำหรับประชากรกลุ่มที่มีความเหมาะสมและครบวงจรยิ่งขึ้น แต่ PGD สำหรับโรคธาลัสซีเมียยังต้องการการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากโปรโตคอลต่าง ๆ ของ PGD ที่รายงานกันมามีปัญหาและความซับซ้อน ประกอบกับความยุ่งยากที่จำเพาะของการวิเคราะห์จากเซลล์เดี่ยว มีการออกแบบโปรโตคอลให้เหมาะสมกับมิวเตชั่นซึ่งแตกต่างกันไประหว่างกลุ่มประชากร มีการนำเทคนิคทางวิศวกรรมพันธุศาสตร์หลากหลายมาพัฒนา เช่น การใช้ restriction fragment length polymorphism (RFLP), single-stranded conformation polymorphism (SSCP) และdenaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) อย่างไรก็ตามการปนเปื้อนและ ADO ยังคงเป็นปัญหาสำคัญอยู่ ตัวอย่างรายงานการศึกษาเกี่ยวกับ PGD สำหรับโรคธาลัสซีเมียที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้แก่

ในปีพ.ศ. 2544 Piyamongkol และคณะ[33] ได้ศึกษาทำ PGD โดยใช้สองโปรโตคอลสำหรับการตรวจหายีนโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย (มิวเตชั่น codon 41/42 และ IVS1-110) และอีก 1 โปรโตคอลสำหรับยีนโรคแอลฟาธาลัสซีเมีย (SEA deletion) และได้ใช้ failsafe mechanism เพื่อลดความเสี่ยงต่อการวินิจฉัยผิดพลาดที่อาจเกิดจาก ADO หรือการปนเปื้อน ร่วมกับการใช้ multiplex fluorescent PCR ในประสบการณ์นี้พบว่าประสิทธิภาพของการเพิ่มปริมาณ และ ADO มีผลกระทบจากการเลือก DNA polymerase และความสดของเซลล์เดี่ยวที่นำมาวิเคราะห์อย่างมีนัยสำคัญ

ในปีพ.ศ. 2546 Piyamongkol และคณะ[16] พบว่า ADO ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของ PGD ในรายสุดโต่งอาจพบ ADO ถึงกว่าร้อยละ 40 ของ amplifications ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยผิดพลาด จึงได้พยายามแก้ปัญหา ADO โดยตรวจดูปฏิกิริยากว่า 3000 เซลล์เดี่ยวที่เพิ่มปริมาณขึ้นมา ทำให้ตรวจพบปัจจัยต่าง ๆ ที่ทำให้เกิด ADO ได้แก่ ขนาดของ amplicon ปริมาณของการเสื่อมสลายดีเอ็นเอ การแช่แข็งและละลายตัวอ่อน และจำนวนเซลล์ที่เพิ่มปริมาณพร้อม ๆ กัน ส่วนปัจจัยที่มีผลน้อยหรือไม่มีผลต่อการเกิด ADO ได้แก่ ลำดับดีเอ็นเอเฉพาะที่ อุณหภูมิที่ใช้แยกคู่สายดีเอ็นเอ (เช่น 94 หรือ 96 องศาเซลเซียส) และชนิดของเซลล์ การออกแบบสร้างโปรโตคอล PGD จึงต้องคำนึงถึงปัจจัยดังที่กล่าวมาเพื่อจะได้พัฒนา PGD ของเซลล์เดี่ยวให้ถูกต้องแม่นยำ

ในปีพ.ศ. 2549 Piyamongkol และคณะ[34] รายงานการประสบผลสำเร็จในการทำ PGD สำหรับโรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย และกลุ่มอาการดาวน์โดยการใช้ multiplex fluorescent PCR โดยวินิจฉัยโรคเบต้า-ธาลัสซีเมียในคู่สมรสที่เป็นพาหะยีนมิวเตชั่น codon 41/42 ที่มาทำ IVF และดูดเซลล์ตัวอ่อนในวันที่ 3 หลังปฏิสนธิ และทำ multiplex fluorescent PCR จากเซลล์เดี่ยว ซึ่งทำการวิเคราะห์มิวเตชั่น การปนเปื้อน และวินิจฉัย trisomy 21 ด้วย ได้ทำการทดสอบ 17 ตัวอ่อนในสองรอบของ IVF ซึ่งนับเป็นรายแรกของประเทศไทย และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีการคลอดบุตรปราศจากโรคที่ผ่านการคัดตัวอ่อนหลังทำ PGD

ในปีพ.ศ. 2555 Piyamongkol และคณะ[30] รายงานการวินิจฉัยแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (SEA deletion) ด้วย novel protocol ของ PGD โดยการใช้ multiplex fluorescent PCR เพื่อตรวจมิวเตชั่น การปนเปื้อน และ linkage analysis ซึ่งในการทำนี้ได้มีการพัฒนา primers ชุดใหม่สำหรับการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ 5 ท่อน ในการทำสองรอบ PGD มีผลให้ได้ทารกที่ปราศจากโรค ซึ่ง PND ได้ยืนยันว่าเป็น heterozygote ในภายหลัง โปรโตคอลนี้น่าจะสามารถประยุกต์ใช้ในวงกว้างได้

ปัจจุบันภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้ทำการศึกษา

วิจัย และให้บริการการทำ PGD ในรายที่เหมาะสม และสามารถย้ายตัวอ่อนที่ปราศจากโรคสำเร็จ พร้อมการยืนยันหลังคลอด ไปแล้วไม่น้อยกว่า 20 ราย และขณะนี้ภาควิชาฯ ยังได้ทำการศึกษาการวินิจฉัยก่อนการฝังตัวอยู่อย่างต่อเนื่อง

บทบาทของ PGD ในการควบคุมโรคธาลัสซีเมีย

จากประสบการณ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งได้มีการให้บริการ PGD ในการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งทำให้การควบคุมโรคนี้ครบวงจรมากขึ้น อย่างไรก็ตามด้วยขีดจำกัดต่าง ๆ ของการทำ PGD ด้วยเรื่องราคาแพง มีเพียงประชากรส่วนน้อยของคู่สมรสที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเข้าถึงเทคโนโลยีนี้ มีเพียงไม่กี่ศูนย์ในประเทศนี้เท่านั้นที่สามารถจะทำได้ เทคนิคในการทำต้องอาศัยความเชี่ยวชาญพิเศษที่ได้รับการฝึกฝนมาอย่างดี และการเริ่มต้นของการตั้งครรภ์มิได้เป็นไปตามธรรมชาติ คือต้องอาศัยการปฏิสนธินอกร่างกาย (in vitro fertilization: IVF) ทั้งที่คู่สมรสส่วนใหญ่มิได้มีปัญหาเรื่องมีบุตรยาก การที่ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ในแต่ละรอบการเจริญพันธุ์นั้นมีโอกาสประสบความสำเร็จเพียงร้อยละ 30-35 เท่านั้น ปัจจุบันนี้ PGD นับเป็นส่วนหนึ่งของเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ที่ลงทุนสูง จึงไม่สามารถประยุกต์ใช้กับประชากรในวงกว้างได้ ดังนั้นในแง่ของการควบคุมโรคธาลัสซีเมียด้วยวิธี PGD จึงมีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นเมื่อเทียบกับการวินิจฉัยก่อนคลอด ทั้งที่ข้อดีเด่นชัดของ PGD คือการย้ายตัวอ่อนเฉพาะที่ไม่เป็นโรค ซึ่งมีผลดีคือไม่ต้องอาศัยการทำแท้งในการลดโอกาสการมีบุตรที่เป็นโรค ซึ่งเหมาะสมอย่างยิ่งกับวัฒนธรรมศีลธรรมของประชากรไทย เป็นที่ยอมรับของสังคมมากกว่า และไม่ผิดจริยธรรมและกฎหมาย และนอกจากนั้นยังสามารถลดความถี่ของยีนในหมู่ประชากรได้อีกด้วย (ถ้าไม่ย้ายตัวอ่อนที่เป็นพาหะด้วย) ดังนั้นในปัจจุบันนี้ PGD จึงนับว่าเป็นความก้าวหน้าสำคัญที่มีไว้เป็นทางเลือกสำหรับประชากรกลุ่มหนึ่งที่มีความเหมาะสม โดยเฉพาะคู่สมรสที่มีความพร้อมทางเศรษฐานะและไม่สามารถยอมรับได้กับการยุติการตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1) Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990;344(6268):768-70.
2) Wells D, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis: applications for molecular medicine. Mol Med Today (Trends Mol Med) 2001;7(1):23-30.
3) Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Fertil Steril 2007;88(6):1497-504.
4) Munne S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. Hum Reprod 1999;14(9):2191-9.
5) Conn CM, Harper JC, Winston RM, Delhanty JD. Infertile couples with Robertsonian translocations: preimplantation genetic analysis of embryos reveals chaotic cleavage divisions. Hum Genet 1998;102(1):117-23.
6) Piyamongkol W, Harper JC, Sherlock JK, Doshi A, Serhal PF, Delhanty JD, et al. A successful strategy for preimplantation genetic diagnosis of myotonic dystrophy using multiplex fluorescent PCR. Prenat Diagn 2001;21(3):223-32.
7) Kalra SK, Barnhart KT. In vitro fertilization and adverse childhood outcomes: what we know, where we are going, and how we will get there. A glimpse into what lies behind and beckons ahead. Fertil Steril 2011;95(6):1887-9.
8) Thomaidis L, Kitsiou-Tzeli S, Critselis E, Drandakis H, Touliatou V, Mantoudis S, et al. Psychomotor development of children born after preimplantation genetic diagnosis and parental stress evaluation. World J Pediatr 2012;8(4):309-16.
9) Handyside AH, Pattinson JK, Penketh RJ, Delhanty JD, Winston RM, Tuddenham EG. Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. Lancet 1989;1(8634):347-9.
10) Munne S, Dailey T, Sultan KM, Grifo J, Cohen J. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. Hum Reprod 1995;10(4):1014-20.
11) Verlinsky Y, Rechitsky S, Evsikov S, White M, Cieslak J, Lifchez A, et al. Preconception and preimplantation diagnosis for cystic fibrosis. Prenat Diagn 1992;12(2):103-10.
12) Hardy K, Martin KL, Leese HJ, Winston RM, Handyside AH. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. Hum Reprod 1990;5(6):708-14.

13) Goossens V, Harton G, Moutou C, Scriven PN, Traeger-Synodinos J, Sermon K, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. Hum Reprod 2008;23(12):2629-45.

14) Dokras A, Sargent IL, Ross C, Gardner RL, Barlow DH. Trophectoderm biopsy in human blastocysts. Hum Reprod 1990;5(7):821-5.

15) Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC. The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. Hum Reprod 2009;24(5):1221-8.

16) Piyamongkol W, Bermudez MG, Harper JC, Wells D. Detailed investigation of factors influencing amplification efficiency and allele drop-out in single cell PCR: implications for preimplantation genetic diagnosis. Mol Hum Reprod 2003;9(7):411-20.

17) Ray PF, Handyside AH. Increasing the denaturation temperature during the first cycles of amplification reduces allele dropout from single cells for preimplantation genetic diagnosis. Mol Hum Reprod 1996;2(3):213-8.

18) Sherlock J, Cirigliano V, Petrou M, Tutschek B, Adinolfi M. Assessment of diagnostic quantitative fluorescent multiplex polymerase chain reaction assays performed on single cells. Ann Hum Genet 1998;62(Pt 1):9-23.

19) De RM, Van d, V, Sermon K, Lissens W, De VA, Vandervorst M, et al. Preimplantation genetic diagnosis for sickle-cell anemia and for beta-thalassemia. Prenat Diagn 2001;21(3):214-22.

20) Vrettou C, Palmer G, Kanavakis E, Tzetis M, Antoniadi T, Mastrominas M, et al. A widely applicable strategy for single cell genotyping of beta-thalassaemia mutations using DGGE analysis: application to preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 1999;19(13):1209-16.

21) Fiorentino F, Biricik A, Nuccitelli A, De PR, Kahraman S, Iacobelli M, et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of Preimplantation Genetic Diagnosis for single gene disorders. Hum Reprod 2006 Mar;21(3):670-84.

22) Chamayou S, Alecci C, Ragolia C, Giambona A, Siciliano S, Maggio A, et al. Successful application of preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia and sickle cell anaemia in Italy. Hum Reprod 2002;17(5):1158-65.

23) Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Ivakhnenko V, Evsikov S, Wolf G, et al. Preimplantation diagnosis of thalassemias. J Assist Reprod Genet 1998;15(5):219-25.

24) Hellani A, Coskun S, Tbakhi A, Al-Hassan S. Clinical application of multiple displacement amplification in preimplantation genetic diagnosis. Reprod Biomed Online 2005;10(3):376-80.

25) Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. Hum Reprod 1990;5(7):826-9.

26) Zachaki S, Vrettou C, Destouni A, Kokkali G, Traeger-Synodinos J, Kanavakis E. Novel and known microsatellite markers within the beta-globin cluster to support robust preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia and sickle cell syndromes. Hemoglobin 2011;35(1):56-66.

27) Vrettou C, Traeger-Synodinos J, Tzetis M, Palmer G, Sofocleous C, Kanavakis E. Real-time PCR for single-cell genotyping in sickle cell and thalassemia syndromes as a rapid, accurate, reliable, and widely applicable protocol for preimplantation genetic diagnosis. Hum Mutat 2004;23(5):513-21.

28) Fiorentino F, Magli MC, Podini D, Ferraretti AP, Nuccitelli A, Vitale N, et al. The minisequencing method: an alternative strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders. Mol Hum Reprod 2003;9(7):399-410.

29) Deng J, Peng WL, Liu Y, Zhou CQ, Li J, Fang C, et al. [Successful preimplantation genetic diagnosis for alpha-thalassemia using fluorescent polymerase chain reaction]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2005;85(38):2682-5.

30) Piyamongkol W, Vutyavanich T, Sanguansermsri T. Preimplantation genetic diagnosis of alpha-thalassemia-SEA using novel multiplex fluorescent PCR. J Assist Reprod Genet 2012;29(1):95-102.

31) Wang W, Yap CH, Loh SF, Tan AS, Lim MN, Prasath EB, et al. Simplified PGD of common determinants of haemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome using multiplex-microsatellite PCR. Reprod Biomed Online 2010;21(5):642-8.

32) Destouni A, Christopoulos G, Vrettou C, Kakourou G, Kleanthous M, Traeger-Synodinos J, et al. Microsatellite markers within the alpha-globin gene cluster for robust preimplantation genetic diagnosis of severe alpha-thalassemia syndromes in Mediterranean populations. Hemoglobin 2012;36(3):253-64.

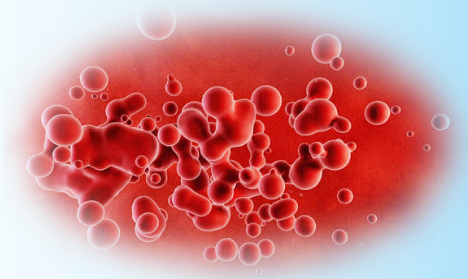
33) Piyamongkol W, Harper JC, Delhanty JD, Wells D. Preimplantation genetic diagnostic protocols for alpha- and beta-thalassaemias using multiplex fluorescent PCR. Prenat Diagn 2001;21(9):753-9.

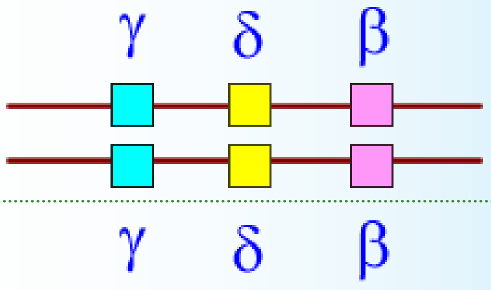
34) Piyamongkol W, Vutyavanich T, Piyamongkol S, Wells D, Kunaviktikul C, Tongsong T, et al. A successful strategy for Preimplantation Genetic Diagnosis of beta-thalassemia and simultaneous detection of Down's syndrome using multiplex fluorescent PCR. J Med Assoc Thai 2006;89(7):918-27.

บทที่ 10

การวินิจฉัยก่อนคลอดชนิดไม่รุกล้ำร่างกาย

Non Invasive Prenatal Diagnosis





ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- บทนำ ... 171
- Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD) ... 172
  - Fetal cell in maternal circulation ... 172
  - Fetal DNA in maternal plasma ... 173
- ตัวอย่างการศึกษาวิจัยเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ... 176
- เอกสารอ้างอิง ... 178

บทนำ

ในรอบหลายสิบปีที่ผ่านมา กระบวนการวินิจฉัยโรคของทารกในครรภ์มีความก้าวหน้าไปอย่างมาก โรคที่เกิดขึ้นกับทารกสามารถให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ การวินิจฉัยก่อนคลอดได้เปิดโอกาสให้แพทย์ มารดา คู่สมรส และครอบครัวสามารถรู้ก่อนได้ว่าทารกในครรภ์จะเป็นโรคหรือไม่ ประเด็นสำคัญโดยทั่วไปถือว่าถ้าโรคใดที่สามารถให้การวินิจฉัยหลังคลอดได้ด้วยการตรวจเนื้อเยื่อของทารกก็ควรที่จะสามารถให้การวินิจฉัยก่อนคลอดได้เช่นกัน วิวัฒนาการของศาสตร์ด้านนี้เป็นการพัฒนาองค์ความรู้ด้านการวินิจฉัยที่ประกอบไปด้วยสองส่วนหลักๆได้แก่การพัฒนาด้านเทคนิคทางสูติศาสตร์และการพัฒนาด้านเทคโนโลยีทางห้องปฏิบัติการควบคู่กันไป การขยับเข้าไปในการให้การวินิจฉัยโรคแก่ทารกในครรภ์ มีเป้าหมายเพื่อที่จะให้ได้ข้อมูลที่จะนำมาวางแผนการดูแลรักษาทั้งตัวทารกเองและวางแผนการรักษาต่อมารดาด้วย ในแง่มุมของการวินิจฉัยก่อนคลอดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เทคนิคที่ใช้กันแพร่หลายแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ชนิดรุกล้ำร่างกาย (invasive prenatal diagnosis) และชนิดไม่รุกล้ำร่างกาย (non invasive prenatal diagnosis) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 *แสดงเทคนิคการวินิจฉัยก่อนคลอด เทคนิคทางห้องปฏิบัติการ และประเภทของการวินิจฉัยก่อนคลอด*

เทคนิคทางสูติศาสตร์	เทคนิคทางห้องปฏิบัติการ	ประเภทของการวินิจฉัยก่อนคลอด
อัลตราซาวด์ทางสูติศาสตร์	ไม่ได้ใช้	ไม่รุกล้ำร่างกาย (non invasive prenatal diagnosis: NIPD)
การตัดชิ้นเนื้อรก (CVS)	อณูพันธุศาสตร์	รุกล้ำร่างกาย (invasive prenatal diagnosis)
การเจาะตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis)	อณูพันธุศาสตร์	รุกล้ำร่างกาย (invasive prenatal diagnosis)
การเจาะเลือดสายสะดือ (cordocentesis)	องค์ประกอบทางโปรตีนของเลือด ชนิดของฮีโมโกลบิน หรือ เทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์	รุกล้ำร่างกาย (invasive prenatal diagnosis)
การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว (Preimplantation genetic diagnosis)	อณูพันธุศาสตร์	ไม่รุกล้ำร่างกาย (non invasive prenatal diagnosis: NIPD)
การดักจับเซลล์ของทารกในเลือดมารดา (Fetal cell in maternal circulation)	อณูพันธุศาสตร์	ไม่รุกล้ำร่างกาย (non invasive prenatal diagnosis: NIPD)
การดักจับสารพันธุกรรมของทารกในเลือดมารดา (Fetal free DNA in maternal plasma)	อณูพันธุศาสตร์	ไม่รุกล้ำร่างกาย (non invasive prenatal diagnosis: NIPD)

โดยภาพรวมการวินิจฉัยก่อนคลอดแต่ละวิธีที่จะเลือกใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับปัจจัยหลายด้าน ได้แก่ ความเชี่ยวชาญของสูติแพทย์ที่จะให้การวินิจฉัย สมรรถนะของห้องปฏิบัติการที่จะช่วยการวินิจฉัยหลังจากได้เนื้อเยื่อทารกแล้ว การเข้าถึงเทคโนโลยีที่ก้าวหน้ารวมทั้งปัจจัยด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามเทคนิคที่ถือว่าได้ใช้มานานพอสมควรและเป็นวิธีมาตรฐานในการให้การวินิจฉัยที่จัดอยู่ในกลุ่มการตรวจชนิดรุกล้ำร่างกาย (invasive prenatal diagnosis technique) อันได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villi sampling) การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) และการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) มีข้อดีชัดเจนได้แก่ มีความแม่นยำสูงในการวินิจฉัยเพราะได้เนื้อเยื่อหรือส่วนประกอบของทารกมาวินิจฉัยโดยตรง ทำให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ทำได้ใกล้เคียงหรือเทียบเท่ากับการวินิจฉัยหลังคลอด แต่ควรระวังเรื่องการได้เนื้อเยื่อของมารดาปนเปื้อนมาซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยคลาดเคลื่อนได้ แต่มีข้อด้อยหรือข้อจำกัดคือมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารก แม้ว่าเป็นตัวเลขที่ไม่สูงมากนักและยอมรับได้ว่าได้ประโยชน์คุ้มค่าต่อการเสี่ยงด้วยโอกาสของการตรวจพบทารกเป็นโรคสูงกว่าโอกาสการสูญเสียทารกจากการตรวจด้วยเทคนิคเหล่านี้ก็ตาม แต่ก็เป็นส่วนที่มารดาหรือครอบครัวของผู้ป่วยต้องกังวลใจอยู่เสมอ ดังนั้นพัฒนาการในศาสตร์ด้านนี้จึงมุ่งเน้นที่จะใช้เทคนิคที่ไม่รุกล้ำร่างกาย(NIPD) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกในครรภ์แต่ให้ได้การวินิจฉัยโรค สำหรับการวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่ทำให้เกิดอาการบวมน้ำตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์สามารถใช้การช่วยการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์ แม้ว่าจะไม่ได้เป็นการวินิจฉัยโดยตรง แต่ก็สามารถให้ข้อมูลเพื่อการวินิจฉัยที่มั่นใจได้ ดังได้กล่าวรายละเอียดไว้ในบทที่ 8 แล้ว

เพื่อแก้ปัญหาความเสี่ยงของวิธีวินิจฉัยชนิดที่รุกล้ำที่ยังคงมีอยู่ และให้ได้ความแม่นยำมากขึ้นในการวินิจฉัย จึงได้มีผู้พยายามในการค้นคว้าหาวิธีการให้ได้มาซึ่งเนื้อเยื่อหรือส่วนประกอบของทารกโดยไม่รุกล้ำการตั้งครรภ์ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้สูญเสียทารกได้หลังการทำหัตถการดังกล่าว การพัฒนาดังกล่าวจะเกี่ยวข้องกับ 2 ส่วนคือส่วนที่มีความพยายามจะให้ได้เนื้อเยื่อของทารกมาโดยผ่านทางเลือดของมารดา กับส่วนที่ต้องพัฒนาทางห้องปฏิบัติการควบคู่กันไป

Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD)

เป็นการเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยโดยการนำสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์มาตรวจโดยผ่านเลือดแม่ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยก่อนคลอด โดยเทคโนโลยีที่ผ่านมามีการหาสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์จาก 2 แนวทางหลัก ได้แก่การดักจับเซลล์ของทารกในครรภ์ในเลือดของมารดาขณะตั้งครรภ์ (fetal cell in maternal circulation) และการตรวจหาสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์ในพลาสมาของมารดา (fetal free DNA in maternal plasma)

Fetal cell in maternal circulation

เนื่องจากมีหลักฐานการตรวจพบ trophoblast ในปอดของหญิงตั้งครรภ์ซึ่งเสียชีวิตจากภาวะครรภ์เป็นพิษรุนแรง (eclampsia) ตั้งแต่ ปี คศ. 1893 รวมทั้งการตรวจพบ trophoblast ในเลือดจาก uterine vein ของผู้ป่วยที่มาผ่าตัดคลอด นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบเซลล์ที่มีโครโมโซมเป็น 46,XY ในเลือดแม่ที่มีลูกชายในครรภ์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์จึงคิดว่าในเลือดมารดาที่กำลังตั้งครรภ์อยู่น่าจะเป็นแหล่งของเซลล์ของลูกที่จะสามารถนำมาตรวจวินิจฉัยต่อได้ แต่ด้วยปัจจัยบางอย่างที่ส่งผลให้ในเวลาต่อมาเทคนิคนี้ไม่เป็นที่นิยมซึ่งปัจจัยดังกล่าวได้แก่ จำนวนเซลล์ที่มีปริมาณน้อยมากและความยุ่งยากทางเทคนิคในการสกัดเซลล์ ซึ่งทำให้เป็นเทคนิคที่ไม่น่าจะเหมาะสมในการใช้งานทางคลินิก รวมทั้งปัจจัยในเรื่องของการเกาะติดและคงอยู่ที่อวัยวะของมารดาเช่นปอดและคงสภาพอยู่ได้หลายปีหลังจากคลอดทารกรายนั้นๆไปแล้ว ทำให้การตรวจพบเซลล์ดังกล่าวก็ไม่จำเพาะต่อการตั้งครรภ์ในขณะนั้นๆ ซึ่งจะส่งผลให้การวินิจฉัยไม่สามารถทำได้ในครรภ์ถัดๆไป รวมทั้งมีการค้นพบ cell free fetal DNA(cffDNA) ใน พลาสมาของมารดาซึ่งสามารถแก้ปัญหาจุดอ่อนของเทคนิคนี้ได้ ทำให้แนวทางด้าน การตรวจหา fetal cell นี้ลดความนิยมลงโดยเฉพาะการจะพัฒนามาสู่การใช้งานทางคลินิก

Fetal DNA in maternal plasma

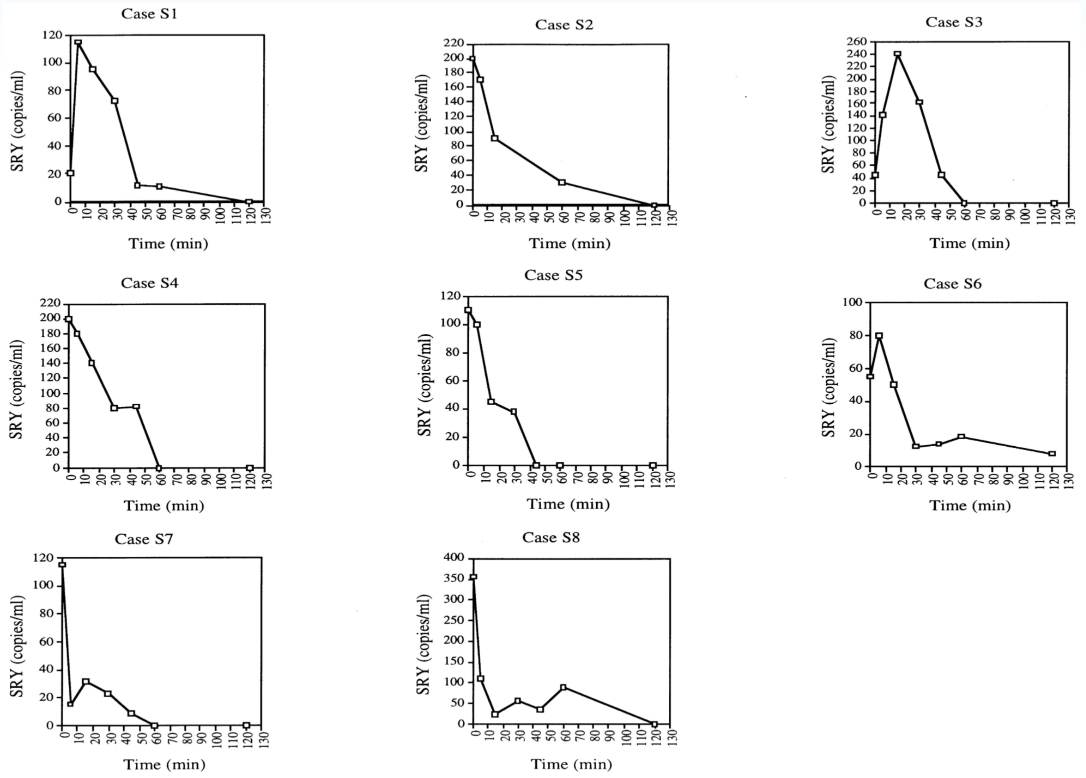
ในปี คศ. 1977 ได้มีรายงานการตรวจพบ cell free DNA ของเนื้องอกจากพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง เป็นการจุดประกายแนวคิดเรื่องของการมีสารพันธุกรรมหรือ DNA ที่ไม่ได้อยู่ในเซลล์แต่อยู่ในพลาสมา (cell free DNA)

ในปี คศ. 1997 Dennis Lo และคณะ[1] รายงานการตรวจพบ fetal DNA ในพลาสมาของมารดาตั้งแต่มีการตั้งครรภ์ได้ 7 สัปดาห์ หลังจากนั้นมีการตรวจสอบความจริงในเรื่องนี้กับหลายสภาวะและกลุ่มโรค เช่น Y specific DNA sequence, RhD genotyping, b-thalassemia, Down syndrome เป็นต้น ซึ่งการตรวจสอบสมมุติฐานในเรื่องนี้ให้คำตอบไปในทางเดียวกัน ยืนยันการมีสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์อยู่ในพลาสมาของมารดา[2]

Free fetal DNA ออกมาจาก trophoblast จากรก เป็น DNA สายสั้นๆขนาดเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 143 bp[1] และในปัจจุบันก็สามารถตรวจสอบได้และพบแล้วว่ามีส่วนประกอบที่ครอบคลุม genome ทั้งหมดของทารกได้[3] ในพลาสมาของหญิงตั้งครรภ์ จะตรวจพบ fetal DNA อยู่ประมาณร้อยละ 2-11 ของ DNA ในพลาสมาทั้งหมด มีการทำการวิจัยและพบว่า fetal DNA สามารถถูกขจัดออกจากพลาสมาของมารดาได้เร็วมากภายหลังการคลอดบุตร[4] ทำให้สารพันธุกรรมเหล่านี้มีความจำเพาะต่อการตั้งครรภ์ในแต่ละครั้งมาก ไม่สามารถตรวจพบได้ในเลือดหรือพลาสมาของมารดาภายหลังการคลอดเพียง 2 ชั่วโมง โดยมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต (mean half life) ของ circulating fetal DNA อยู่ที่ 16.3 นาที (ช่วงระหว่าง 4-30 นาที) ดังตารางที่ 2 และรูปที่ 1

ตารางที่ 2 *แสดงการตรวจพบ fetal DNA ในพลาสมาของมารดาหลังคลอดในผู้ป่วย 12 ราย*[1]

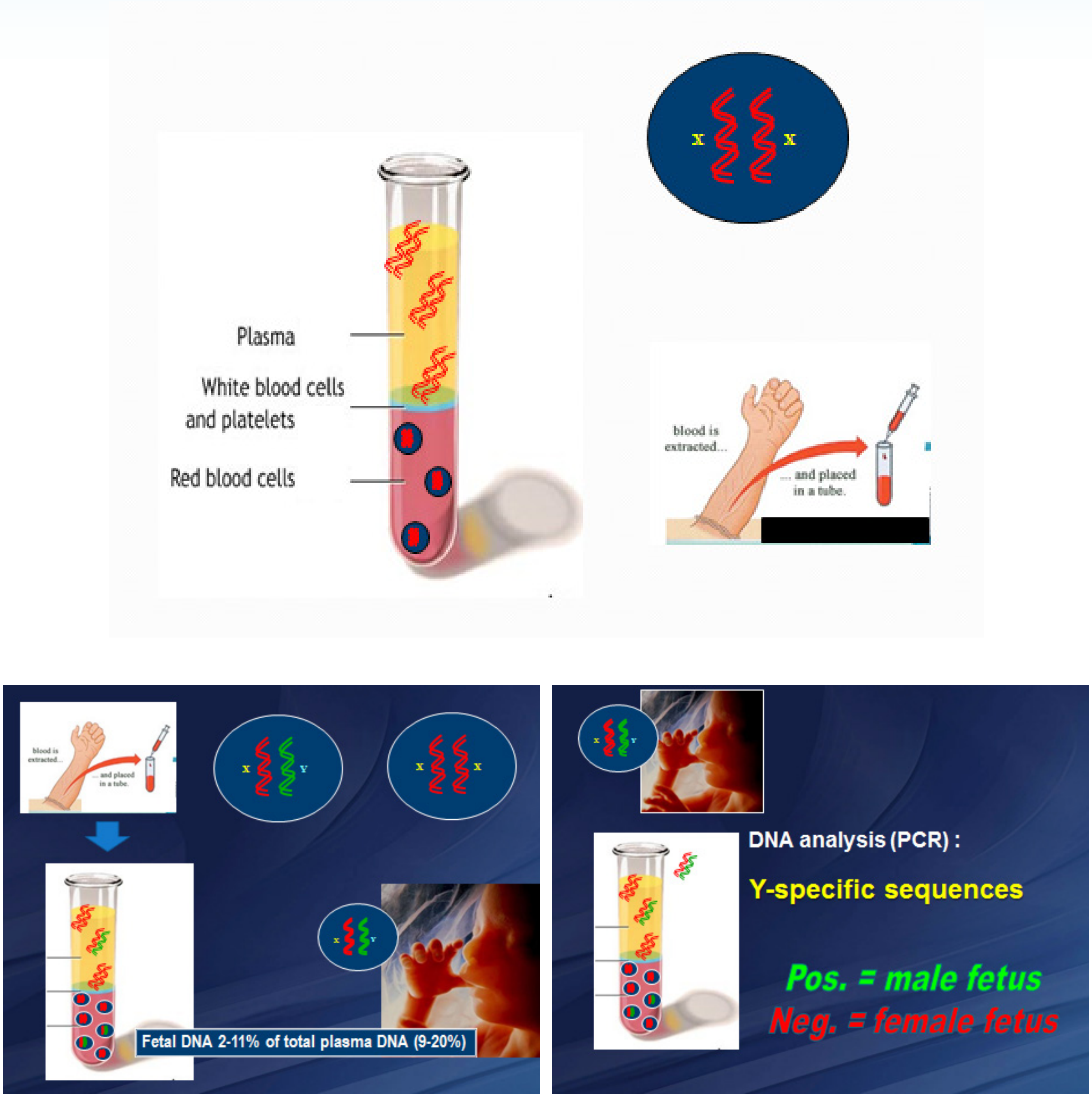
Case	Predelivery (copies/ml)	Postdelivery (copies/ml)	Time postdelivery (days)
P1	29.0	0	42
P2	112.5	0	42
P3	80.0	0	7
P4	337.5	0	7
P5	27.5	0	7
P6	41.3	0	7
P7	33.8	0	7
P8	50.3	0	1
P9	63.5	0	1
P10	176.1	0	1
P11	99.4	0	1
P12	3024.0	0	1



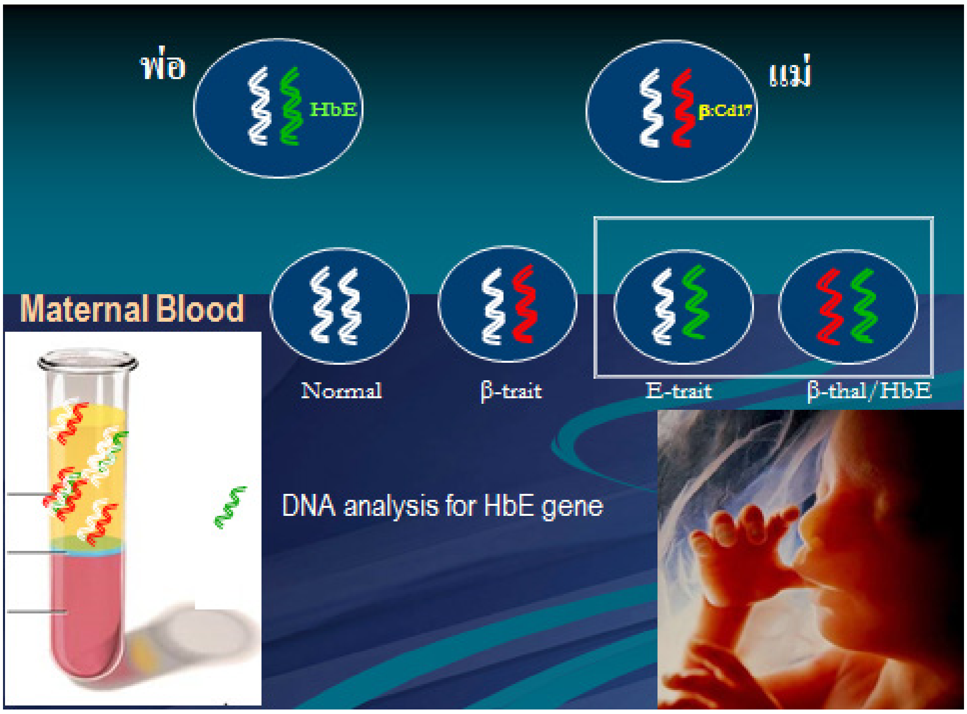
รูปที่ 1 แสดงการขจัด fetal DNA ออกจากพลาสมาของมารดาตามเวลาที่ผ่านไปหลังคลอด[1,4]

โดยสรุปแล้วการตรวจพบสารพันธุกรรมของทารกในครรภ์ดังกล่าวจึงเป็นช่องทางในการนำสารพันธุกรรมเหล่านี้ไปสู่การวินิจฉัยโรคต่างๆของทารกในครรภ์ได้ โดยคุณสมบัติที่โดดเด่นของสารพันธุกรรมเหล่านี้ที่ทำให้สามารถนำมาใช้งานในด้านนี้ได้แก่ มีสารพันธุกรรมของทารกที่อยู่ในครรภ์ขณะนั้นๆครบถ้วน (whole genome) มีความจำเพาะต่อการตั้งครรภ์นั้นๆ (pregnancy specific) เพราะสามารถถูกขจัดออกจากพลาสมาของมารดาอย่างรวดเร็วภายหลังการคลอด ทำให้การวินิจฉัยเป็นไปได้ในการตั้งครรภ์ทุกการตั้งครรภ์โดยไม่สับสนกับการตั้งครรภ์ก่อนหน้า ในปัจจุบันมีการนำสารพันธุกรรมเหล่านี้ไปดำเนินการเพื่อการวินิจฉัยโรคต่างๆของทารกในครรภ์ โดยอาจจะเป็นการวินิจฉัยโดยตรงหรือใช้เป็นข้อมูลในการแยกความไม่น่าจะเป็นโรคออกไปดังตัวอย่างที่จะสรุปต่อไป

หลักการของการใช้ free fetal DNA ในพลาสมาของมารดา ส่วนหนึ่งใช้การวินิจฉัยด้วยการ exclude ความเป็นโรคด้วยการใช้หลักเกณฑ์ว่าถ้าปกติในมารดาไม่มียีนหรือหน่วยพันธุกรรมชนิดนั้นอยู่ หากตรวจพบในพลาสมาของมารดาก็สรุปได้ว่าทารกในครรภ์มียีนหรือหน่วยพันธุกรรมชนิดนั้นๆอยู่ เช่น การตรวจพบ Y specific sequence ในพลาสมาของมารดาย่อมแปลว่าทารกในครรภ์เป็นเพศชาย (รูปที่ 2) ในขณะเดียวกันเมื่อใช้ในกรณีของการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเป็นโรค β-thhalassemia/Hb E ถ้ามารดาเป็นพาหะของยีนเบต้าอยู่และคู่สมรสเป็นพาหะของ Hb E ซึ่งจะทำให้เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดทารกที่เป็นโรค β-thalassemia/Hb E ได้ร้อยละ 25 เมื่อใช้กระบวนการตรวจวินิจฉัยด้วย free fetal DNA ในพลาสมาของมารดาแล้วตรวจไม่พบว่ามียีนของ Hb E อยู่ในพลาสมาของมารดา นั่นหมายความว่าทารกในครรภ์ไม่มี Hb E ทำให้สามารถสรุปได้ว่าทารกในครรภ์ไม่เป็น β-thalassemia/Hb E หรือ พาหะของ Hb E แม้ว่าจะไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเป็นแบบใด แต่อย่างน้อยจะสรุปได้ว่าทารกในครรภ์ไม่เป็นโรคแน่นอน (ดูรูปที่ 3)



รูปที่ 2 แสดงหลักการตรวจ free fetal DNA ในพลาสมาของมารดาเพื่อการวินิจฉัย โดยเป็นการตรวจหา Y specific sequence เพื่อวินิจฉัยว่าทารกในครรภ์เป็นเพศชาย



รูปที่ 3 แสดงหลักการตรวจ free fetal DNA ในพลาสมาของมารดาเพื่อการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์ โดยเป็นการตรวจหา Hb E ด้วยวิธีทางอณูพันธุศาสตร์ เพื่อวินิจฉัยว่าทารกในครรภ์เป็นโรคหรือไม่ ในกรณีนี้คือการตรวจหา Hb E เมื่อตรวจไม่พบ Hb E ใน DNA จากพลาสมาของแม่ จึงสรุปว่าทารกไม่เป็นโรค แต่ถ้าตรวจพบ Hb E อาจจะเป็นพาหะของ Hb E หรือ โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ ฮีโมโกลบินอี ก็ได้

ตัวอย่างการศึกษาวิจัยเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคโลหิตจางธาลัส-ซีเมีย

1. Tungwiwat และคณะ[5] จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น ทำการศึกษาในเรื่องการประยุกต์ใช้การวิเคราะห์ plasma DNA เพื่อการวินิจฉัยก่อนคลอดในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดบุตรที่มีโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β-thalassemia/Hb E โดยเก็บตัวอย่าง fetal DNA จากพลาสมาของมารดาและทำการตรวจหาความผิดปกติของยีนสายเบต้า ได้แก่ β^E, $\beta^{41/42(-CTTT)}$ และ $\beta^{17\ (A-T)}$ ในพลาสมาโดยใช้ semi-nested (สำหรับ β^E) และ nested (สำหรับ $\beta^{41/42(-CTTT)}$ และ $\beta^{17\ (A-T)}$) RT-ASPCR เปรียบเทียบผลกับผลการตรวจที่ได้จากการทำการตรวจชนิดรุกล้ำแบบเดิม ซึ่งพบว่าผลที่ได้สอดคล้องกันทั้งหมด โดยใช้หลักของการตรวจหายีนที่พบในพ่อเพื่อทำการประเมินแยกกลุ่มที่จะไม่เป็นโรคออกไปได้ (exclusion by detection of paternally inherited mutation)

2. Sirichotiyakul และคณะ[6] จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทำการศึกษา cell-free fetal DNA เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยก่อนคลอดของทารกที่เสี่ยงต่อการเป็น homozygous α-thalassemia 1 หรือโรค hemoglobin Bart's โดยแยกสภาวะของทารกในครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเป็นโรค Hemoglobin Bart's ออกเป็น 3 สภาวะ ได้แก่ สภาวะปกติ สภาวะการเป็นพาหะของ α-thal 1 และ สภาวะการเป็นโรค Hb Bart's โดยใช้แนวคิดการเปรียบเทียบสัดส่วนของ wild type(wt) allele และ SEA allele (ซึ่งเป็น mutation ที่ผิดปกติไป)ซึ่งในสภาวะที่แตกต่างกันจะให้ผลของสัดส่วนนี้แตกต่างกันไปด้วย ดังตารางที่ 3 โดยใช้เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่เรียกว่า Real time quantitative PCR เพื่อดูจำนวน

รอบของ PCR cycle ที่สามารถให้ผลผลิตของการเพิ่มจำนวน (PCR product) ถึงระดับที่กำหนด หรือที่เรียกว่า Cycle Threshold (Ct) โดยอาศัยหลักการว่า ถ้าจำนวนตั้งต้นของ DNA template มาก จำนวนรอบของ PCR cycle ที่ต้องการใช้ก็จะน้อย (Ct value ต่ำ) แต่ถ้า DNA template มีน้อย จำนวนรอบของ PCR cycle ที่ต้องใช้ก็จะมาก (Ct value สูง)

เมื่อนำมาใช้วิเคราะห์ plasma DNA ในหญิงตั้งครรภ์ที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรค Hb Bart's จะดูค่าความแตกต่างของ Ct ที่ใช้ในการเพิ่มจำนวน PCR product ของ wild type (wt) และ SEA type ผลต่างจะเป็นดังสมการนี้

D Ct = Ct of Wt - Ct of SEA

ผลจากการศึกษา พบว่า ในรายที่ทารกในครรภ์เป็น Hb Bart's จะให้ผลต่างของค่า Ct เป็นค่าบวก (Δ Ct > 0) ทุกราย โดยมีค่าเฉลี่ยของ Δ Ct = 1.04±0.38 ในขณะที่ทารกที่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 และทารกปกติจะมีค่า Δ Ct ใกล้ค่า 0 (Δ Ct = 0.21±0.37 และ 0.14±0.55 ตามลำดับ) ในการศึกษานี้ พบว่าหากใช้ cut-off ของค่า Δ Ct ที่ 0.51 จะสามารถช่วยแยกทารกที่เป็นโรคออกจากทารกที่ไม่ใช่โรคได้ โดยมีความไวร้อยละ 98.4 และความจำเพาะร้อยละ 79.2 ผลการศึกษานี้พบว่ามีแนวโน้มที่เทคนิคนี้จะใช้เป็นตัวคัดกรองในการเลือกผู้ที่สมควรจะได้รับการตรวจด้วยหัตถการชนิดรุกล้ำ โดยสามารถหลีกเลี่ยงหัตถการที่รุกล้ำดังกล่าวได้ถึงร้อยละ 79.2

โดยสรุปของ fetal DNA ในพลาสมาของมารดาในการใช้เพื่อการวินิจฉัยหรือเป็น secondary screening นั้น ในปัจจุบันกลุ่มโรคยีนเดี่ยว (single gene disorder) เช่น ธาลัสซีเมีย มีแนวโน้มจะใช้ได้กับในกรณีที่มารดาและบิดาของทารกในครรภ์มีหน่วยพันธุกรรมของโรค(ยีน)ที่สนใจนั้นแตกต่างกันและให้ตรวจหา paternal allele ในพลาสมาของมารดาเพื่อแยกออกว่าทารกในครรภ์ไม่เป็นโรคหรือจะใช้การเทียบสัดส่วนของปริมาณ DNA ในการแยกกลุ่มผู้ที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นโรคออกได้เพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงการทำหัตถการชนิดรุกล้ำ

สำหรับการใช้ fetal DNA ในพลาสมาของมารดาหรืออีกนัยหนึ่งคือการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดชนิดไม่รุกล้ำ (non invasive prenatal diagnosis: NIPD) ในประเด็นอื่นๆที่สำคัญได้แก่

การตรวจสอบเพศของทารกในระยะแรกๆของการตั้งครรภ์ (fetal sex determination)[2]

- NIPD ควรแนะนำให้ทำในกรณีที่เพศเป็นตัวกำหนดโรค เช่น โรคที่ถ่ายทอดผ่าน X-linked เพราะเพศชายเท่านั้นที่มีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 50 ถ้าทารกเป็นเพศหญิงก็ไม่จำเป็นต้องตรวจด้วยเทคนิคที่รุกล้ำทารกในครรภ์ ทำให้สามารถลดหัตถการที่รุกล้ำได้ร้อยละ 50 เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถทำได้ในระยะแรกๆ

ตารางที่ 3 *แสดงสัดส่วนของ allele ของยีน alpha thal-1 ในสภาวะต่างๆและค่าความแตกต่างของ Ct* [6]

Fetal status	Wt allele : SEA allele ratio (maternal plasma)	D Ct
Alpha trait	1 : 1	~ 0
Normal	Wt > SEA	< 0
Homozygous alpha thal-1 (Hb Bart's)	SEA > Wt	> 0

ของการตั้งครรภ์ โดยต้องตรวจแยกก่อนว่าไม่ใช่ครรภ์แฝดและควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อยืนยันเพศอีกครั้งในช่วงเวลาที่เหมาะสม

การตรวจในโรคยีนเดี่ยว (single-gene disorders)[2,5,6]

- ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้นในเรื่องโรคธาลัสซีเมีย
- โรคที่พบไม่บ่อยเช่น achondroplasia และ thanatophoric dysplasia เริ่มมีการตรวจได้ในบางห้องปฏิบัติการแล้ว
- เทคโนโลยีทางอณูพันธุศาสตร์เช่น digital PCR และ massively parallel sequencing[7] มีแนวโน้มที่จะใช้ได้ทางคลินิกในวงกว้างมากขึ้นเรื่อยๆ

การตรวจความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ (aneuploidies)[8,9]

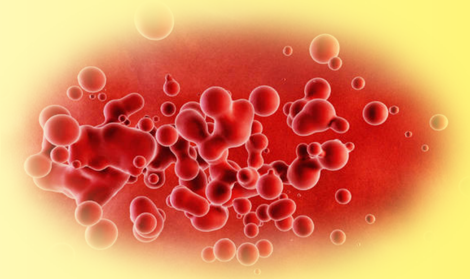
- ปัจจุบันสามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้แล้ว โดยการใช้เทคโนโลยีทางอณูพันธุศาสตร์เช่น massively parallel sequencing หรือ เทคนิคใหม่ๆของ PCR กำลังอยู่ในการทดสอบในการนำมาใช้ทางคลินิกในวงกว้าง

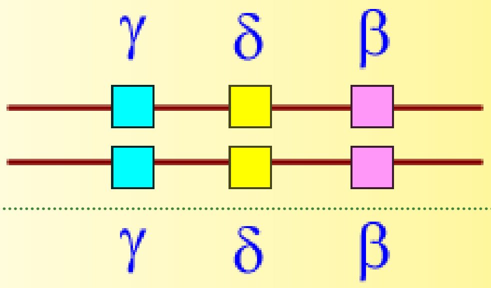
เอกสารอ้างอิง

1. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. Am J Hum Genet 1998; 62:768-75.
2. Hill M, Barrett AN, White H, et al. Uses of cell free fetal DNA in maternal circulation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2012; 26: 639-54.
3. Christina Fan H, Gu W, Wang J, et al. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. Nature 2012; 1-5.
4. Lo YMD, Zhang J, Leung TN, et al. Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma. Am J Hum Genet 1999; 64: 218-24.
5. Tungwiwat W, Fucharoen G, Fucharoen S, et al. Application of maternal plasma DNA analysis for noninvasive prenatal diagnosis of Hb E/b-thalassemia. Translational Research 2007; 150: 319-25.
6. Sirichotiyakul S, Charoenkwan P, Sanguansermsri T. Prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassemia-1 by cell-free fetal DNA in maternal plasma. Prenat Diagn 2011; 32: 45-9.
7. Christina Fan H, Blumenfel YJ, Chitkara U, Hudgins L, QuakeSR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. PNAS 2008; 105(42): 16266-71.
8. Poon LLM, Leung TN, Lau TK, Lo YMD. Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. THE LANCET 2000; 356: 1819-20.
9. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 137.e1-8.

บทที่ 11

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด :
เทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ





ร.ศ. พญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับธาลัสซีเมีย 181
- เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 184
- เทคนิคทางสูติศาสตร์ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 184
- ข้อดี และ ข้อจำกัด ของวิธีต่าง ๆ ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด สำหรับโรคธาลัสซีเมีย 185
- การแปลผลการตรวจ Hb Typing ของทารกในครรภ์ เพื่อวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมีย 186
- เอกสารอ้างอิง.. 192

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับธาลัสซีเมีย

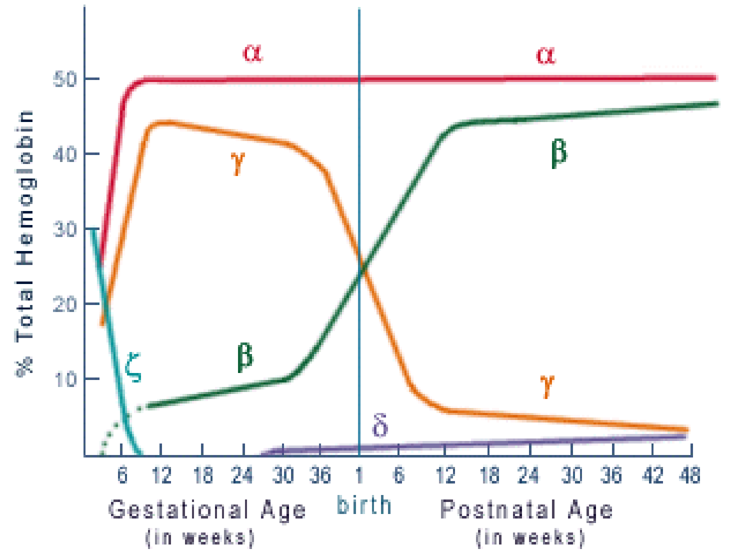
โรคเลือดจางธาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากการถ่ายทอดยีนด้อยจากพ่อและแม่ไปสู่ลูก ทำให้เกิดความผิดปกติของ hemoglobin โดยอาจผิดปกติในแง่ปริมาณการสร้างทำให้มีปริมาณการสร้าง hemoglobin บางชนิดได้น้อยลงหรือสร้างไม่ได้เลย หรืออาจผิดปกติในแง่โครงสร้างทำให้สร้างเป็น hemoglobin ชนิดที่ผิดปกติ เช่น hemoglobin E, hemoglobin S, hemoglobin Constant Spring (CS) เป็นต้น การจะเข้าใจเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียจึงจำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยีนที่ควบคุมการสร้าง hemoglobin เสียก่อน

ในคนปกติยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง hemoglobin มีสองกลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

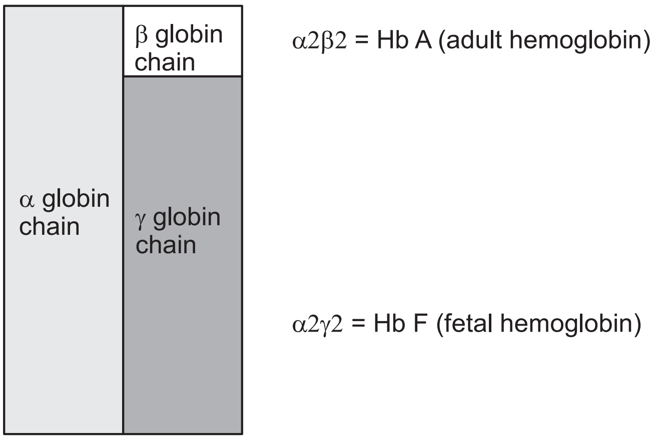
1. a-globin gene อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ประกอบด้วย a-globin gene 2 ยีน อยู่บนโครโมโซมแต่ละข้าง (รวมเป็น 4 ยีน)
2. b-globin gene cluster อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ประกอบด้วยกลุ่มยีนหลายตัว ได้แก่
   - g-globin gene
   - d-globin gene
   - b-globin gene

ยีนเหล่านี้จะทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนเรียกว่า globin chain ชนิดต่าง ๆ เพื่อนำมาประกอบกันเป็น hemoglobin แต่ละชนิด กล่าวคือ

- a-globin chain 2 สาย รวมกับ g-globin chain 2 สาย เป็น hemoglobin F (a_2g_2) หรือ Fetal hemoglobin
- a-globin chain 2 สาย รวมกับ d-globin chain 2 สาย เป็น hemoglobin A_2 (a_2d_2)
- a-globin chain 2 สาย รวมกับ b-globin chain 2 สาย เป็น hemoglobin A (a_2b_2) หรือ adult hemoglobin



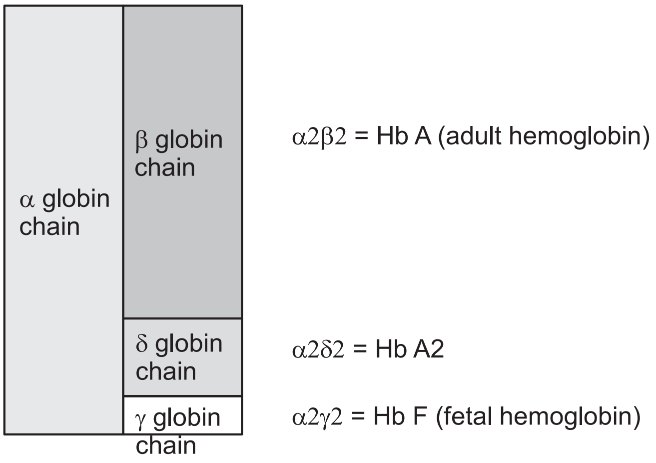
รูปที่ 1 แสดงปริมาณการสร้าง globin chain ชนิดต่างๆ ในระหว่างทารกอยู่ในครรภ์และภายหลังคลอด (คัดลอกจาก http://thalassemia.com/what-is-thal.aspx#gsc.tab=0)



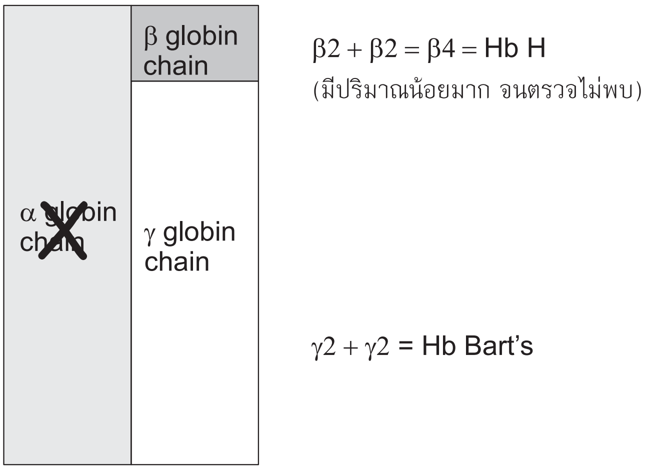
รูปที่ 2 แผนภาพแสดงชนิดของ hemoglobin ของทารกในครรภ์ปกติ

ชนิดของ hemoglobin ในผู้ใหญ่มีความแตกต่างกับของทารกในครรภ์ เนื่องจากขณะทารกอยู่ในครรภ์ **g**-globin gene จะควบคุมให้มีการสร้าง **g**-globin chain ปริมาณสูงมากตั้งแต่อายุครรภ์ 6 สัปดาห์ และจะเริ่มมีการสร้างลดลงหลังอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ จนถึงระดับที่มีการสร้างน้อยที่สุดที่ทารกหลังคลอดอายุ 48 สัปดาห์และคงอยู่ที่ปริมาณนี้ไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ ในขณะที่ b-globin gene จะสร้าง b-globin chain ในปริมาณน้อยในช่วงแรกๆ ของการตั้งครรภ์ และจะเริ่มมีการสร้างเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงที่สุดที่ทารกหลังคลอดอายุ 30 สัปดาห์ ส่วน **a**-globin gene จะสร้าง **a**-globin chain ในปริมาณสูงค่อนข้างคงที่ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ ไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ เนื่องจาก **a**-globin chain เป็นองค์ประกอบสำคัญของ hemoglobin หลักของทั้งทารกในครรภ์และวัยผู้ใหญ่ (Hb F และ Hb A ตามลำดับ) ส่วน **d**-globin gene จะเริ่มทำงานสร้าง **d**-globin chain ในปริมาณน้อยๆ ตั้งแต่อายุครรภ์ 30 สัปดาห์ และสร้างในปริมาณน้อยๆ ไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ (ดังแสดงในรูปที่ 1)[1]

จากลักษณะการทำงานของยีนที่แตกต่างกันในช่วงที่ทารกอยู่ในครรภ์และในวัยผู้ใหญ่ ทำให้ชนิดของ hemoglobin ของทารกในครรภ์มีความแตกต่างกับของผู้ใหญ่ กล่าวคือ hemoglobin ของทารกในครรภ์ประกอบด้วย hemoglobin F (Hb F) เป็นหลัก และมีการสร้าง hemoglobin A (Hb A) ในปริมาณน้อยในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ และค่อยๆ มีการสร้าง Hb A เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น โดยแทบจะไม่มีการสร้าง Hb A_2 เลยในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ ดังที่แสดงในรูปที่ 2 โดยในทารกปกติช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์จะมี Hb A ในปริมาณร้อยละ 2.1-10.6[2;3] และจะมีการสร้าง Hb A ในปริมาณสูง



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงชนิดของ hemoglobin ของผู้ใหญ่ปกติ

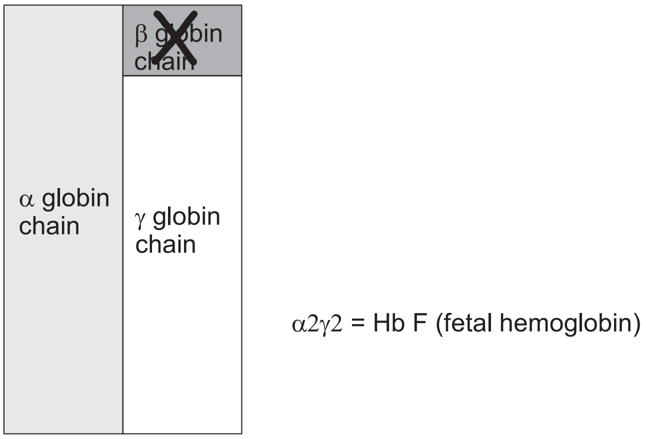


รูปที่ 4 แผนภาพแสดงชนิดของ hemoglobin ของทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's

ขึ้นเรื่อยๆ เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น เมื่ออายุครรภ์ครบกำหนดจะมี Hb A เฉลี่ยประมาณร้อยละ 20.5 (พิสัยร้อยละ 9-43)[4]

สำหรับ hemoglobin ของผู้ใหญ่ปกติจะประกอบด้วย Hb A เป็นหลัก ประมาณร้อยละ 96 และมี Hb A_2 ร้อยละ 1-3 ส่วน Hb F มีปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 ดังแสดงในรูปที่ 3

โรคเลือดจางธาลัสซีเมียมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้การสร้าง globin chain ชนิดนั้น ๆ มีความบกพร่องไป เช่น มีจำนวนลดลง หรือสร้างไม่ได้เลย หรือมีคุณสมบัติผิดไปจากปกติ มีผลให้ hemoglobin ที่มี globin chain ชนิดนั้นเป็นส่วนประกอบมีปริมาณลดลงหรือไม่มีเลย ตัวอย่างเช่น ใน Hb Bart's hydrops fetalis ซึ่งมีการหายไปของ a-globin gene ทั้ง 4 ยีน มีผลให้สร้าง a-globin chain ไม่ได้เลย ทำให้ไม่มีการสร้าง Hb F, Hb A หรือ Hb A_2 เลย ในขณะที่ g-globin gene ยังคงสร้าง g-globin chain ได้อยู่ ทำให้ g-globin chain มารวมกัน เป็น Hb Bart's (g_4) และ b-globin gene ยังคงสร้าง b-globin chain ได้อยู่ b-globin chain มารวมกัน เป็น Hb H (b_4) แต่มีปริมาณน้อยมากและไม่คงตัวจึงไม่สามารถตรวจพบได้ในการตรวจ Hb typing ดังแสดงในรูปที่ 4 สำหรับโรค homozygous b-thalassemia หรือ b-thalassemia major เกิดจากการกลายพันธุ์ของ b-globin gene บนโครโมโซมทั้งสองข้าง มีผลให้สร้าง b-globin chain ไม่ได้ หรือมีปริมาณลดลง หรือสร้างผิดปกติไป ทำให้ไม่สามารถสร้าง Hb A ได้เลย หรือสร้าง Hb A ได้ปริมาณลดลง เมื่อตรวจวัดชนิดและปริมาณของ hemoglobin ในผู้ป่วยโรค b-thalassemia major จึงไม่พบ Hb A เลย หรือพบปริมาณน้อยมาก ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 แผนภาพแสดงชนิดของ hemoglobin ของทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด b-thalassemia major

เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

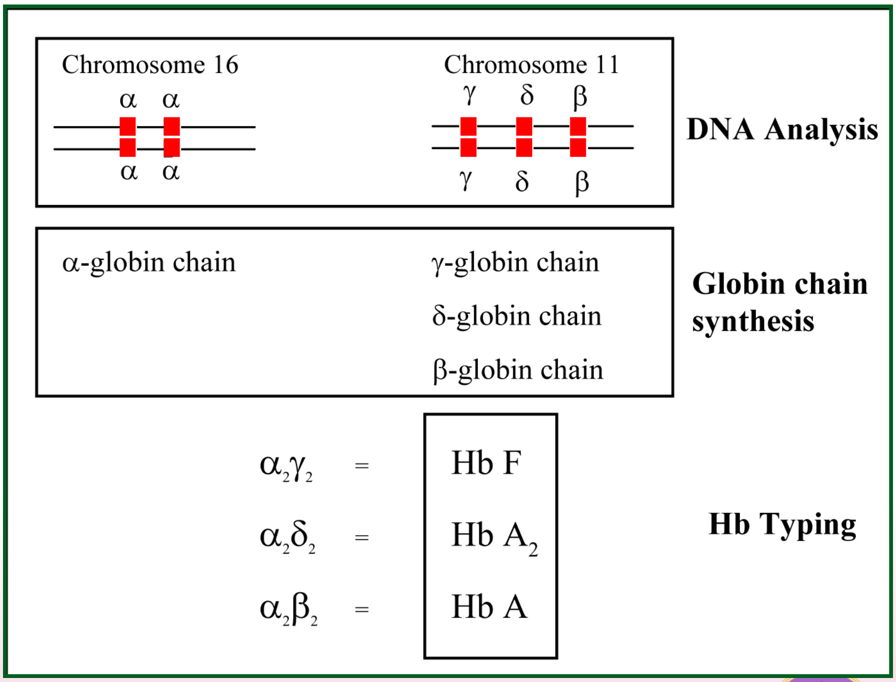
ในการตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติของการสร้าง hemoglobin เพื่อวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย สามารถทำได้หลายเทคนิค เช่น การตรวจวิเคราะห์ระดับยีน (gene analysis หรือ DNA analysis) การตรวจวัดปริมาณการสังเคราะห์สาย globin chain และการตรวจวัดปริมาณ hemoglobin ชนิดต่างๆ ที่สร้างได้ ดังแสดงในรูปที่ 6 โดยแต่ละเทคนิคมีรายละเอียด ดังนี้

1. การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน (DNA analysis) โดย molecular techniques ต่าง ๆ เช่น polymerase chain reaction (PCR), dot-blot hybridization, reverse dot-blot hybridization, DNA sequencing, high resolution melting analysis (HRM) เป็นต้น
2. การตรวจปริมาณการสังเคราะห์ globin chain (globin chain synthesis) เพื่อดูว่ามีการสังเคราะห์ globin chain ชนิดต่าง ๆ ในสัดส่วนที่ผิดปกติไปหรือไม่ โดยอาศัยหลักการว่าหากทารกในครรภ์เป็นโรค b-thalassemia จะสร้าง b-globin chain ได้น้อยหรือไม่ได้เลย ในขณะที่ g globin chain ยังคงสร้างได้ปกติ ดังนั้นหากสัดส่วนของ b/g chain มากกว่า 0.02 แสดงว่าทารกในครรภ์ไม่เป็นโรค [5] ในปัจจุบันเทคนิคนี้ไม่เป็นที่นิยมแล้วเนื่องจากมีความยุ่งยากในการทำ และอาจแปลผลยากในกรณีทารกในครรภ์เป็น b^+-thalassemia ซึ่งยังพอมีการสร้าง b globin chain ได้บ้าง
3. การตรวจวิเคราะห์ปริมาณการสร้างของ hemoglobin ชนิดต่าง ๆ (Hemoglobin Typing) ซึ่งอาจใช้เทคนิคต่าง ๆ กัน เช่น High Performance Liquid Chromatograpy (HPLC), Low pressure liquid chromatography (LPLC), isoelectric focusing (IEF), Capillary Electrophoresis (CE) เป็นต้น

เทคนิคทางสูติศาสตร์ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

เทคนิคทางสูติศาสตร์ที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีดังนี้ (ตารางที่ 1)

1. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) เป็นการตรวจตั้งแต่ก่อนมีการฝังตัวของทารก ซึ่งต้องอาศัยเทคโนโลยีการทำเด็กหลอดแก้วเพื่อให้ได้ตัวอ่อน แล้วทำการ biopsy เซลล์จากตัวอ่อน นำมาตรวจวินิจฉัย แล้วจึงนำตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรคย้ายเข้าสู่โพรงมดลูกเพื่อให้มีการฝังตัวต่อไป



รูปที่ 6 แผนภาพแสดงการสร้าง hemoglobin และเทคนิคการตรวจวิเคราะห์ที่ระดับต่าง ๆ

2. Chorionic Villi Sampling (CVS) เป็นการตัดชิ้นเนื้อรก เพื่อนำเซลล์ของรกซึ่งเจริญมาจากตัวอ่อนมาตรวจ
3. Amniocentesis หมายถึง การเจาะน้ำคร่ำ เพื่อนำเซลล์ทารกที่อยู่ในน้ำคร่ำมาตรวจ
4. Cordocentesis หมายถึง การเจาะเลือดจากสายสะดือทารก ซึ่งประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงที่สามารถนำมาตรวจหา Hb typing และ เม็ดเลือดขาวที่สามารถนำมาสกัด DNA เพื่อตรวจหา mutation โดยการทำ DNA Analysis ได้
5. Ultrasound สามารถใช้ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อค้นหาลักษณะของ hydrops fetalis (Hb Bart's) ได้ แต่ไม่สามารถใช้ตรวจทารกที่เป็นโรค homozygous b-thalassemia และ b-thalassemia/Hb E disease ได้
6. Cell free fetal DNA in maternal plasma (cff-DNA) เป็นการตรวจวิเคราะห์ free DNA ของทารกที่ล่องลอยปะปนอยู่ในกระแสเลือดของมารดา ซึ่งสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 7 สัปดาห์ขึ้นไป[6] ยังอยู่ในขั้นศึกษาทดลองถึงประสิทธิภาพและความถูกต้องในการใช้วินิจฉัยก่อนคลอด นิยมใช้ในกรณีที่พ่อและแม่มี mutation ของยีนที่แตกต่างกัน โดยการเจาะเลือดหญิงตั้งครรภ์มาเพื่อตรวจวิเคราะห์หายีนผิดปกติที่ทารกในครรภ์ได้รับมาจากพ่อ หากตรวจพบว่ามียีนผิดปกติจากพ่อ มีโอกาสที่ทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียถึงร้อยละ 50

ข้อดี และ ข้อจำกัด ของวิธีต่าง ๆ ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย

ข้อดีของ DNA Analysis

1. ทราบชนิดของ mutation ที่แน่นอน
2. สามารถทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย ๆ
3. เทคนิคในการเจาะ Amniocentesis เพื่อนำเซลล์มาวิเคราะห์ DNA ทำได้ง่ายกว่าการเจาะ Cordocentesis และมีอัตราการแท้งต่ำกว่า

ข้อจำกัดของ DNA Analysis

1. ต้องอาศัยเทคนิคที่ยุ่งยาก ใช้เครื่องมือราคาแพง
2. ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง ราคาประมาณ 3000-6000 บาทต่อครอบครัว

ตารางที่ 1 *สรุปเทคนิคการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด*

เทคนิคทางสูติศาสตร์	อายุครรภ์ที่ทำ	โอกาสแท้ง	เทคนิคทางห้องปฏิบัติการ	หมายเหตุ
1. PGD	ก่อนการฝังตัว	-	DNA Analysis	
2. CVS	11-14 สัปดาห์	3-5%	DNA Analysis	
3. Amniocentesis	15-18 สัปดาห์	0.5%	DNA Analysis	
4. Cordocentesis	18-22 สัปดาห์	1.5-3 %	Hb Typing (HPLC) หรือ DNA Analysis	
5. Ultrasound	Follow ทุก 2-4 สัปดาห์ ตั้งแต่อายุครรภ์ 20 สัปดาห์ขึ้นไป	-	-	เฉพาะ a-thalas-semia
6. cff-DNA	7 สัปดาห์ขึ้นไปได้ทุกอายุครรภ์ แต่มักจะแนะนำตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป	-	DNA Analysis	

3. ต้องทราบชนิดของ mutation ของพ่อแม่ เพื่อเปรียบเทียบกับผลตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด
4. ใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์ อย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง ในบางรายที่เป็น rare mutation อาจต้องใช้เทคนิคที่ยุ่งยาก และใช้เวลาในการวิเคราะห์เพิ่มมากขึ้น
5. ในกรณีที่มีเซลล์แม่ปนเปื้อน อาจทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดได้

ข้อดีของ Hb Typing

1. ไม่จำเป็นต้องทราบชนิด mutation ของพ่อแม่มาก่อน
2. ค่าใช้จ่ายประมาณ 400-600 บาทต่อราย
3. เครื่อง HPLC มีอยู่ทั่วไปในโรงพยาบาลศูนย์เกือบทุกแห่ง
4. ใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดทารกประมาณ 6-20 นาที
5. สามารถบอกได้ชัดเจนว่ามีเลือดแม่ปนเปื้อนหรือไม่ โดยใช้วิธี acid elusion test หรือดูจากปริมาณ Hb A ที่มีค่าสูงผิดปกติเหมือนของเลือดผู้ใหญ่

ข้อจำกัดของ HbTyping

1. อาศัยเทคนิคการทำ cordocentesis ซึ่งสูติแพทย์ต้องมีการฝึกฝนมากกว่าการทำ amniocentesis และมีอัตราการแท้งสูงกว่า
2. ทำในอายุครรภ์มากกว่า CVS และ amniocentesis
3. ไม่สามารถบอกชนิดของ mutation ได้
4. ในบางกรณีที่มี peak ของ abnormal Hb ปรากฏขึ้น จำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม

ในการจะเลือกการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดวิธีใด ต้องคำนึงถึงปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น

- อายุครรภ์
- เศรษฐานะของผู้ป่วย
- ความพร้อมของห้องปฏิบัติการที่จะส่งตัวอย่างไปตรวจ
- ความชำนาญของสูติแพทย์

การแปลผลการตรวจ Hb Typing ของทารกในครรภ์ เพื่อวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมีย

การตรวจ Hb typing ของทารกในครรภ์ สามารถทำได้โดยการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) แล้วนำไปวิเคราะห์ดูปริมาณของ hemoglobin ชนิดต่าง ๆ ซึ่งอาจใช้วิธี HPLC, LPLC, IEF หรือ CE ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว โดยก่อนที่จะนำเลือดที่เจาะจากสายสะดือทารกในครรภ์ไปวิเคราะห์ ควรจะได้รับการตรวจ acid elusion test หรือ Kleihaeur-Betke test เพื่อยืนยันว่าไม่มีการปนเปื้อนเลือดมารดาซึ่งจะทำให้การแปลผลผิดพลาดได้[2;3;7]

ในบทนี้จะกล่าวถึงตัวอย่างการแปลผล Hb typing ของทารกในครรภ์ (อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์) ด้วยวิธี HPLC ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมียในปัจจุบัน[3;8-11] HPLC เป็นวิธีการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณของ hemoglobin โดยอาศัยหลักการ cation exchange ทำให้ hemoglobin แต่ละชนิดถูกชะล้างออกมาจาก column ที่เวลาแตกต่างกัน เรียกว่า retention time (RT) เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกับค่า RT มาตรฐานก็จะสามารถทราบได้ว่าในตัวอย่างเลือดนั้นมี hemoglobin ชนิดใดบ้าง และมีปริมาณเป็นสัดส่วนกี่เปอร์เซ็นต์

การวิเคราะห์ Hb typing ของทารกในครรภ์อาศัยหลักการที่ว่า ทารกปกติและทารกที่เป็นพาหะจะสร้าง Hb F เป็น Hb หลัก และสร้าง Hb A ในปริมาณที่วัดได้ ส่วนทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ Hb Bart's hydrops, b-thalassemia major และ b-thalassemia/Hb E disease จะไม่สามารถสร้าง Hb A ได้หรือสร้างได้น้อยมาก เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้าง globin chain ที่เป็นองค์ประกอบหลักของ Hb A (a_2b_2) ทำให้ทารกที่เป็น Hb Bart's hydrops ไม่สามารถสร้าง a globin chain ได้ ส่วนทารกที่เป็น b-thalassemia major และ b-thalassemia/Hb E disease ไม่สามารถสร้าง b globin chain ได้ จึงตรวจไม่พบ Hb A ในทารกที่เป็นโรคเหล่านี้

ในการวิเคราะห์ Hb Typing ของทารกในครรภ์ จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทราบผลตรวจพาหะของพ่อและแม่ เพื่อนำมาประกอบการวิเคราะห์และวินิจฉัยทารกในครรภ์ ในรูปที่ 7 แสดงผลการตรวจ Hb Typing ของทารกในครรภ์ด้วยเทคนิค HPLC ในทารกที่ไม่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะตรวจพบ Hb หลัก คือ Hb F และพบ Hb A อยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 2.1-10.6[2;3] โดยทารกที่เป็นพาหะกับทารกปกติจะไม่สามารถแยกจากกันได้ชัดเจนจากปริมาณ Hb A ที่ทารกสร้างได้

ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็น Hb Bart's hydrops (homozygous α-thalassemia) จะไม่สามารถสร้าง α globin chain ได้ดังที่กล่าวมาแล้ว จึงทำให้ไม่สามารถสร้าง Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) และ Hb A ($\alpha_2\beta_2$) ได้เลย เมื่อตรวจ HPLC จึงไม่พบ Hb ทั้งสองชนิดดังกล่าว พบแต่ Hb Bart's ซึ่งมี retention time ออกมาในช่วงแรกสุด ดังแสดงในรูปที่ 8

ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็น β-thalassemia major (homozygous β-thalassemia) จะไม่สามารถสร้าง β globin chain ได้ (กรณีเป็น β^0 mutation) หรือสร้างได้ปริมาณน้อยมาก (กรณีเป็น β^+ mutation) ทารกเหล่านี้จะยังคงสามารถ α globin chain และ γ globin chain ได้ จึงสร้าง Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ได้ตามปกติ แต่จะไม่สามารถสร้าง Hb A ($\alpha_2\beta_2$) ได้เลยหรือสร้างได้ปริมาณน้อยมาก เมื่อตรวจวิเคราะห์ชนิดของ hemoglobin ด้วย HPLC จึงพบแต่ Hb F แต่ตรวจไม่พบ Hb A หรือพบในปริมาณน้อยมาก ซึ่งมักจะไม่เกินร้อยละ 1.0[2;3] ดังแสดงในรูปที่ 9

ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็น β-thalassemia/Hb E disease จะไม่สามารถสร้าง β globin chain ที่ปกติได้ (กรณีเป็น β^0 mutation) หรือสร้างได้ปริมาณน้อยมาก (กรณีเป็น β^+ mutation) เช่นเดียวกับทารกที่เป็นโรค β-thalassemia major และในขณะเดียวกันทารกก็จะสร้าง β globin chain ที่ผิดปกติชนิด β^E ซึ่งเมื่อรวมกับ α globin chain เกิดเป็น Hb E ($\alpha_2\beta^E_2$) เมื่อตรวจวิเคราะห์ชนิดของ hemoglobin ด้วย HPLC จึงพบแต่ Hb F แต่ตรวจไม่พบ Hb A หรือพบในปริมาณน้อยมาก เช่นเดียวกันกับทารกที่เป็นโรค β-thalassemia major และพบ Hb E (ซึ่งจะถูกชะล้างออกมาในตำแหน่งเดียวกันกับ HbA_2) ในปริมาณร้อยละ 1.3 ± 0.3[12] ดังแสดงในรูปที่ 10 และรูปที่ 11

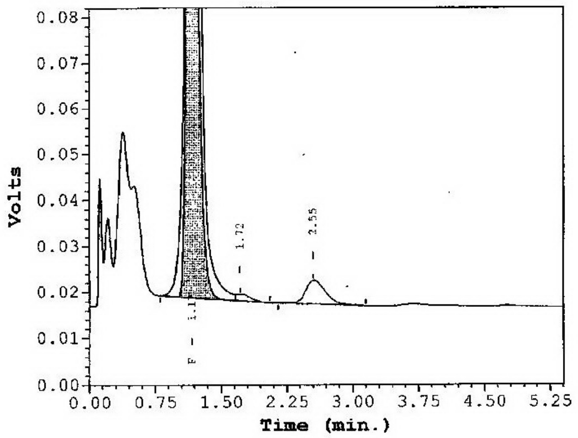
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
F	101.0*	---	1.17	1707773
P3	---	0.9	1.72	15961
Ao	---	4.6	2.55	82983

Total Area: 1,806,717

F Concentration = 101.0* %
A2 Concentration = %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 7 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่ไม่เป็นโรค ตรวจพบ Hb F เป็น Hb หลัก และพบ Hb A ปริมาณร้อยละ 4.6

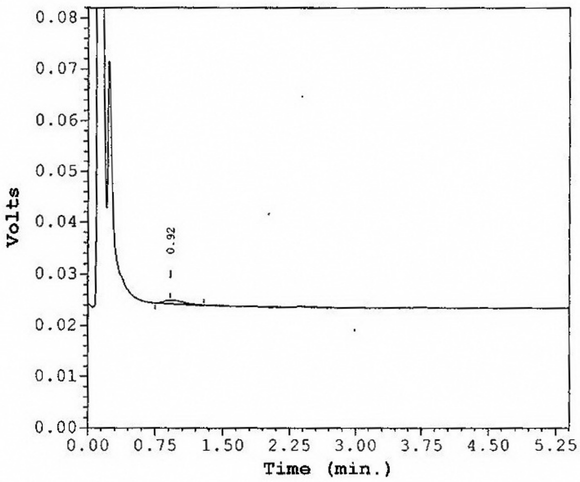
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	100.0	0.92	10645

Total Area: 10,645*

F Concentration = %
A2 Concentration = %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 8 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น Hb Bart's hydrops fetalis ไม่พบทั้ง Hb F และ Hb A

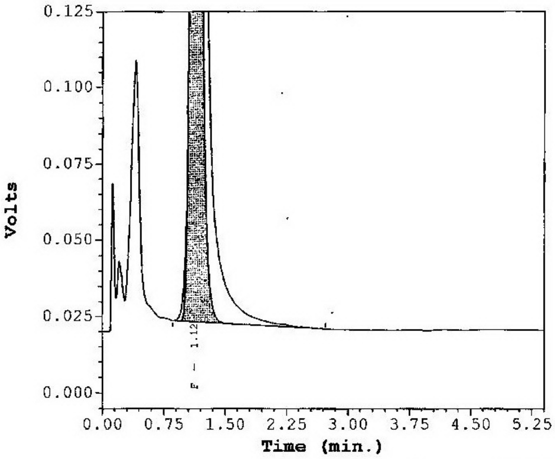
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
F	99.4*	---	1.12	4256692

Total Area: 4,256,692*

F Concentration = 99.4* %
A2 Concentration = %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 9 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น b-thalassemia major พบแต่ Hb F และไม่พบ Hb A

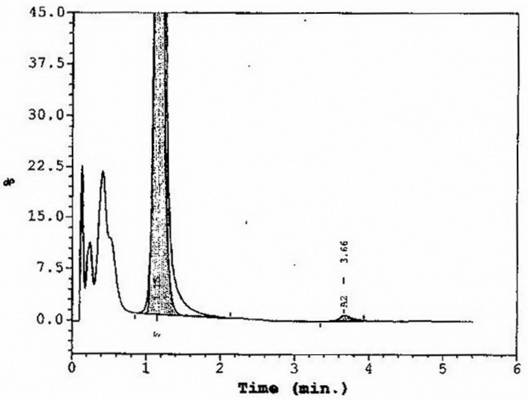
Peak Name	[illegible]	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
F	98.5*	---	1.15	3133735
A2	0.8*	---	3.66	28201

Total Area: 3,161,936*

F Concentration = 98.5* %
A2 Concentration = 0.8* %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 10 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น β-thalassemia/Hb E disease ชนิด $β^0$ mutation พบ Hb F แต่ไม่พบ Hb A เลย และพบ Hb A_2 (หรือ Hb E) ร้อยละ 0.8

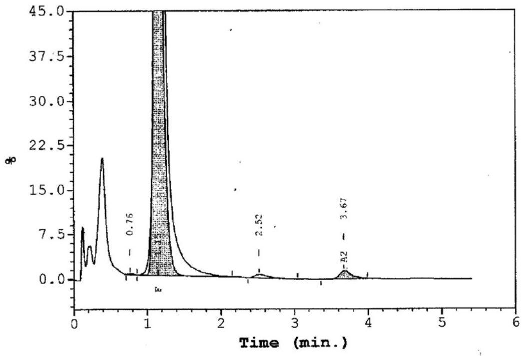
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
P1	---	0.0 .	0.76	1322
F	104.4*	---	1.15	3261353
Ao	---	0.7	2.52	24696
A2	1.4*	---	3.67	50301

Total Area: 3,337,672*

F Concentration = 104.4* %
A2 Concentration = 1.4* %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 11 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น β-thalassemia/Hb E disease ชนิด $β^+$ mutation พบ Hb F และพบ Hb A ปริมาณเล็กน้อย (ร้อยละ 0.7) ส่วน Hb A_2 (หรือ Hb E) มีปริมาณร้อยละ 1.4 เมื่อตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอพบทารกในครรภ์รายนี้เป็น β-thalassemia/Hb E disease ชนิด nt-28 mutation ร่วมกับ codon 26 mutation (Hb E)

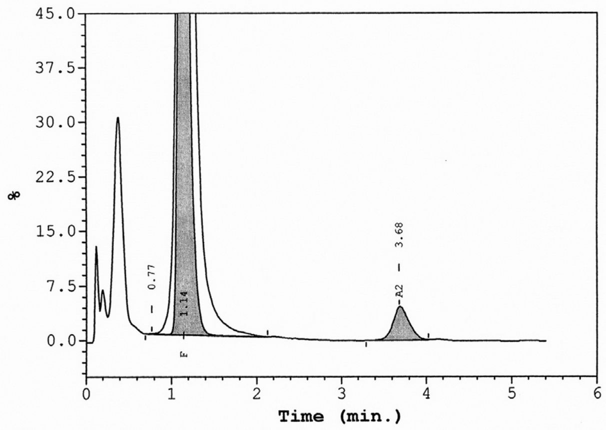
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
P1	---	0.0	0.77	756
F	97.6*	---	1.14	2579284
A2	4.7*	---	3.68	142669

Total Area: 2,722,710

F Concentration = 97.6* %
A2 Concentration = 4.7* %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 12 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น Homozygous Hb E ตรวจพบ Hb F ไม่พบ Hb A และมี Hb A_2 (Hb E) ปริมาณร้อยละ 4.7 เมื่อตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอยืนยันว่าเป็น homozygous Hb E

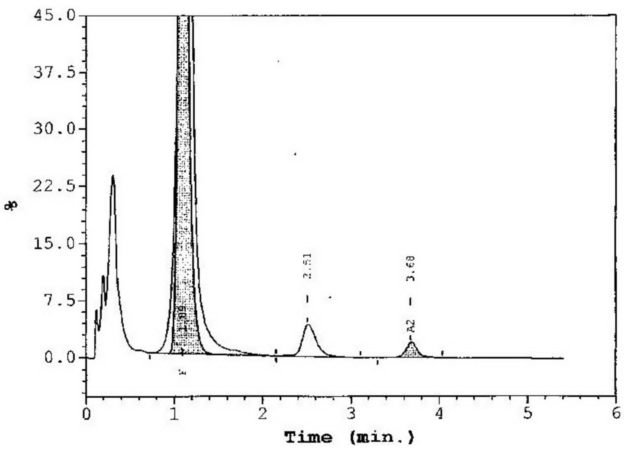
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
F	98.5*	---	1.09	3371746
Ao	---	5.5	2.51	202992
A2	2.1*	---	3.68	83310

Total Area: 3,658,04

F Concentration = 98.5* %
A2 Concentration = 2.1* %

*Values outside of expected ranges

Analysis comments:



รูปที่ 13 แสดงกราฟ HPLC ของทารกที่เป็น Hb E trait ตรวจพบทั้ง Hb F, Hb A และ Hb A_2 (Hb E)

ผู้ป่วยที่เป็นโรค b-thalassemia/HbE disease มีความรุนแรงของอาการได้แตกต่างกันในแต่ละคน โดยอาจมีความรุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง และรุนแรงมาก พบได้ร้อยละ 33.8, 43.8 และ 22.5 ตามลำดับ[13] ได้มีความพยายามในการศึกษาหาปัจจัยที่อาจช่วยทำนายความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าปัจจัยที่อาจมีผลได้แก่ ชนิดของ b mutation, การมีพาหะ a-thal 1 ร่วมด้วย และ การมี XmnI polymorphism ของ ^{G}g-globin gene ร่วมด้วย มีการศึกษาของมหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า หากเป็น b-thalassemia/Hb E disease ชนิด b^{+} mutation เช่น ชนิด nt-28 ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีอาการรุนแรงมาก[14] ในปัจจุบันในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับคู่เสี่ยงที่มีโอกาสมีลูกเป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease จึงแนะนำให้ตรวจหาชนิดของ b mutation ด้วยเสมอ หากเป็น b^{+} mutation อาจให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์ว่าไม่มีความจำเป็นต้องทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด นอกจากนี้ มีการศึกษาของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่[13] พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease ที่มีพาหะ a-thal 1 ร่วมด้วย จำนวน 5 ราย มีอาการอยู่ในกลุ่มรุนแรงน้อยถึงปานกลาง มีค่า hemoglobin เฉลี่ย 7.9 ± 1.5 กรัม/เดซิลิตร ตับม้ามโตเพียงเล็กน้อย การเจริญเติบโตใกล้เคียงกับเด็กปกติ และแทบจะไม่มีความจำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ ดังนั้น ในการให้คำปรึกษาแนะนำในกรณีที่ตรวจพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรค b-thalassemia/ Hb E disease จึงมีความจำเป็นที่จะต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่อาจมีผลต่อความรุนแรงของโรคเหล่านี้แก่สตรีตั้งครรภ์และสามี เพื่อใช้ในการตัดสินใจวางแผนเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ต่อไปด้วย

อย่างไรก็ดี มีข้อควรระมัดระวังในการแปลผล โดยเฉพาะในกรณีที่คู่สามีภรรยามีโอกาสที่จะมีบุตรเป็นได้ทั้ง b-thalassemia/Hb E disease และ homozygous Hb E เช่นกรณีที่ฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะชนิด Hb E และอีกฝ่ายเป็นโรคชนิด b-thalassemia/Hb E disease จะมีโอกาสมีบุตรเป็นพาหะชนิด b, พาหะชนิด Hb E, โรค b-thalassemia/Hb E disease และ homozygous Hb E อย่างละ 1 ใน 4 หรือร้อยละ 25 หากทารกในครรภ์เป็น homozygous Hb E (b^{E}/b^{E}) จะให้ผลการตรวจ Hb Typing ด้วย HPLC ในลักษณะที่คล้ายคลึงกับทารกที่เป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease เนื่องจากทารกในกลุ่มนี้จะไม่สามารถสร้าง b globin chain ที่ปกติได้เลย สร้างได้แต่ b globin chain ผิดปกติชนิด b^{E} จึงไม่สามารถสร้าง Hb A (a_2b_2) ได้เลย สร้างได้แต่ Hb E ($a_2b^{E}_2$) ส่วน Hb F (a_2g_2) ยังคงสร้างได้ตามปกติ ดังแสดงในรูปที่ 12 โดยมีข้อสังเกตว่า ทารกที่เป็น Homozygous Hb E จะมีค่า Hb A_2 (Hb E) สูงกว่าทารกที่เป็นโรค b-thalassemia/Hb E disease โดยมีค่า Hb A_2 (Hb E) ประมาณ ร้อยละ 2.48 ± 0.6[12] อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่คู่สามีภรรยามีความเสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นได้ทั้ง โรค b-thalassemia/Hb E disease และ homozygous Hb E และให้ผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วย HPLC เป็นลักษณะดังกล่าว มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอเพิ่มเติมเพื่อช่วยยืนยันในการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะใดกันแน่ เนื่องจาก homozygous Hb E เป็นภาวะที่ไม่ถือว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ไม่มีอาการซีดและไม่จำเป็นต้องได้รับการเติมเลือด

ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นพาหะชนิด Hb E trait ทารกจะยังคงสามารถสร้าง b globin chain ที่ปกติได้ เนื่องจากมี b globin gene ที่ปกติอยู่ข้างหนึ่ง และในขณะเดียวกันทารกก็จะสร้าง b globin chain ที่ผิดปกติชนิด b^{E} ด้วย เมื่อตรวจวิเคราะห์ชนิดของ hemoglobin ด้วย HPLC จึงพบ Hb F (a_2g_2) เป็น Hb หลัก และตรวจพบ Hb A (a_2b_2) และ Hb A_2 หรือ Hb E ($a_2b^{E}_2$) ด้วย ดังแสดงในรูปที่ 13

กล่าวโดยสรุป ในการวิเคราะห์ผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วย Hb typing โดยอาศัย HPLC มีความจำเป็นที่ผู้วิเคราะห์ผลตรวจจะต้องมีความรู้เกี่ยวกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย องค์ประกอบของการสร้าง hemoglobin ชนิดต่างๆ และจะต้องอาศัยผลการตรวจชนิดของพาหะของคู่สามีภรรยาเพื่อนำมาประกอบการวิเคราะห์ผลด้วย ไม่เช่นนั้นอาจทำให้ผลการวิเคราะห์มีความผิดพลาดได้

เอกสารอ้างอิง

1) What is thalassemia?Oakland: Northern California Comprehensive Thalassemia Center; 2014. p. [cited 2014 Dec 5]. Available from: http://thalassemia.com/what-is-thal.aspx#gsc.tab=0.

2) Sanguansermsri T, Thanarattanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanpirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. Hemoglobin 2001;25(1).

3) Wadia MR, Phanasgaokar SP, Nadkarni AH, Surve RR, Gorakshakar AC, Colah RB, et al. Usefulness of automated chromatography for rapid fetal blood analysis for second trimester prenatal diagnosis of beta-thalassemia. Prenat Diagn 2002;22(2):153-7.

4) Wolff F, Cotton F, Gulbis B. Screening for haemoglobinopathies on cord blood: laboratory and clinical experience. J Med Screen 2012;19(3):116-22.

5) Petrou M, Modell B, Darr A, Old J, Kin E, Weatherall D. Antenatal diagnosis. How to deliver a comprehensive service in the United Kingdom. Ann N Y Acad Sci 1990;612:251-63.

6) Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet 1998;62(4):768-75.

7) Apibal S, Hongyantarachi A, Chiewsilp P, Fucharoen S. Fetal red cell staining: method evaluation. J Med Assoc Thai 1992;75 Suppl 1:243-7.

8) Fucharoen S, Winichagoon P, Wisedpanichkij R, Sae-Ngow B, Sriphanich R, Oncoung W, et al. Prenatal and postnatal diagnoses of thalassemias and hemoglobinopathies by HPLC. Clin Chem 1998;44(4):740-8.

9) Rao VB, Natrajan PG, Lulla CP, Bandodkar SB. Rapid mid-trimester prenatal diagnosis of beta-thalassaemia and other haemoglobinopathies using a non-radioactive anion exchange HPLC technique--an Indian experience. Prenat Diagn 1997;17(8):725-31.

10) Rouyer-Fessard P, Beuzard Y, Vidaud M, John P, Mibashan RS. Prenatal diagnosis of beta thalassaemia by reverse phase HPLC. Prenat Diagn 1987;7(3):171-8.

11) Rouyer-Fessard P, Plassa F, Blouquit Y, Vidaud M, Varnavides L, Mibashan RS, et al. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies by ion exchange HPLC of haemoglobins. Prenat Diagn 1989;9(1):19-26.

12) Sirichotiyakul S, Saetung R, Sanguansermsri T. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia/Hb E by hemoglobin typing compared to DNA analysis. Hemoglobin 2009;33(1):17-23.

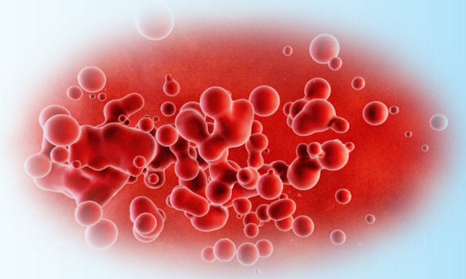
13) Charoenkwan P, Teerachaimahit P, Sanguansermsri T. The correlation of alpha-globin gene mutations and the XmnI polymorphism with clinical severity of Hb E/beta-thalassemia. Hemoglobin 2014;38(5):335-8.

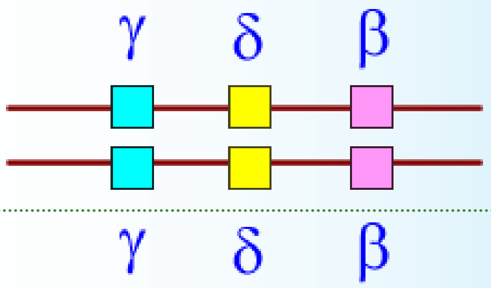
14) Nuntakarn L, Fucharoen S, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Jetsrisuparb A, Wiangnon S. Molecular, hematological and clinical aspects of thalassemia major and thalassemia intermedia associated with Hb E-beta-thalassemia in Northeast Thailand. Blood Cells Mol Dis 2009;42(1):32-5.

บทที่ 12

เซลล์ต้นกำเนิดการรักษาที่ท้าทาย

Stem cells: challenging fetal treatment





ร.ศ. พ.ญ. สุพัตรา ศิริโชติยะกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- บทนำ 195
- Stem cells หรือ เซลล์ต้นกำเนิดคืออะไร ? 195
- Stem cell classification 195
- ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด 196
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด 197
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 197
- เอกสารอ้างอิง 201

บทนำ

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่สร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติไป ทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้น แตกง่าย ผู้ป่วยจึงมีภาวะซีดเรื้อรัง อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ตับม้ามโต ตัวเหลือง ตาเหลือง โดยทั่วไปการรักษาเป็นแบบประคับประคอง คือการได้รับเลือดตลอดชีวิต ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดตามมา เช่น การติดเชื้อจากการรับเลือด ภาวะธาตุเหล็กเกิน การรักษาโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดทำได้โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือที่ส่วนใหญ่เรียกกันว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplant) เนื่องจากใช้ไขกระดูกของผู้อื่นเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ไขกระดูกของพี่น้องของผู้ป่วยถ้าเป็นไปได้ เนื่องจากมีโอกาสที่จะมีชนิดของเนื้อเยื่อ HLA (human leukocyte antigens) ตรงกันได้ร้อยละ 25 หากมาจากพ่อแม่คนเดียวกัน หากไม่สามารถหาพี่น้องหรือญาติที่มีเนื้อเยื่อ HLA ที่เข้ากันได้จึงใช้ไขกระดูกจากผู้บริจาคที่ไม่ได้เป็นญาติพี่น้องกัน ในปัจจุบันการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดอาจมีที่มาจากแหล่งอื่นๆ ได้ เช่น จากกระแสเลือดผู้บริจาค (peripheral blood) หรือจากเลือดสายสะดือทารก (umbilical cord blood) ข้อจำกัดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียคือ มีโอกาสในการพบผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของชนิดเนื้อเยื่อ HLA (human leukocyte antigens) น้อยมาก นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการปลูกถ่ายจากการทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเดิมในไขกระดูกของผู้ป่วย (myeloablative therapy) หรือการเกิด graft versus host disease (GVHD) เป็นต้น ทำให้มีผู้ศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาวิธีการใหม่เพื่อนำมารักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย หนึ่งในวิธีการรักษาที่มีความเป็นไปได้คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้แก่ทารกในครรภ์ (in utero hematopoietic stem cell transplantation) ซึ่งถือเป็นความหวังใหม่ของผู้ป่วยหรือคู่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียที่ไม่ต้องการยุติการตั้งครรภ์

Stem cells หรือ เซลล์ต้นกำเนิด คืออะไร ?

Stem cell หรือ เซลล์ต้นกำเนิด คือเซลล์ที่ยังไม่พัฒนาไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เฉพาะ และมีความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์อื่นๆ ได้หลายชนิด โดยเซลล์ต้นกำเนิดต้องมีคุณสมบัติที่สำคัญ 2 ประการ คือ มีความสามารถในการแบ่งตัวเองได้ไม่จำกัดโดยเซลล์ใหม่ที่ได้ยังเหมือนเซลล์เดิม (self renewal) และมีความสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นๆ ได้เมื่อได้รับการกระตุ้นหรืออยู่ในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม (differentiation)

Stem cell classification

การแบ่งกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิด อาจแบ่งได้หลายวิธี เช่น แบ่งตามความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ หรือ แบ่งตามแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิด

การแบ่งกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิด ตามความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ (cell potency) แบ่งได้ดังนี้

1. Totipotent cell หมายถึง เซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถในการเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์ชนิดใดๆ ก็ได้ จนสามารถพัฒนาเป็นอวัยวะต่างๆ ได้ ตัวอย่างเช่น ตัวอ่อนระยะ zygote
2. Pluripotent cell หมายถึง เซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถในการเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ได้ แต่มีขีดจำกัดกว่า totipotent cells โดย

สามารถเจริญไปเป็นเซลล์ในชั้น germ layer ได้ทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ endoderm, mesoderm และ ectoderm แต่ไม่สามารถเจริญพัฒนาไปจนเป็นอวัยวะได้ ตัวอย่างเช่น เซลล์ในระยะ blastocyst หรือที่เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า embryonic stem cell

3. Multipotent cell หมายถึง เซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถในการเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ได้เพียงบางชนิด มีศักยภาพในการแบ่งตัวได้น้อยกว่า pluripotent cell ตัวอย่างเช่น hematopoietic stem cell ที่สามารถเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้หลายชนิด เช่น lymphocyte, monocyte, neutrophil แต่ไม่สามารถเจริญไปเป็นเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่เม็ดเลือดได้
4. Unipotent cell หมายถึง เซลล์ที่สามารถเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์ได้จำเพาะชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียว เช่น precursor cell

การแบ่งกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิด ตามแหล่งที่มาตามลำดับพัฒนาการของชีวิต[1]

1. เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells; ESCs)

เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีแหล่งที่มาจาก inner cell mass ของตัวอ่อนระยะ blastocyst มีคุณสมบัติเป็น pluripotent stem cell โดยจะมีศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ต่างๆ ได้ทุกชนิด เช่น เซลล์ประสาท เซลล์เม็ดเลือด เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ เซลล์ตับอ่อน เป็นต้น ข้อดีคือมีคุณสมบัติในการแบ่งตัวได้รวดเร็ว ซึ่งถือเป็นจุดเด่นของเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน แต่ก็อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการไม่สามารถควบคุมพัฒนาการและการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดส่งผลให้เกิดเนื้องอกตามมาได้ นอกจากนี้ข้อจำกัดที่สำคัญของการนำเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนมาใช้ในการวิจัยหรือการรักษาคือ ปัญหาด้านจริยธรรมที่ยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่มาก

2. เซลล์ต้นกำเนิดทารก (fetal stem cells)

เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีแหล่งที่มาจากทารกในครรภ์ เช่น ตับทารก (fetal liver) หรือเลือดสายสะดือทารก (umbilical cord blood) มีคุณสมบัติเป็น multipotent stem cell โดยจะมีศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ต่างๆ ได้จำกัดมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน เช่น เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) จะสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดได้ การใช้เซลล์ต้นกำเนิดทารกบางชนิด เช่น ตับทารกในการวิจัยหรือการรักษาก็ยังมีปัญหาด้านจริยธรรมเช่นเดียวกับการใช้เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน

3. เซลล์ต้นกำเนิดผู้ใหญ่ (adult stem cells; ASCs)

เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีแหล่งที่มาจากอวัยวะต่างๆ ในร่างกายผู้ใหญ่ เช่น ไขกระดูก (bone marrow) กระแสเลือด (peripheral bood) สมอง กล้ามเนื้อ ฟัน หัวใจ ผิวหนัง เป็นต้น มีคุณสมบัติเป็น multipotent stem cell โดยจะมีศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ต่างๆ ได้จำกัดมากกว่าเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน นอกจากนี้คุณสมบัติในการเจริญเติบโตและแบ่งตัวยังน้อยกว่าเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน แต่มีข้อดีคือไม่มีปัญหาทางจริยธรรม

ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Type of stem cell transplantation)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อรักษาโรคสามารถแบ่งชนิดตามแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดได้ดังนี้[2]

1. *Autologous transplantation* หมายถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง ตัวอย่างเช่น การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกผู้ป่วยไว้ก่อนรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแล้วนำกลับมาปลูกถ่ายในภายหลังเพื่อให้สามารถกลับมาสร้างเม็ดเลือดได้ตามปกติ หรือการเก็บ cord blood stem cell ของทารกแรกเกิดแช่แข็งไว้ แล้วนำมาใช้ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อรักษาโรคให้กับตนเองในภายหลัง กรณีเช่นนี้ไม่สามารถใช้ได้กับกลุ่มโรคพันธุกรรม เนื่องจากในเซลล์ต้นกำเนิดที่เก็บไว้ก็มีพันธุกรรมที่ก่อโรคนั้นๆ อยู่เช่นกัน
2. *Allogeneic transplantation* หมายถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของบุคคลอื่น โดยคัดเลือกผู้บริจาค (donor) ที่มีชนิดของเนื้อเยื่อ HLA ตรงกันกับของผู้ป่วย

3. *Syngeneic transplantation* หมายถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของแฝดเหมือนที่มาจากไข่ใบเดียวกัน (identical twin) กรณีเช่นนี้ไม่สามารถใช้ได้กับกลุ่มโรคพันธุกรรม เนื่องจากในแฝดเหมือนก็มีพันธุกรรมที่ก่อโรคนั้นๆ อยู่เช่นเดียวกับตัวผู้ป่วย

ในกรณีของโรคธาลัสซีเมีย เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน จึงไม่สามารถใช้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ autologous transplantation หรือ syngeneic transplantation ได้ จำเป็นต้องใช้การปลูกถ่ายแบบ allogenic transplantation โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากบุคคลอื่นเท่านั้น

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดจากโรค สามารถทำได้โดยใช้วิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell, HSC) ซึ่งเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ปลูกถ่ายเข้าไปใหม่เป็น multipotent cell จะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ที่มีลักษณะปกติขึ้นมาแทน

ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อรักษาโรคธาลัสซีเมีย ผู้บริจาคจะต้องมีชนิดเนื้อเยื่อ HLA ตรงกันกับผู้ป่วย เพื่อเพิ่มโอกาสให้การปลูกถ่ายสำเร็จได้สูงขึ้นและลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการไม่ยอมรับเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่าย (graft versus host disease; GVHD) ให้น้อยที่สุด โดยจะตรวจชนิดของเนื้อเยื่อ HLA ให้ตรงกัน 6 ตำแหน่งหลัก คือ HLA class I (HLA-A, HLA-B) และ HLA class II (HLA-DR) โดยหากเป็นเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้องของผู้ป่วย จะเรียกว่า HLA- matched related (siblings) HSCT ซึ่งมีโอกาสในการได้ผู้บริจาคจากพี่น้องที่มี HLA ตรงกันอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นอยู่กับจำนวนพี่น้องของผู้ป่วย แต่หากเป็นเซลล์ต้นกำเนิดจากบุคคลอื่นที่ไม่ใช่พี่น้อง จะเรียกว่า HLA-matched unrelated HSCT อย่างไรก็ตามการหาผู้บริจาคจากบุคคลอื่นที่ไม่ใช่พี่น้องที่มีความเข้ากันได้ของชนิดเนื้อเยื่อ HLA มีโอกาสพบเพียง 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 50,000 ของจำนวนผู้บริจาคทั้งหมด และยังมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า HLA-matched related HSCT เนื่องจากมีโอกาสเกิดความไม่เข้ากันของเนื้อเยื่อชนิดอื่นๆ ได้มากกว่า (minor non-HLA histocompatibility antigens) จากการศึกษาพบว่าการไม่ยอมรับเซลล์ต้นกำเนิดที่ปลูกถ่าย (graft rejection) มักเกิดจาก HLA class I ในขณะที่ GVHD มักเกิดจาก HLA class II มากกว่า[3]

การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด สามารถแบ่งออกได้เป็น

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยผู้ใหญ่ (pediatric/adult HSCT)

เป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดจากโรคที่เป็นที่รู้จักกันอย่างดีในปัจจุบัน โดยมักรู้จักกันทั่วไปว่า การปลูกถ่ายไขกระดูก เนื่องจากแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่นำมาจากไขกระดูก แต่ในปัจจุบันการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนอกจากจะนิยมใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่มาจากไขกระดูกแล้ว ยังอาจใช้เซลล์ต้นกำเนิดได้จากแหล่งอื่นๆ เช่น peripheral blood และ cord blood เป็นต้น

- Bone marrow (BM) เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ถูกนำมาใช้ปลูกถ่ายโดยทั่วไปตั้งแต่ปี ค.ศ. 1982 จึงเรียกการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิดนี้ว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยมีวิธีการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดไขกระดูกจากกระดูกสะโพก (posterior iliac crest) ของผู้บริจาคซึ่งมักมีปริมาณเพียงพอกับการปลูกถ่าย แต่มีข้อจำกัดคือวิธีการเก็บค่อนข้างยุ่งยากต้องทำในห้องปราศจากเชื้อและให้การระงับความเจ็บปวดที่เหมาะสม
- Peripheral blood (PB) เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดค่อนข้างน้อย แต่ก็สามารถกระตุ้นด้วยการให้ hematopoietic growth factors เช่น granulocyte stimulating factor (G-CSF) ประมาณ 3 - 7 วันเพื่อให้ปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเคลื่อนย้าย

(mobilization) จากไขกระดูกเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น การสกัดเซลล์ต้นกำเนิด (leukopheresis) ทำได้โดยการเจาะดูดเลือดของผู้บริจาคทางเส้นเลือดดำและผ่านเข้าเครื่องสกัดเม็ดเลือด (apheresis machine) ซึ่งโดยวิธีการมีความยุ่งยากและความเจ็บปวดน้อยกว่าการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก แต่มีข้อด้อยคือมีโอกาสเกิด GVHD ได้รุนแรงกว่าเนื่องจากมีปริมาณ T cell สูงกว่าแหล่งอื่น

- **Umbilical cord blood (UCB)** เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดน้อยที่สุดแต่พบว่าสามารถนำมาปลูกถ่ายได้สำเร็จได้ทั้งใน allogenic related HSCT และ allogenic unrelated HSCT ข้อดีของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดสายสะดือทารกคือการมีปริมาณ T cell น้อยทำให้มีอุบัติการณ์การเกิด GVHD ต่ำและมีความรุนแรงน้อยกว่า จึงสามารถนำมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยได้แม้ในรายที่มีความแตกต่างของชนิดเนื้อเยื่อ HLA 1 - 2 ตำแหน่ง อย่างไรก็ตามเนื่องจากปริมาณของเซลล์ต้นกำเนิดค่อนข้างน้อยจึงมีข้อจำกัดในการปลูกถ่ายได้เฉพาะในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีขนาดตัวเล็ก นอกจากนี้ยังพบว่าโอกาสเกิด graft failure สูงกว่าและการมี engraftment ค่อนข้างช้ากว่าเมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูก วิธีการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดสายสะดือทารกนั้นค่อนข้างสะดวก มีความยุ่งยากซับซ้อนน้อยกว่าแหล่งอื่น ใช้เวลาไม่นาน ไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือความเจ็บปวดต่อมารดาและทารก และมีอัตราการติดเชื้อไวรัสเช่น cytomegalovirus (CMV) ต่ำกว่าเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกหรือกระแสเลือดของผู้ใหญ่[4]

ในประเทศไทยมีรายงานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือทารกจาก related donor ที่เป็นน้องของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียสำเร็จเป็นครั้งแรกที่โรงพยาบาลศิริราชเมื่อปี ค.ศ. 1995[5] สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือทารกจาก unrelated donor ในโรคธาลัสซีเมียได้สำเร็จมีรายงานเป็นครั้งแรกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในปี ค.ศ. 2003[6] โดยใช้เลือดสายสะดือทารกจากธนาคารเลือดจากรกของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย (National Cord Blood Bank) ซึ่งเริ่มดำเนินการเก็บเลือดสายสะดือทารกจากผู้บริจาคนำมาแช่แข็งไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือทารกยังมีไม่มากนัก เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนผู้บริจาคเลือดสายสะดือทารกที่ยังมีไม่มากพอ จึงมีความพยายามนำการตรวจวินิจฉัยตัวอ่อนก่อนการฝังตัว (preimplantation genetic diagnosis; PGD) ร่วมกับการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology; ART) เช่นการทำเด็กหลอดแก้ว (in vitro fertilization; IVF) มาช่วยคัดเลือกตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรคก่อนที่จะย้ายตัวอ่อนเข้าสู่โพรงมดลูก[7] โดยวิธีการนี้นอกจากจะได้ทารกที่ไม่เป็นโรคแล้ว ยังอาจทำการคัดเลือกตัวอ่อนเฉพาะที่มี HLA ตรงกันกับลูกคนก่อนซึ่งเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง และวางแผนเก็บเลือดสายสะดือทารกเพื่อนำมาปลูกถ่ายให้ลูกคนก่อนหายขาดจากโรคได้[8] แต่อย่างไรก็ตามปัญหาที่สำคัญที่สุดของการใช้เทคโนโลยีเหล่านี้เพื่อคัดเลือกตัวอ่อนเฉพาะที่ต้องการ (designer babies) คือ ปัญหาทางจริยธรรม ซึ่งยังมีข้อโต้แย้งอยู่มากทั้งในแง่ของการวิจัยและการนำมาใช้ในทางคลินิก

Umbilical cord blood banking

เนื่องจากโอกาสในการพบผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของชนิดเนื้อเยื่อ HLA มีเพียง 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 50,000 ของจำนวนผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทั้งหมด และประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยไม่สามารถหาเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความเข้ากันได้ ดังนั้นการจัดเก็บเลือดจากสายสะดือทารกจากผู้บริจาคนำมาจัดตั้งเป็นธนาคารเลือดจากสายสะดือทารกสาธารณะ (public umbilical cord blood banking) จึงเพิ่มโอกาสในการพบเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความเข้ากันได้ของชนิดเนื้อเยื่อ HLA ได้มากขึ้น เมื่อต้องการใช้เลือดสายสะดือทารกบริจาคก็สามารถนำมาใช้ได้เลย ไม่ต้องรอตามตัวผู้บริจาคมาเพื่อเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกหรือกระแสเลือด ในกรณีสตรีตั้งครรภ์ครั้งแรกหรือไม่เคยมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียมาก่อน แต่ในครอบครัวมีความเสี่ยงต่อการมีการเกิดทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง หรือมีความต้องการเก็บเลือดสายสะดือทารกไว้ใช้ในอนาคตหากเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

เช่น leukemia สามารถทำได้โดยการจัดเก็บของบริษัทเอกชน (private umbilical cord blood banking) อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายในการจัดเก็บยังค่อนข้างสูง และโอกาสที่ทารกที่เป็นเจ้าของเลือดสายสะดือจะได้ใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่จัดเก็บไว้เพื่อรักษาโรคทางระบบโลหิตวิทยาก่อนอายุ 20 ปี มีน้อยมากเพียงประมาณ 1 ใน 20,000 ถึง 37 ใน 100,000 ทั้งนี้ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ในประเทศอังกฤษได้ให้การสนับสนุนการบริจาคเลือดสายสะดือทารก (non-directed donations) เพื่อจัดตั้งธนาคารเลือดสายสะดือทารกระดับชาติ และแนะนำให้มีการสนับสนุนและจัดหาทุนเพื่อใช้ในการดำเนินงานของธนาคารเลือดสายสะดือทารกสาธารณะ นอกจากนี้ยังสนับสนุนการจัดเก็บเลือดสายสะดือทารกในครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูง (directed donations in at-risk families) และมีโอกาสสูงที่จะได้ใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ทำการจัดเก็บไว้ แต่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการเก็บเลือดสายสะดือทารกในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่ำ (directed donations in low-risk families) หรือเก็บเลือดสายสะดือทารกไว้ใช้รักษาตนเองในอนาคต[9]

2. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้แก่ทารกในครรภ์ (In utero HSCT)

ในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีความก้าวหน้าไปมาก ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ว่าเป็นโรคหรือไม่ จึงเริ่มมีการศึกษาวิจัยใหม่ๆ เพื่อค้นคว้าหาวิธีการรักษาตั้งแต่ทารกยังอยู่ในครรภ์ การรักษาทารกในครรภ์ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อรักษาโรคทางพันธุกรรมกำลังมีการศึกษาค้นคว้าวิจัยเพื่อหาความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ในทางคลินิก จากหลักการของพัฒนาการของทารกในครรภ์ที่มีการสร้างระบบภูมิคุ้มกันยังไม่สมบูรณ์ จึงมีช่วงระยะเวลาที่ทารกยังไม่มีความสามารถในการจำแนกเซลล์ของตนเอง (self) จากเซลล์แปลกปลอม (non-self) จึงไม่มีความจำเป็นต้องใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของชนิดเนื้อเยื่อ HLA นอกจากนี้สภาวะแวดล้อม (niches) ของทารกในครรภ์ยังมีความเหมาะสมต่อการยอมรับเซลล์ต้นกำเนิด โดยไม่จำเป็นต้องทำการทำลายเซลล์เดิม (immuno-ablative therapy) เหมือนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในเด็กหรือผู้ใหญ่[10] และหากมีความจำเป็นต้องทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดซ้ำภายหลังคลอด ก็ยังอาจทำได้โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคคนเดิมเนื่องจากร่างกายทารกที่เคยได้รับเซลล์ต้นกำเนิดนั้นมาแล้วตั้งแต่อยู่ในครรภ์จะไม่เกิดปฏิกิริยาต่อต้านทางภูมิคุ้มกัน (immune tolerance) และไม่ปฏิเสธการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนั้น นอกจากนี้การรักษาทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์อาจช่วยป้องกันการเกิดพยาธิสภาพถาวรได้ในบางโรค หรือช่วยในการรักษาโรคที่ทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ภายหลังคลอดเช่น homozygous a-thal 1 disease (Hb Bart's hydrops fetalis)

ตารางที่ 1 บางตัวอย่างของโรคทางพันธุกรรม ที่อาจรักษาในครรภ์ได้ด้วยเซลล์ต้นกำเนิด[11]

- Hemoglobinopathies
  - Sickle cell anemia
  - Severe thalassemia
  - Hemophilia
- Immunodeficiency diseases
  - Severe combined immunodeficiency syndrome (SCID)
  - Chronic granulomatous disease
  - Agammaglobulinemia
  - Chediak-Higashi syndrome
  - Wiskott-Aldrich syndrome
- Inborn errors of metabolism
  - Mucopolysaccharidoses
  - Krabbe's disease
  - Adrenal leukodystrophy
  - Metachromatic leukodystrophy
  - Niemann-Pick
  - Gaucher's disease
- Neuromuscular disorders
  - Duchenne's muscular dystrophy
  - Becker's muscular dystrophy

ในปัจจุบันมีการทดลองรักษาทารกในครรภ์ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดทั้งในสัตว์และมนุษย์ พบว่าโรคที่มีโอกาสรักษาได้ด้วยวิธีนี้มีดังแสดงในตารางที่ 1[11]

จะเห็นได้ว่าหนึ่งในโรคที่มีโอกาสรักษาได้ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดทารกในครรภ์คือโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งในทางทฤษฎีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้แก่ทารกในครรภ์มีข้อดีกว่าการปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่คือ เนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่มีชนิดเนื้อเยื่อ HLA ตรงกัน จึงสามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งที่หลากหลาย เช่น cord blood stem cells หรือ adult stem cells จากพ่อแม่พี่น้องที่ไม่เป็นโรคของผู้ป่วยได้ สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดซ้ำภายหลังคลอดจากผู้บริจาคคนเดิมได้ โดยระยะของพัฒนาการในทารกที่ถือว่าเป็น critical window of opportunity ของระบบภูมิคุ้มกันนั้นอาจอยู่ช่วงอายุครรภ์ 12 - 14 สัปดาห์[12] ดังนั้นหากทารกได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยการเจาะชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling; CVS) ในช่วงอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ และได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในระยะดังกล่าวสำเร็จ ก็จะทำให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดที่ปกติก่อนทารกคลอด นอกจากนี้ยังไม่ต้องแยกผู้ป่วยให้อยู่ในภาวะปราศจากเชื้อเหมือนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ใหญ่ เนื่องจากทารกอาศัยอยู่ในครรภ์มารดาที่มีสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมอยู่แล้ว

ในทางทฤษฎีแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells; HSCs) ที่ดีที่สุดคือ fetal HSCs เช่น fetal liver เนื่องจากเป็นแหล่งที่อุดมไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และมีจำนวน mature T cell น้อย (ก่อนอายุครรภ์ 14 สัปดาห์) ทำให้ลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด GVHD ชนิดรุนแรง และหลีกเลี่ยงความจำเป็นในขั้นตอนการลดปริมาณ T cell (T cell depletion) ซึ่งมีผลต่อความสำเร็จของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ข้อดีของ fetal HSCs อีกข้อหนึ่งคือศักยภาพในการเจริญเติบโตและพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดที่ดีกว่า adult HSCs[10] อย่างไรก็ตามการใช้ fetal-derived HSCs มีข้อจำกัดในแง่ของจริยธรรมซึ่งยังมีข้อถกเถียงกันอยู่มากในการนำมาใช้ และเทคนิคการเก็บที่มีโอกาสปนเปื้อนเชื้อโรคได้สูงจากการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากทารกภายหลังแท้ง[13]

การใช้แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือทารก (cord blood HSCs) เป็นที่ยอมรับได้มากกว่าในแง่ของจริยธรรม และใช้วิธีการปราศจากเชื้อในการจัดเก็บจึงลดโอกาสการติดเชื้อหลังการปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือทารกมีปริมาณค่อนข้างจำกัด และเก็บได้เพียงครั้งเดียว ดังนั้นหากผู้บริจาคไม่ใช่บุคคลในครอบครัว การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกซ้ำภายหลังทารกคลอดอาจเป็นไปได้ยาก นั่นคือไม่ได้รับประโยชน์จากการชักนำให้มีภาวะ immune tolerance

ในปัจจุบันการใช้ adult HSCs เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ใช้ได้จริงที่สุดในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในทารกในครรภ์ โดยถือว่าเป็นที่ยอมรับในทางจริยธรรม ปราศจากเชื้อ และสามารถสร้างเซลล์ต้นกำเนิดขึ้นมาใหม่ได้อีก ดังนั้นการชักนำให้เกิด immune tolerance ต่อ donor antigen เพื่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกซ้ำภายหลังทารกคลอดจากผู้บริจาคคนเดิมสามารถทำได้สำเร็จ อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดของการใช้ adult HSCs อยู่บ้างนั่นคือ การมี mature T cells ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิด GVHD ได้ ซึ่งอาจต้องใช้เทคนิคพิเศษในการลดปริมาณ T cell ในระดับที่เสี่ยงต่อการเกิด GVHD น้อยที่สุดแต่ยังสามารถปลูกถ่ายได้สำเร็จ

จากรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิกในมนุษย์พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในทารกในครรภ์สำเร็จเป็นรายแรกของโรคคือรายงานของ Touraine และคณะในปี ค.ศ. 1992[14] โดยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจาก fetal liver ผ่านทางสายสะดือทารกที่เป็นโรค bare lymphocyte syndrome และ SCID ในปี ค.ศ. 1996 Flake และคณะรายงานความสำเร็จของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกของพ่อที่ไม่เป็นโรคให้แก่ทารกที่เป็นโรค X-linked SCID ผ่านทาง ultrasound-guided intraperitoneal injection จำนวน 3 ครั้งที่อายุครรภ์ 16, 17.5 และ 18.5 สัปดาห์[15] สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียนั้นได้มีความพยายามในการรักษาแต่พบว่ายังไม่ประสบความสำเร็จ ซึ่งผู้วิจัยได้รายงานว่าส่วนใหญ่เกิดจากการปลูกถ่ายในอายุครรภ์ที่ช้าเกินไป แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไม่เหมาะสม หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการปลูกถ่าย[16] และอาจอธิบายได้

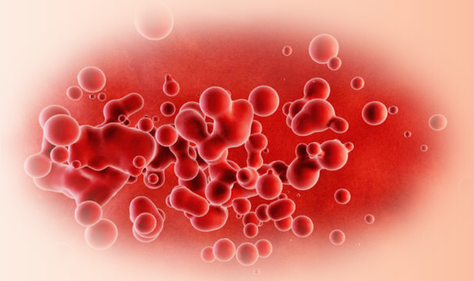
จากการที่เซลล์ต้นกำเนิดที่ถูกปลูกถ่ายต้องแข่งขันกับเซลล์ต้นกำเนิดเดิมของทารกที่มีศักยภาพในการเจริญเติบโตดีกว่า อย่างไรก็ตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้แก่ทารกในครรภ์ถือว่าเป็นความหวังใหม่ในการรักษาโรคธาลัสซีเมียในอนาคตที่ต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมอีกมากทั้งในแง่ของความปลอดภัย ประสิทธิภาพในการรักษา รวมไปถึงประเด็นด้านจริยธรรม

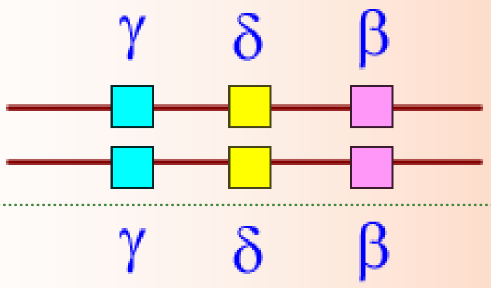
เอกสารอ้างอิง

1) Ho AD, Wagner W. Clinical potentials of stem cells: hype or hope? In: Ho AD, Hoffman R, Zanjani ED, editors. Stem cell transplantation. Biology, processing, and therapy. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. p. 3-26.
2) Fisher VL, Abramovitz LZ. A brief overview of hematopoietic stem-cell transplantation. In: Kline RM, editor. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation. New York: Informa healtcare; 2006. p. 601-24.
3) Agrawal S. Stem cell transplantation in thalassmia. Int J Hum Genet 2003;3(4):205-8.
4) Grewal SS, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation. In: Kline RM, editor. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation.New York: Informa healtcare; 2006. p. 161-87.
5) Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, Tanphaichitr VS, Chandanayingyong D, Schreiner T, et al. Brief report: transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. N Engl J Med 1995;332(6):367-9.
6) Vanichsetakul P, Wacharaprechanont T, Sucharitchan P, Seksarn P, Charoen R. Successful cord blood transplantation in thalassemia major patient at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Chula Med J 2003;47(7):411-8.
7) Piyamongkol W, Vutyavanich T, Piyamongkol S, Wells D, Kunaviktikul C, Tongsong T, et al. A successful strategy for Preimplantation Genetic Diagnosis of beta-thalassemia and simultaneous detection of Down's syndrome using multiplex fluorescent PCR. J Med Assoc Thai 2006;89(7):918-27.
8) Kahraman S, Karlikaya G, Sertyel S, Karadayi H, Findikli N. Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. Reprod Biomed Online 2004;9(5):529-32.
9) Scientific advisory committee opinion paper 2, revised June 2006: umbilical cord blood banking. Royal college of obstetricians and gynaecologists. 2006.
10) Flake AW, Zanjani ED. Cellular therapy. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24(1):159-77.
11) Yaron Y, Flake AW, Johnson MP, Evans MI. Fetal stem cell and gene therapy. In: Kurajak A, Chervenak FA, editors. Textbook of perinatal medicine. 2nd ed. London: Informa healthcare; 2006. p. 1155-65.
12) Blackman M, Kappler J, Marrack P. The role of the T cell receptor in positive and negative selection of developing T cells. Science 1990;248(4961):1335-41.
13) Rice HE, Hedrick MH, Flake AW, Donegan E, Harrison MR. Bacterial and fungal contamination of human fetal liver collected transvaginally for hematopoietic stem cell transplantation. Fetal Diagn Ther 1993;8(2):74-8.
14) Touraine JL. Rationale and results of in utero transplants of stem cells in humans. Bone Marrow Transplant 1992;10 Suppl 1:121-6.
15) Flake AW, Roncarolo MG, Puck JM, Almeida-Porada G, Evans MI, Johnson MP, et al. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. N Engl J Med 1996;335(24):1806-10.
16) Flake AW. The fetus with a hematopoietic stem cell defect. In: Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W, editors. The unborn patient: the art and science of fetal therapy. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Suanders; 2001. p. 591-604.

บทที่ 13

โครงการป้องกันและควบคุม
โรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย





รศ. น.พ.ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ความสำคัญของโรคธาลัสซีเมียต่อการสาธารณสุขของประเทศไทย........205
- นโยบายในการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย 205
- โครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่ม 212
  หญิงตั้งครรภ์ของจังหวัดเชียงใหม่
  1. ด้านผู้รับบริการ.. 213
  2. ด้านผู้ให้บริการ 215
  3. การให้บริการ 215
  4. ด้านการจัดเก็บข้อมูลให้เป็นระบบ.. 218
  5. ระบบเครือข่ายและการส่งต่อ 218
  6. นโยบายและแนวทางปฏิบัติในการใช้สิทธิโครงการ............................ 219
     หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 30 บาท
  7. นโยบายในการตรวจกรองหาผู้เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย............. 219
- ข้อสังเกตจากการติดตามผลการดำเนินงาน... 219
- เอกสารอ้างอิง...223

ความสำคัญของโรคธาลัสซีเมียต่อการสาธารณสุขของประเทศไทย

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่สำคัญมากที่สุดโรคหนึ่งของประเทศไทย ด้วยอุบัติการณ์ที่พบอยู่เป็นจำนวนมาก ทำให้กระบวนการดูแลรักษาซึ่งใช้ค่าใช้จ่ายที่สูงทำได้ไม่ดีที่สุดเพราะมีข้อจำกัดด้านงบประมาณ ด้วยเหตุผลของการที่มีจำนวนผู้ป่วยมากและเป็นโรคที่ในประเทศไทยเองมีผู้เชี่ยวชาญด้านนี้อยู่เป็นจำนวนมากและมีองค์ความรู้ที่มากพอ จึงเป็นเหตุผลในการที่จะดำเนินงานด้านการควบคุมและป้องกันโรคอย่างครบวงจร โดยใช้หลักการว่าจะให้การดูแลและรักษาผู้ป่วยให้ดีที่สุด และในขณะเดียวกันต้องมีกลไกในการควบคุมและป้องกันการเกิดโรคในรายใหม่ให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีด้วย ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของคนที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียสูงถึงร้อยละ 30-40 โดยแบ่งเป็นชนิดหลักๆดังนี้[1]

- พาหะของยีนชนิด a-thalassemia ร้อยละ 20-30
- พาหะของยีนชนิด b-thalassemia ร้อยละ 3-9
- พาหะของยีนชนิด Hb E-thalassemia ร้อยละ 10-50

ทำให้มีคู่สมรสเสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียได้สูง โดยมีการประมาณการไว้จากความชุกของยีนดังกล่าวว่า ในทารกที่คลอดใหม่ทุกๆ 1 ล้านคนในประเทศไทย จะมีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรายใหม่ 5,125 คน โดยแยกเป็น[2]

- Homozygous b-thalassemia 625 คน
- Hb Bart's hydrops fetalis 1,250 คน
- b-thalassemia /Hb E 3,250 คน

ผู้เป็นโรคจะต้องได้รับการดูแลรักษาเพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น อันประกอบด้วย การให้เลือดเนื่องจากภาวะซีด การให้ยาขับเหล็กเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่เกิดตามมาไม่ว่าจะเป็นแผลเรื้อรัง โรคจากการทำงานที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ โรคทางต่อมไร้ท่อ เป็นต้น คิดเป็นเงินเฉลี่ยประมาณ 10,000 บาทต่อคนต่อเดือน[3] ดังนั้นการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในระดับนโยบายระดับชาติจึงจำเป็นสำหรับประเทศไทย

นโยบายในการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย

กระทรวงสาธารณสุขกำหนดนโยบาย (national policy) ในการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียไว้ในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมฉบับที่ 7 (2535-2539) และเริ่มต้นดำเนินงานตั้งแต่ปี 2537 ใช้เวลาดำเนินการ 20 ปี โดยมีเป้าหมายของแต่ละช่วงดังนี้

- **เมื่อสิ้นสุดแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมฉบับที่** 8 (2540-2544) อัตราทารกเกิดใหม่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงลดลงร้อยละ 10
- **เมื่อสิ้นสุดแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมฉบับที่** 9 (2545-2549) อัตราทารกเกิดใหม่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงลดลงร้อยละ 20
- **เมื่อสิ้นสุดแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมฉบับที่** 10 (2550-2554) อัตราทารกเกิดใหม่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงลดลงร้อยละ 50

กระทรวงสาธารณสุขโดยรัฐบาลไทยได้ประกาศเป็นนโยบายตั้งแต่วันที่ 9 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 ถือว่าเป็นสิทธิขั้นพื้นฐานของประชาชน ตามเจตนารมณ์ของรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พุทธศักราช 2540 มาตรา 52 โดยมีนโยบายการส่งเสริม ป้องกัน และควบคุมโรคธาลัสซีเมีย[4] ดังนี้

1. หญิงตั้งครรภ์ทุกคนได้รับการให้การปรึกษาทางพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมีย

2. หญิงมีครรภ์ได้รับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียโดยความสมัครใจและหากพบผลเลือดผิดปกติให้ตามสามีเพื่อตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียทุกราย
3. หญิงมีครรภ์และสามีที่ผลการตรวจคัดกรองผิดปกติทุกราย ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นคู่สมรสเสี่ยงที่มีโอกาสมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง
4. หญิงมีครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นคู่สมรสเสี่ยงได้รับการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอดทุกราย
5. ให้สถานบริการสาธารณสุขทุกระดับทุกแห่ง จัดระบบบริการส่งเสริม ป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียอย่างมีคุณภาพและได้มาตรฐาน หากการบริการใดที่เกินขีดความสามารถให้ส่งต่อผู้รับบริการไปยังเครือข่ายบริการที่ได้ระบุไว้
6. นักเรียน หญิงวัยเจริญพันธุ์ คู่สมรส จะได้รับความรู้เรื่อง "ธาลัสซีเมีย" อย่างทั่วถึง

นอกจากนี้ทางกระทรวงสาธารณสุขโดยความร่วมมือกับหลายภาคส่วนโดยเฉพาะนักวิชาการหลายแขนงจากหลายๆสถาบัน ได้ร่วมกันทำแผนงานธาลัสซีเมียแห่งชาติ 2550-2554[5] *ตามแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมฉบับที่ 10 (2550-2554) ซึ่งมีทั้งหมด 5 ยุทธศาสตร์ได้แก่*

- **ยุทธศาสตร์ที่ 1** พัฒนาระบบป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียให้ได้มาตรฐาน มีคุณภาพ โดยมีกรมอนามัยเป็นเจ้าภาพหลัก ประกอบด้วย 5 โครงการ
- **ยุทธศาสตร์ที่ 2** พัฒนาระบบการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียให้ได้มาตรฐาน มีคุณภาพ โดยมีกรมการแพทย์เป็นเจ้าภาพหลัก ประกอบด้วย 4 โครงการ
- **ยุทธศาสตร์ที่ 3** พัฒนาห้องปฏิบัติการด้านการตรวจวินิจฉัยให้มีมาตรฐาน มีประสิทธิภาพและรองรับบริการอย่างทั่วถึง โดยมี กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นเจ้าภาพหลัก ประกอบด้วย 4 โครงการ
- **ยุทธศาสตร์ที่ 4** วิจัยพัฒนาองค์ความรู้และเทคโนโลยีเพื่อสนับสนุนการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย โดยมีมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยเป็นเจ้าภาพหลัก ประกอบด้วย 6 โครงการ
- **ยุทธศาสตร์ที่ 5** การควบคุม กำกับ ประเมินผลเพื่อสร้างความรู้ในการพัฒนางาน โดยมี กรมอนามัยเป็นเจ้าภาพหลัก ประกอบด้วย 2 โครงการ

โดยมีการคาดการณ์ว่าในระยะ 5 ปีนี้ซึ่งหมายถึงสิ้นสุดแผนในปี 2554 จะสามารถลดผู้ป่วยรายใหม่ชนิดรุนแรงลงร้อยละ 50 หรือประมาณ 6,300 ราย และจะประหยัดงบประมาณได้ประมาณ สามหมื่นหนึ่งพันล้านบาท และจะมีชุดทดสอบที่ผลิตขึ้นมาเพื่อส่งออกต่างประเทศได้ต่อไปอย่างน้อย 2 ชิ้นงาน อย่างไรก็ตามเมื่อสิ้นสุดแผนดังกล่าวพบว่ายังไม่สามารถดำเนินงานให้บรรลุตามแผนงานนั้น แม้ว่าจะสามารถทำให้ดีขึ้นเป็นลำดับแล้วก็ตาม

ในปัจจุบันได้มีการทำแผนในระยะต่อมาเป็นแผนงานธาลัสซีเมียแห่งชาติ 2555-2559 ซึ่งอ้างอิงหลักการและเหตุผลของแผนเดิม รวมทั้งได้บูรณาการเข้ากับแผนงานในการดูแลรักษาปัญหาเด็กพิการแต่กำเนิดของประเทศไทย (country action plan for birth defect)[6] ซึ่งประกอบด้วย 6 แผนงานได้แก่

1. การเฝ้าระวังความพิการแต่กำเนิด
2. การตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิด
3. การเสริมกรดโฟลิก ผสานวิธีการป้องกันในโครงการสาธารณสุขที่มีอยู่แล้ว
4. โรคธาลัสซีเมีย
5. โครงการป้องกันและดูแลรักษาเด็กพิการแต่กำเนิดระดับประเทศ
6. กลยุทธ์การสื่อสารประชาสัมพันธ์

สำหรับแผนงานที่ 4 คือเรื่องโรคธาลัสซีเมีย มีเจ้าภาพและเป้าหมาย 2 ปี และ 5 ปี ดังข้อมูลในตารางที่ 1

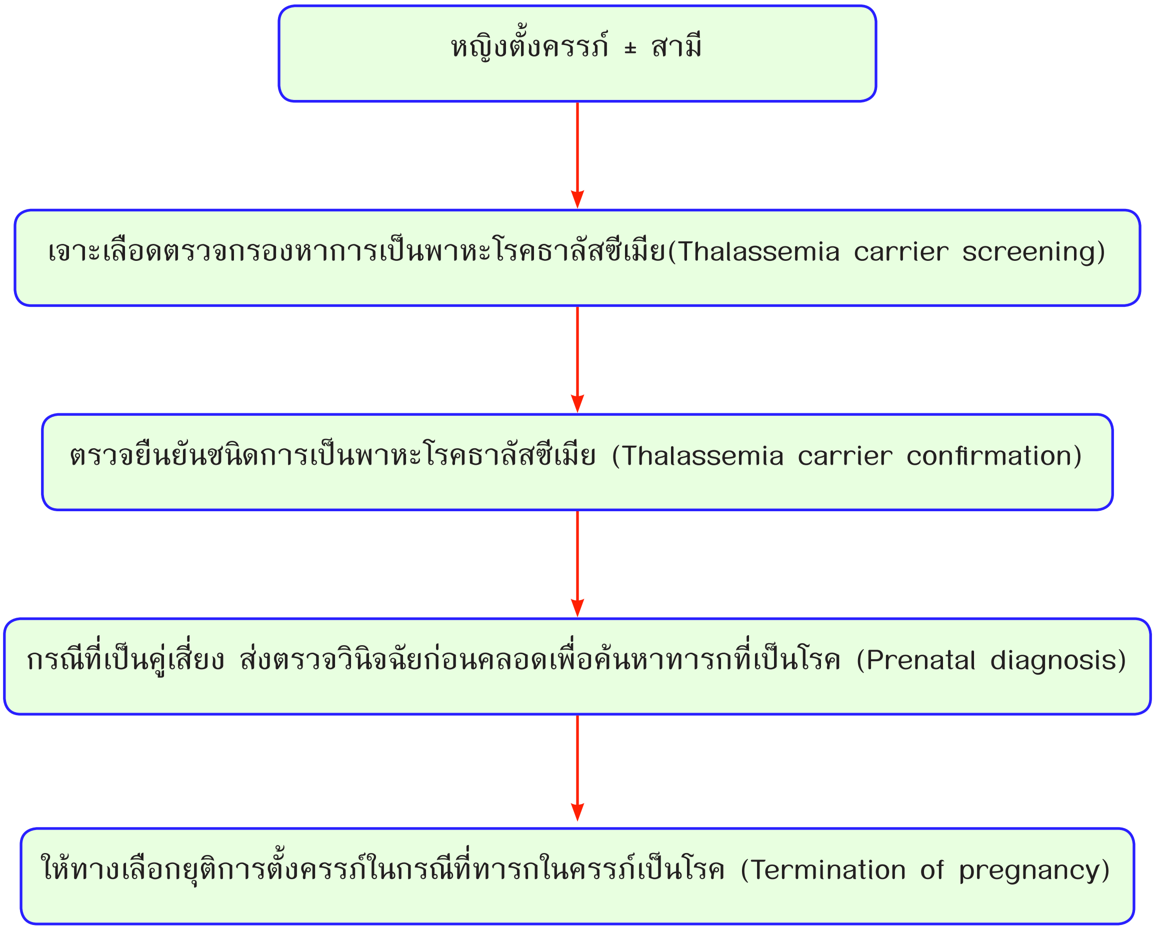
สำหรับแนวทางการดำเนินงานโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์นั้นทางกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขได้ดำเนินงานโดยมีแนวทางดังนี้ (รูปที่ 1)

1. การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียแก่ประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์ (public education)
2. การค้นหาผู้ป่วยและผู้ที่เป็นพาหะของโรค (case and carrier detection)
3. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (genetic counseling)

ตารางที่ 1 แผนงานในการดูแลรักษาปัญหาเด็กพิการแต่กำเนิดของประเทศไทย

เรื่อง	ผู้รับผิดชอบ	2 ปี (ธ.ค.55-ธ.ค.57)	5 ปี (ธ.ค.57-ธ.ค.60)
4. โรคธาลัสซีเมีย* รอการปรับแก้ไขจากมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย(ประเทศไทย)	**กรมอนามัย**, กรมการแพทย์, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย	1. คู่ของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจคัดกรองให้ได้มากกว่าร้อยละ 70	1. คู่ของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจคัดกรองให้ได้มากกว่าร้อยละ 90
		2. พัฒนาระบบการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด	2. เพิ่มศูนย์หรือโรงพยาบาลที่สามารถตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

ประสานงาน โดย สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข รายชื่อหน่วยงานที่พิมพ์ด้วยตัวหนา หมายถึงหน่วยงานเจ้าภาพหลัก ฉบับแก้ไขล่าสุด (19 กุมภาพันธ์ 2557)



รูปที่ 1 แผนผังในการดำเนินโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์

4. การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดและยุติการตั้งครรภ์
5. ในกรณีที่ทารกเป็นโรครุนแรง (prenatal diagnosis and selected termination of pregnancy)
6. การประเมินผลของโครงการ (program evaluation)

โดยมีโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่อยู่ในโครงการที่ต้องการควบคุมตามนโยบาย ได้แก่

- Hb Bart's hydrops fetalis
- Homozygous ь-thalassemia
- ь-thalassemia/Hb E

ในช่วงสิบกว่าปีที่ผ่านมา (ตั้งแต่ พ.ศ. 2535) ได้มีความร่วมมือของกรมอนามัย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย และผู้ทรงคุณวุฒิในมหาวิทยาลัยต่างๆ เช่นคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์และคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และอื่นๆได้ดำเนินงานการส่งเสริม ป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มาโดยตลอด มีการปรับปรุงกระบวนการ และมีงานวิจัยที่คิดค้นเรื่องที่เกี่ยวข้องกับเรื่องโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและมีการนำเสนอผลงานในการประชุมธาลัสซีเมียแห่งชาติมาตลอดทั้งหมดจนถึงปัจจุบัน ทั้งหมด 20 ครั้ง จากแนวคิดเรื่องการรักษา การควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียนั้น ได้ยึดแนวทางหลัก 2 แนวทางคือ รักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคแล้วให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด และลดจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ชนิดรุนแรงหรือที่ใช้ชื่อว่าโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียรุนแรง (thalassemia prevention and control program) สำหรับรูปธรรมของการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียจะประกอบด้วยหลักการ 5 ประการในการปฏิบัติงานคือ

1. การให้ความรู้แก่ประชาชน หน่วยงาน ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขให้ตระหนักในการส่งเสริม ป้องกัน
2. การตรวจกรองหาผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะหญิงตั้งครรภ์หรือผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ เพื่อใช้ประโยชน์ในการตัดสินใจเกี่ยวกับการแต่งงานและการมีลูก
3. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ สำหรับธาลัสซีเมีย
4. การวินิจฉัยก่อนคลอด สำหรับคู่สมรสที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 3 ชนิด ได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, ь- thalassemia major และ ь-thalassemia/Hb E
5. การให้ข้อมูลทางเลือกแก่คู่สมรส ในกรณีที่ทราบว่าบุตรในครรภ์เป็นโรคชนิดรุนแรง

ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะในส่วนของการควบคุมป้องกันซึ่งมีความสำคัญในการจะช่วยลดจำนวนของผู้ป่วยรายใหม่ให้มีน้อยลงเพื่อจะได้มีโอกาสในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดขึ้นมาแล้วให้ได้คุณภาพที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามในโครงการควบคุมป้องกันนี้ จะต้องยึดหลักการปฏิบัติ 5 ขั้นตอนดังกล่าวอย่างจริงจังและต่อเนื่อง รวมทั้งให้ความสำคัญในการคิดค้น หาวิธีการใหม่ๆ ที่ดีที่สุดและเหมาะสมที่สุดสำหรับประเทศไทยโดยต้องให้ความใส่ใจในประเด็นสิทธิขั้นพื้นฐานของความเป็นมนุษย์อย่างเคร่งครัดหรือจะกล่าวได้ว่าเป็นระบบสาธารณสุขที่ใช้หัวใจความเป็นมนุษย์ (humanized healthcare)

ในประสบการณ์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ถือได้ว่าเป็นสถาบันแรก ๆ แห่งหนึ่งที่ให้ความสนใจในการดำเนินงานด้านนี้มาอย่างต่อเนื่องและจริงจัง มีการปรับปรุงกระบวนการในแต่ละขั้นตอนทั้ง 5 ขั้นตอนโดยมีงานวิจัยรองรับก่อนที่จะมีการปรับปรุงแก้ไขอย่างต่อเนื่องมาโดยตลอด

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยการนำของศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี หน่วยธาลัสซีเมีย ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และคณาจารย์ในหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา ได้เริ่มโครงการการป้องกันและควบคุม ในเชิงรุก หรือ prospective screening program ในวันที่ 13 กันยายน พ.ศ. 2537 โดยใช้การให้คำปรึกษาแบบ paper counseling ร่วมกับการให้คำปรึกษาโดยแพทย์แบบ group counseling ซึ่งโดยประสบการณ์ของผู้เขียนซึ่งได้ร่วมเป็นผู้เริ่มต้นในการทำงานโครงการนี้ด้วยนั้นพบว่าในช่วงแรกๆมีความยากลำบากมากที่จะทำให้คู่สมรสมีความเข้าใจในเรื่องโรคธาลัสซีเมียรวมทั้งรูปแบบการถ่ายทอด การทำให้เข้าใจในความเป็นพาหะที่แตกต่างจากการเป็นโรค รวมทั้งวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอด อย่างไรก็ตามบนความยุ่งยากเหล่านั้นทำให้เกิด

วิธีการใหม่ๆที่สอดคล้องกับวิถีความเข้าใจของคนไทยในการให้คำปรึกษาแนะนำ ซึ่งต่อมาก็ได้พัฒนาในรูปแบบต่างๆของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมียรวมทั้งได้พัฒนากระบวนการสอนผู้ให้คำปรึกษามาอย่างต่อเนื่อง

ในช่วงแรกของการคัดกรองพาหะซึ่งเป็นขั้นตอนหนึ่งที่สำคัญ[7] ได้เริ่มใช้ osmotic fragility test (OFT) เป็นการทดสอบเบื้องต้นและตรวจยืนยันด้วยระดับ Hb A_2 เพื่อแยกว่าเป็น b-trait หรือไม่ ถ้าทั้งคู่สามีและภรรยาเป็นแบบเดียวกันจะถือว่าเป็นคู่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียรุนแรงคือ b-thalassemia จะเสนอทางเลือกการวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยการเจาะเลือดสายสะดือทารกในครรภ์ แต่ถ้าระดับของ Hb A_2 ต่ำกว่าร้อยละ 4 แม้ว่าจะไม่เข้าข่ายของการเป็นพาหะของ b-thalassemia แต่จะถือว่ายังมีโอกาสเป็นพาหะของ a-thal 1 และถ้าทั้งคู่สามีและภรรยาเป็นแบบเดียวกันจะถือว่ายังเป็นคู่เสี่ยงต่อโรคธาลัส-ซีเมียรุนแรงคือ a-thalassemia หรือ Hb Bart's hydrops fetalis แต่เนื่องจากในขณะนั้นไม่ได้มีการตรวจยืนยันผลการเป็นพาหะด้วยเทคนิคทาง DNA จึงให้คำแนะนำหรือทางเลือกแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีลักษณะดังกล่าวด้วยเทคนิคทางสูติศาสตร์ 2 วิธี กล่าวคือ จะทำการเจาะเลือดสายสะดือหรือจะวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะทุกๆ 2 สัปดาห์เพื่อจะแยกว่าทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำหรือไม่ ในช่วงนั้นยังไม่ได้ให้ความสำคัญกับโรค b-thal/Hb E ในแง่มุมของการป้องกันเนื่องจากอยู่ในระยะเริ่มต้นโครงการ ซึ่งจะเห็นได้จากการมีผู้ป่วยเด็กรายใหม่ที่เป็นโรค b-thal/Hb E มารับการตรวจที่หน่วยโลหิตวิทยา ของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วงเวลาที่สัมพันธ์กันกับอายุของเด็ก กล่าวคือ 3-4 ปีหลังการเริ่มโครงการนี้

ทางคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้ทำการศึกษา[8,9] และเริ่มทำการตรวจหาพาหะของ a-thal 1 ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2538 และเริ่มทำการตรวจ Hb E เดือนมีนาคม พ.ศ. 2539 เป็นต้นมา นับว่าเป็นการคัดกรองครบทั้ง 3 พาหะหลักที่เป็นปัญหาที่จะควบคุมและป้องกันตั้งแต่นั้นมา นอกจากนี้ยังได้มีการปรับปรุงเรื่องอื่นๆตามมาเป็นการพัฒนาในแง่ของระบบในการคัดกรองเพื่อปรับให้เข้ากับความเป็นจริงในประชากร เช่นพฤติกรรมการเริ่มมาฝากครรภ์ครั้งแรกจะส่งผลให้ผลการตรวจที่จะรู้ว่าเป็นคู่เสี่ยงหรือไม่ ซึ่งโดยทั่วไปต้องใช้เวลาระยะหนึ่งนั้นจะเป็นตัวกำหนดวิธีการในการวินิจฉัยก่อนคลอดในแง่ของเทคนิคทางสูติศาสตร์ พฤติกรรมของการมาฝากครรภ์พร้อมหน้าทั้งสามีและภรรยาของกลุ่มประชากรจะเป็นตัวกำหนดรูปแบบการดำเนินงานว่าจะเจาะเลือดทีละคน(ภรรยาก่อน)หรือจะเจาะทั้งของสามีไว้ด้วย การตรวจเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ก่อนและลงรายละเอียดทั้งคัดกรองเบื้องต้นและการตรวจยืนยันจนทราบว่าเป็นพาหะหรือไม่ก่อนที่จะตรวจในสามี(individual carrier identification) หรือจะเป็นการตรวจเป็นคู่ทั้งสามีและหญิงตั้งครรภ์ เพื่อคัดกรองหาคู่เสี่ยงเท่านั้น (couple at risk identification)

ในระยะต่อมาจากการวิจัยและการรวบรวมข้อมูลปัญหาและอุปสรรคในการดำเนินงาน จะพบว่าการตรวจกรองโดย EOFT แม้ว่าจะได้ผลดีแต่มีปัญหาในเรื่องของการเตรียมน้ำยาและมีปัจจัยที่ขึ้นกับผู้ทำการตรวจมาก อีกทั้งการตรวจค่า MCV มีคุณค่าเทียบเคียงกันได้และในการตรวจเลือดหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกต้องมีการตรวจ complete blood cell count (CBC) อยู่แล้ว รวมทั้งการตรวจ MCV จากผลของ CBC สามารถทำได้ในทุกสถานบริการที่มีการตรวจเลือด CBC ซึ่งเกิดจากการพัฒนาการในห้องปฏิบัติการมาอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันจึงได้นำผลการตรวจ MCV มาเป็นตัวคัดกรองความเป็นพาหะของธาลัสซีเมีย

ในปัจจุบันโดยสรุปวิธีการต่างๆในการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยันการเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียมี แบ่งเป็น 2 ระดับคือการตรวจกรองขั้นต้นและการตรวจยืนยันซึ่งอาจรวมถึงเป็นการวินิจฉัยชนิดของพาหะในรายละเอียดด้วย ดังนี้

การตรวจกรองขั้นต้น ได้แก่

- EOFT (Erythrocyte Osmotic Fragility Test)
- MCV/ MCH
- DCIP (Dichlorophenol Indolphenol Precipitation)
- Hb E screen

การตรวจยืนยัน

- Hb electrophoretic test
- Hb A_2 level
- HPLC (High Pressure Liquid Chromatography)
- DNA analysis: PCR for a-thal 1, reverse dot blot, ARMS, etc.

หลังจากได้เริ่มโครงการได้ระยะหนึ่งแล้วได้มีการทบทวนเรื่องความคุ้มค่า คุ้มทุนของโครงการ โดย ชเนนทร์ วนาภิรักษ์[10] ได้ศึกษาความคุ้มทุนของโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่าในช่วงเวลา 8 ปีแรกของโครงการ ได้คัดกรองหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 21,975 ราย สามารถป้องกันผู้ป่วยใหม่มิให้เกิดโรคธาลัสซีเมียร้ายแรงทั้งสามชนิดได้ จำนวน 80 ราย สิ้นค่าใช้จ่ายทั้งหมดในโครงการเป็นเงิน 3,091,000 บาท หากผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้ถูกคัดกรอง จะเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยใหม่โรคธาลัสซีเมียดังกล่าว เป็นเงินทั้งสิ้น 222,961,250 บาท คิดเป็น Benefit : Cost ratio เท่ากับ 72 : 1 ได้มีการนำเสนอผลงานนี้ในการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ส่งผลให้มีการตื่นตัวในการควบคุมป้องกันมากขึ้น รวมทั้งได้มีการเสนอผลงานตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์หลายฉบับทั้งในเรื่องที่เกี่ยวกับโครงการควบคุมและป้องกัน[11,12] การคัดกรอง[13-19] การวินิจฉัยก่อนคลอด[20-23] การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยก่อนคลอด[24-25] นอกจากนี้ยังมีการนำเสนอผลงานในการควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ในรูปแบบของการพบผู้ป่วยรายใหม่ลดลงอย่างต่อเนื่องที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งทำให้เห็นผลลัพธ์ในการดำเนินงานของโครงการนี้ที่เป็นรูปธรรมที่ชัดเจน

ในช่วงต่อมาได้มีงานวิจัยที่ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยเทคนิคต่างๆ[13-19] ซึ่งทำให้ได้ข้อมูลมาเพื่อปรับปรุงกระบวนการให้บริการผู้ป่วยและคู่สมรสได้ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งในกระบวนการวินิจฉัยก่อนคลอดได้มีการพัฒนาวิธีการต่างๆเช่น การเจาะเลือดสายสะดือ(cordocentesis) การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) การตัดชิ้นรก(CVS) รวมทั้งพัฒนาการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้สอดคล้องรวมไปถึงการพัฒนาวิธีวินิจฉัยก่อนการฝังตัว (preimplantation genetic diagnosis: PGD) และกำลังพัฒนาไปสู่การตรวจสารพันธุกรรมของทารกโดยการตรวจจากพลาสมาของมารดา (fetal free DNA in maternal plasma) ที่จะนำมาใช้ในการปฏิบัติงานต่อไปในอนาคต

ในส่วนของการติดตามประเมินผลลัพธ์การดำเนินงาน ในช่วงแรกเป็นการประเมินกระบวนการ (process evaluation) โดยประเมินจากจำนวนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรอง จำนวนของสามีที่ได้มาตรวจคัดกรอง จำนวนคู่เสี่ยง จำนวนที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด และจำนวนทารกในครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค รวมทั้งผู้ป่วยเด็กรายใหม่ที่มารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (รายละเอียดเรื่องการติดตามประเมินผลให้อ่านเพิ่มเติมในบทที่ 15) ซึ่งก็พบว่าได้ข้อมูลมาระดับหนึ่งที่ทำให้เห็นความก้าวหน้าของโครงการฯ

ในช่วงกว่า 10 ปีที่ผ่านมา ชเนนทร์ วนาภิรักษ์และคณะ[26,27] ได้ประเมินประสิทธิภาพของโครงการนี้ด้วยการนำประเด็นประสิทธิภาพการค้นหาคู่เสี่ยงเป็นตัวประเมินพบว่า ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งนับได้ว่าเป็นสถาบันที่ดำเนินการเรื่องนี้ได้ดีที่สุดแห่งหนึ่ง พบว่ามีประสิทธิภาพการค้นหาคู่เสี่ยงได้ร้อยละ 87.9 (ตารางที่ 2) ในขณะที่โดยทั่วไปมีประสิทธิภาพอยู่ที่ร้อยละ 20-40

ที่ผ่านมาได้มีการดำเนินการทำวิจัยโดยเมธีวิจัยอาวุโส ศ.นพ.ธีระ ทองสง เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการคัดกรองในโครงการควบคุมและป้องกันที่มีใช้อยู่ในประเทศไทย รวมทั้งจะได้ทดสอบการใช้การตรวจเหล่านี้ในบริบทจริงในตัวแทนทุกเขตของประเทศไทยเพื่อประเมินประสิทธิภาพของโครงการ เพื่อจะได้ข้อสรุปที่เป็นประโยชน์ในการนำไปใช้และเป็นข้ออ้างอิงของประเทศไทยได้ต่อไป

ในโครงการนี้ ทางกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขได้มีการกำหนดตัวชี้วัดความสำเร็จและเป้าหมายในการดำเนินการโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย ดังนี้

ตารางที่ 2 *ประสบการณ์การคัดกรองธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่*

ปี พ.ศ.	2546	2547	2548	2549	2550	2551	2552	2553	2554	2555	2556	ทั้งหมด
จำนวนที่คัดกรองทั้งหมด	2152	1765	1737	1504	1563	1580	1400	1269	1202	1100	1215	16487
รายที่ให้ผลบวก	634	697	697	487	598	633	403	383	312	322	373	5539
จำนวนคู่เสี่ยง	41	43	47	31	31	32	25	23	25	23	27	348
■ Hb Bart's	13	12	12	10	12	12*	10	8	5	5	8	107*
■ b-thal maj.	7	8	6	3	5	4	2	3	3	2	4	47
■ b-thal/HbE	21	23	29	18	14	17*	13	12	17	16	15	195*
จำนวนทารกที่เป็นโรค	5	7	10	10	7	8	5	6	5	5	7	75

	ผลลัพธ์	หมายเหตุ
คัดกรองทั้งหมด(ราย)	16487	
คู่เสี่ยง(คู่)	348	คาดการณ์ 396
ร้อยละของคู่เสี่ยง	2.11	คาดการณ์ 2.4
วินิจฉัยก่อนคลอด(ราย)	265	
ทารกเป็นโรค(ราย)	75	
ร้อยละทารกที่เป็นโรค	28.3	คาดการณ์ 25
จำนวนคู่เสี่ยงที่ขาดไป	83 (348-265)	สาเหตุได้แก่ ■ ไม่ทำ PND 19 ราย ■ ไม่มีข้อมูล 32 ราย ■ อายุครรภ์เกิน 15 ราย ■ แท้งไปก่อน 16 ราย ■ ปฏิเสธการตรวจ 1 ราย

- จากจำนวนที่คาดการณ์คู่เสี่ยงร้อยละ 2.4 (396 คู่)
- จำนวนคู่เสี่ยงขาดไป 48 ราย (ประมาณร้อยละ 12.1)
- ประสิทธิภาพการกำหนดคู่เสี่ยงร้อยละ 87.9

- หญิงตั้งครรภ์ได้รับการปรึกษา "ธาลัสซีเมีย" ร้อยละ 100
- หญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมียมากกว่าร้อยละ 80
- สามีของหญิงตั้งครรภ์ที่ผลการตรวจคัดกรองผิดปกติได้รับการตรวจคัดกรองร้อยละ 100
- หญิงตั้งครรภ์และสามีที่ผลตรวจคัดกรองผิดปกติได้รับการตรวจวินิจฉัยคู่สมรสเสี่ยง ร้อยละ 100
- หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นคู่สมรสเสี่ยงได้รับการวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด ร้อยละ 100

อย่างไรก็ตามจากการติดตามผลการปฏิบัติงานของการดำเนินงานป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย ปีงบประมาณ 2543 ในรายงานของ ศิริพร กัญชนะ[28] พบว่า

1. หญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจเลือดคัดกรอง : ร้อยละ 45.30
2. ติดตามสามีตรวจมาคัดกรอง : ร้อยละ 59.03
3. อัตราคู่สมรสเสี่ยงมีบุตรเป็นโรคชนิดรุนแรง : ร้อยละ 1.92
4. อัตราหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด : ร้อยละ 59.40
5. คู่สมรสเลือกสิ้นสุดการตั้งครรภ์ : ร้อยละ 96.37

ซึ่งพบว่าไม่ได้ตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ แต่ในส่วนของหน่วยงานที่มีการดำเนินงานในลักษณะครบวงจรได้ในสถานบริการเดียวเช่นที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่และอีกหลายแห่ง จะพบว่าได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า ดังเช่นรายงานของ พรรณี ศิริวรรธนาภา และคณะที่ได้สรุปไว้ดังนี้

ผลการดำเนินงานโครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา และภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ได้เริ่มดำเนินการโครงการนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537 โดยมีรูปแบบของการดำเนินการ [29] ดังนี้

1. ตรวจกรองหาผู้เป็นพาหะในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์และสามี โดยการตรวจเลือดด้วยวิธี OFT และ Hb E screening
2. ตรวจยืนยันชนิดการเป็นพาหะ โดยการตรวจเลือดด้วยวิธี Hb A_2 quantitative และ PCR สำหรับ a-thal 1 (SEA type)
3. ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยวิธีเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis)
4. ตรวจหาชนิดฮีโมโกลบินของเลือดทารกในครรภ์ด้วยวิธี HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

จากการดำเนินงานตามรูปแบบดังกล่าวข้างต้นก็ได้มีการประเมินผลการปฏิบัติงานตั้งแต่ปี 2537-2546 [30] พบว่า

1. หญิงตั้งครรภ์รายใหม่ได้รับการตรวจเลือด screening test : ร้อยละ 100
2. สามีได้รับการตรวจ screening test : ร้อยละ 72.31
3. อัตราคู่สมรสเสี่ยงมีบุตรเป็นโรคชนิดรุนแรง : ร้อยละ 2.97
4. อัตราหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด : ร้อยละ 56.87
5. พบทารกในครรภ์เป็นโรคชนิดรุนแรง : ร้อยละ 20.32
6. คู่สมรสเลือกสิ้นสุดการตั้งครรภ์ : ร้อยละ 97.78

เมื่อเปรียบเทียบผลการดำเนินงานในภาพที่กว้างขึ้นเช่นในระดับจังหวัดของจังหวัดเชียงใหม่จะได้ข้อสรุปดังนี้

โครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ของจังหวัดเชียงใหม่

ในจังหวัดเชียงใหม่พบอุบัติการณ์ของผู้ที่เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียที่จะส่งผลให้มีโอกาสมีบุตรเป็นโรคชนิดรุนแรงค่อนข้างสูงคือเป็นพาหะของยีน a-thalassemia ร้อยละ 30.6 พาหะของยีน b-thalassemia ร้อยละ 5.3 และเป็นพาหะของ hemoglobin E ร้อยละ 4.9 - 8.9 ทำให้ทุกๆการตั้งครรภ์ 1,000 ครรภ์ จะมี 25 ครรภ์ หรือ 25 คู่เสี่ยงที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 6 คน โดยแยกเป็น b-thalassemia/Hb E 3 ราย

homozygous a-thalassemia (Hb Bart's hydrops) 2 ราย และ homozygous b-thalassemia 1 ราย[31] จังหวัดเชียงใหม่จะมีการคลอดปีละประมาณ 15,000 ราย ซึ่งหากดำเนินการตามขั้นตอนของโครงการป้องกันและควบคุมอย่างมีประสิทธิภาพ จะไม่มีผู้ป่วยรายใหม่เกิดขึ้นในจังหวัดเชียงใหม่ แต่ก็ยังพบว่าในช่วงปี พ.ศ.2540-2545 มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรายใหม่เกิดขึ้น 35 ราย จึงทำให้มีการศึกษาถึงปัญหาที่ทำให้โครงการนี้ดำเนินการไม่ถึงเป้าหมาย

สรุปผลโครงการ "การศึกษาปัญหาในการดำเนินการโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของจังหวัดเชียงใหม่" โดย พรรณี ศิริวรรธนาภาและคณะ[32]

โครงการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความครอบคลุมของการให้บริการแต่ละขั้นตอนในโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2546 ของแต่ละสถานพยาบาลในจังหวัดเชียงใหม่ โดยใช้แบบสอบถามและสัมภาษณ์บุคลากรที่เกี่ยวข้องของโรงพยาบาลที่มีคลินิกฝากครรภ์ทั้งหมด 37 โรง แบ่งเป็นโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข 24 โรง โรงพยาบาลเอกชน 10 โรง โรงพยาบาลสังกัดกระทรวงศึกษาธิการ 1 โรง สังกัดกระทรวงกลาโหม 1 โรง และสังกัดกระทรวงมหาดไทย 1 โรง มีบุคลากรถูกสัมภาษณ์ทั้งหมด 125 คน เป็นสูติแพทย์ 10 คน แพทย์ทั่วไป 7 คน พยาบาล 70 คน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ 36 คน เจ้าหน้าที่ศูนย์ประกันสังคม 1 คน และผู้ช่วยพยาบาล 1 คน ผลการศึกษามีดังนี้

จากการดำเนินงานโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์มาตั้งแต่ปี 2537 และได้จัดระบบเครือข่ายและบทบาทของการดำเนินงานโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติของแต่ละเขตการบริการไว้ในปี 2544 โดยเครือข่ายการดำเนินงานโครงการฯ จังหวัดเขต 10 ซึ่งมี 6 จังหวัด และมีจังหวัดเชียงใหม่รวมอยู่ด้วย ได้ถูกกำหนดบทบาทการดำเนินงานไว้อย่างชัดเจน ส่วนที่เกี่ยวข้องสำหรับจังหวัดเชียงใหม่มีดังนี้

1. **การตรวจกรอง** ใช้วิธี OFT, DCIP ให้โรงพยาบาลทุกแห่งดำเนินการเอง
2. **การตรวจยืนยันหาชนิดฮีโมโกลบิน และ Hb A_2** ให้คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นสถาบันรับตรวจยืนยันจากจังหวัดต่างๆ ในเขต 10 (ยกเว้นจังหวัดลำปางและจังหวัดเชียงราย ดำเนินการเอง และจังหวัดแม่ฮ่องสอนให้ส่งตรวจที่ศูนย์ส่งเสริมสุขภาพเขต 10 เชียงใหม่)
3. **การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด** ให้คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และศูนย์ส่งเสริมสุขภาพเขต 10 เชียงใหม่ เป็นสถาบันรับตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด แล้วแต่ความสมัครใจของผู้รับบริการ (ยกเว้นจังหวัดลำปางและจังหวัดเชียงราย ดำเนินการเอง)
4. **การสิ้นสุดการตั้งครรภ์** ให้โรงพยาบาลศูนย์ / โรงพยาบาลทั่วไปที่ส่งผู้รับบริการดำเนินการเอง เมื่อได้รับผลการตรวจวินิจฉัย

จากบทบาทที่กำหนดข้างต้นนี้ โรงพยาบาลที่มีคลินิกฝากครรภ์ทั้ง 37 โรงในจังหวัดเชียงใหม่มีการดำเนินการครบทุกขั้นตอนตามผังของการดำเนินงาน คิดเป็นความครอบคลุมของการดำเนินงานครบทุกขั้นตอน ร้อยละ 100 แต่ไม่เป็นไปตามบทบาทที่กรมอนามัยได้กำหนดไว้ ซึ่งจากผลการวิจัยนี้ โดยใช้ข้อมูลจากแบบสอบถามและการสัมภาษณ์เชิงลึก อาจจะสรุปความครอบคลุมของการดำเนินโครงการในช่วงระยะปี 2545-2546 ของจังหวัดเชียงใหม่ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. ด้านผู้รับบริการ

1.1 หญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจกรองร้อยละ 88.9 ไม่ครอบคลุมร้อยละ 100 ซึ่งมีปัจจัยเกี่ยวข้องคือ
- เกณฑ์อายุครรภ์ที่ตรวจกรอง มีความหลากหลายมากตั้งแต่อายุครรภ์ $\leq$ 14 สัปดาห์ จนถึงไม่จำกัดอายุครรภ์ และในบางครั้งก็ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล
- แนวทางหรือการประสานงานระหว่างโรงพยาบาลชุมชนและสถานีอนามัย ในการให้หญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ให้เร็วขึ้น พร้อมพาสามีมาด้วยในวันแรกที่มาฝากครรภ์ (first ANC) รวมทั้งการส่งหญิงตั้งครรภ์ที่ฝากครรภ์ที่สถานีอนามัยและสามีมารับการตรวจกรองที่โรงพยาบาลชุมชนให้เร็วขึ้น

- มีหญิงตั้งครรภ์บางส่วนที่มาคลอดโดยไม่ได้ฝากครรภ์มาก่อน ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นกลุ่มแรงงานต่างด้าว, แรงงานย้ายถิ่น, teenage pregnancy และการตั้งครรภ์ที่ไม่ต้องการ (unwanted pregnancy)

สำหรับปัจจัยในด้านการมาฝากครรภ์ช้า ยังคงเป็นอุปสรรคปัญหาอยู่บ้าง ซึ่งจากการวิจัยนี้พบแนวโน้มของการมาฝากครรภ์เร็วขึ้น ทำให้ได้รับการตรวจกรองมากขึ้นโดยเห็นได้ชัดเจนว่าเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 84.8 ในปี 2545 เป็นร้อยละ 92.9 ในปี 2546 เนื่องจากหลายโรงพยาบาลมีโครงการหลายโครงการเพื่อรณรงค์ให้หญิงตั้งครรภ์และสามีทราบถึงความสำคัญ ได้แก่ การรับแจ้งเกิดของอำเภอที่กำหนดให้ใช้สมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก (เล่มสีชมพู) ของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขประกอบการรับแจ้งเกิด หรือการจัดอบรมให้แก่เจ้าหน้าที่สถานีอนามัยให้มีความรู้ หรือโครงการส่งเสริมสุขภาพครอบครัว โครงการแกนนำสุขภาพครอบครัว ตามนโยบายกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเน้นให้หญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์เร็วขึ้นพร้อมพาสามีมาด้วย

ในด้านค่าใช้จ่ายของการตรวจกรอง ไม่พบว่าเป็นอุปสรรคปัญหา เนื่องจากมีโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (บัตรทองหรือ 30 บาท) รองรับ อีกทั้งการมีการประสานงานระหว่างศูนย์ประสานสิทธิของโรงพยาบาลกับศูนย์ประสานสิทธิจังหวัด เพื่อให้ความช่วยเหลือในรายที่ไม่มีสิทธิใด ๆ และไม่มีเงิน

1.2 สามีของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจเพียงร้อยละ 73.2 ของหญิงตั้งครรภ์ และร้อยละ 79.6 ของหญิงที่มีผลตรวจกรองบวก พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการรับการตรวจของสามีคือ

- เกณฑ์การส่งตรวจยืนยันชนิดของการเป็นพาหะที่ได้มีการปรับเปลี่ยนจากการส่งตรวจยืนยันเฉพาะเมื่อผลการตรวจกรองบวกทั้งคู่ในปี 2545 เป็นส่งตรวจยืนยันเมื่อผลการตรวจกรองบวกคนใดคนหนึ่งในปี 2546 ตามเป้าหมายของกระทรวงที่ต้องการค้นหาคู่สมรสที่มีโอกาสได้บุตรเป็นโรค b-thalassemia / Hb E จึงทำให้มีการตามสามีมารับการตรวจกรองเพิ่มขึ้น
- การตามสามีมารับการตรวจเป็นไปค่อนข้างยาก เนื่องจากสามีส่วนหนึ่งไม่ตระหนักถึงความสำคัญจึงไม่ยอมตรวจทั้งๆ ที่มาพร้อมกับหญิงตั้งครรภ์ บางส่วนไปทำงานต่างพื้นที่ หรือหย่าร้าง เสียชีวิต บางคนอยู่ในระหว่างบวช
- ผลการตรวจกรองบวกของหญิงตั้งครรภ์ที่มีเพียงร้อยละ 22.9 ค่อนข้างต่ำ ทั้ง ๆ ที่จังหวัดเชียงใหม่มีอุบัติการณ์ของการเป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียถึงร้อยละ 30-40 ซึ่งอาจเป็นจากน้ำยาและเทคนิคของการตรวจกรองที่มีจุดบกพร่อง เมื่อผลการตรวจกรองบวกในหญิงตั้งครรภ์ต่ำ ส่งผลทำให้มีการตามสามีมารับการตรวจน้อยกว่าความเป็นจริง
- การไม่มีผู้รับผิดชอบรวบรวมติดตามข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจของหญิงตั้งครรภ์และสามีโดยตรง ทำให้การดูแลหญิงตั้งครรภ์ไม่ทันการตามขั้นตอนการดำเนินโครงการ

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

- อายุครรภ์เฉลี่ยเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกในโรงพยาบาลสังกัดภาครัฐ 13.9 สัปดาห์ (พิสัย 10-24 สัปดาห์)
- อัตราหญิงตั้งครรภ์ที่มาคลอดโดยไม่เคยฝากครรภ์มาก่อนในโรงพยาบาลสังกัดภาครัฐ เฉลี่ยร้อยละ 7.3
- สามีของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการตรวจกรอง ประมาณร้อยละ 66.7-79.6

ข้อเสนอแนะ

- ให้มีการประชาสัมพันธ์ผ่านสื่อต่างๆ ให้หญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์เร็วขึ้นและพาสามีมาพร้อมกันโดยประชาสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอต่อเนื่อง
- กำหนดแนวทางหรือรูปแบบการประสานงานระหว่างโรงพยาบาลชุมชนและสถานีอนามัยในการค้นหาหญิงตั้งครรภ์และเสนอบริการการฝากครรภ์ พร้อมทั้งส่งต่อให้หญิงตั้งครรภ์และสามีไปรับการตรวจกรองที่โรงพยาบาลชุมชนเร็วขึ้น

2. ด้านผู้ให้บริการ

2.1 เจ้าหน้าที่พยาบาลผู้ให้บริการการฝากครรภ์

- ถึงแม้จะมีการหมุนเวียนสับเปลี่ยนจุดปฏิบัติงานหรือการย้ายสถานที่ทำงานบ้าง แต่ไม่มีปัญหาต่อการปฏิบัติงาน เนื่องจากยังคงมีบุคลากรเดิมบางคนอยู่เป็นพี่เลี้ยง หรือมีการเขียนผังขั้นตอน (flow chart) ของการดำเนินงาน การแปลผลเลือด และการจับคู่เสี่ยง ไว้เป็นแนวทางให้เจ้าหน้าที่พยาบาลผู้เกี่ยวข้องใช้ขณะปฏิบัติงาน
- ยังมีปัญหาในส่วนการรวบรวมและจัดเก็บข้อมูล ซึ่งยังไม่เป็นระบบที่สมบูรณ์ ทำให้ไม่สามารถได้ข้อมูลที่มีผลต่อการประเมินการดำเนินงานโครงการ
- เจ้าหน้าที่พยาบาลมีภาระงานด้านอื่นด้วยจึงไม่สามารถปฏิบัติงานด้านนี้ได้เต็มที่ เช่น การต้องออกหน่วยพยาบาลปฐมภูมิ (PCU) ในโครงการประกันสุขภาพ 30 บาท สิ่งที่เจ้าหน้าที่พยาบาลผู้เกี่ยวข้องต้องการ คือ การอบรมฟื้นฟูความรู้ด้านนี้เป็นระยะ ๆ อย่างสม่ำเสมอต่อเนื่องเพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการดำเนินงาน

2.2 เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ

- ต้องรับตรวจตัวอย่างเลือดจากสถานีอนามัยหรือหน่วย PCU ที่เก็บตัวอย่างเลือดของหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ซึ่งบางครั้งเป็นเลือดเก่าที่เจาะมาหลายวันแล้ว อาจทำให้ผลการตรวจคัดกรองผิดพลาดได้
- ต้องให้บริการการตรวจทางห้องปฏิบัติการแก่ผู้ป่วยลักษณะอื่น ๆ ซึ่งเป็นภาระงานที่หนักสำหรับบางโรงพยาบาลที่มีเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจำนวนน้อย
- ความต้องการของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ คือ การอบรมฟื้นฟูความรู้และการสาธิตวิธีการตรวจคัดกรองพาหะธาลัสซีเมียเป็นระยะอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอเพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการดำเนินงาน

2.3 แพทย์และสูติแพทย์

ในโรงพยาบาลที่ไม่มีสูติแพทย์ และโรงพยาบาลที่มีสูติแพทย์บางโรง ไม่สามารถให้บริการยุติการตั้งครรภ์ได้ ทั้ง ๆ ที่แพทย์มีศักยภาพ ทั้งนี้เนื่องจากความไม่พร้อมด้านอุปกรณ์ช่วยเหลือหญิงตั้งครรภ์ หากมีภาวะแทรกซ้อนฉุกเฉินเกิดขึ้น และตัวสูติแพทย์เองบางคนต้องออกหน่วย PCU หรือรับภาระงานด้านอื่นด้วย ทำให้ไม่คล่องตัวในการจัดระบบการให้บริการด้านนี้

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

- ภาระงานที่ต้องรับผิดชอบมีมาก จนบางครั้งไม่สามารถพัฒนาการให้บริการให้ครอบคลุมได้
- การสนับสนุนจากผู้บังคับบัญชายังไม่มากพอ
- ความไม่มั่นใจในความรู้ขณะให้บริการ

ข้อเสนอแนะ

- จัดเวทีให้มีการแลกเปลี่ยนและแบ่งปันประสบการณ์ของโรงพยาบาลที่มีโครงการรณรงค์ทำให้จำนวนหญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์เร็ว และพาสามีมาด้วยเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกเพิ่มขึ้นได้สำเร็จเป็นรูปธรรม
- ให้การสนับสนุนและแรงจูงใจ หรือประกาศเป็นโรงพยาบาลตัวอย่างที่ดำเนินการได้สำเร็จตามเป้าหมายของกระทรวง
- จัดการอบรมฟื้นฟูด้านวิชาการด้านนี้เป็นระยะๆ สม่ำเสมอ และต่อเนื่อง

3. การให้บริการ

3.1 จำนวนวันของการให้บริการตรวจครรภ์

โรงพยาบาลสังกัดภาครัฐ จำนวน 23 โรง มีจำนวนวันของการให้บริการตรวจครรภ์ 1-2 วันต่อสัปดาห์ ซึ่งเมื่อเทียบกับจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการต่อวันอาจจะไม่สมดุลย์กัน ส่งผลกระทบต่อขบวนการให้คำปรึกษาและแนะนำได้ประสิทธิภาพไม่ดีพอ ไม่สามารถให้ข้อมูลที่กระจ่างต่อหญิงตั้งครรภ์และสามี จากการสัมภาษณ์ประเด็นดังกล่าวนี้ไม่เป็นปัญหาอุปสรรคมากนัก เนื่องจากสามารถปรับจำนวนบุคลากรให้เพียงพอต่อการให้บริการตามสถานการณ์

3.2 การให้คำปรึกษาและแนะนำ

เจ้าหน้าที่พยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทั้งหมดสามารถให้ข้อมูลคำปรึกษาแก่หญิงตั้งครรภ์และสามีได้ แต่อาจมีความไม่มั่นใจในบางครั้งเนื่องจาก

เพิ่งย้ายมารับงาน อุปสรรคปัญหาอีกประการหนึ่ง คือ ภาษาที่ใช้สื่อสาร เนื่องจากประชากรในบางพื้นที่ของจังหวัดเชียงใหม่มีชาวเขาและแรงงานต่างด้าวมาก สิ่งที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการให้คำปรึกษาและแนะนำคือ การมีแผ่นภาพหรือแผ่นพลิก แสดงรูปประกอบขณะให้การบริการ รวมทั้งการมีล่ามแปลสื่อสารในบางพื้นที่

3.3 การตรวจกรองด้วยวิธี OFT, DCIP หรือ Hb E screen

- กรมอนามัยกำหนดให้ทุกโรงพยาบาลดำเนินการตรวจกรองด้วยวิธี OFT, DCIP หรือ Hb E screen ได้เอง จากการวิจัยครั้งนี้พบว่า ในโรงพยาบาล 37 โรง มี 34 โรง (ร้อยละ 91.9) ที่ดำเนินการตรวจกรองได้เองด้วยวิธี OFT เป็นหลัก ส่วนอีก 3 โรง (ร้อยละ 8.1) ที่เหลือไม่ได้ดำเนินการตรวจกรองเอง แต่จะส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการนอกโรงพยาบาล ในจำนวน 34 โรงนี้ มีเพียง 8 โรง (ร้อยละ 23.5) ที่ดำเนินการตรวจกรองด้วยวิธี OFT, DCIP หรือ Hb E screen
- ปัจจัยที่ทำให้โรงพยาบาลส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจกรองด้วยวิธี OFT, DCIP หรือ Hb E screen ได้เอง คือ จำนวนเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มารับบริการ และจำนวนผู้ป่วยอื่นที่จะต้องใช้บริการของห้องปฏิบัติการ ไม่สมดุลกัน ทำให้เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการมีภาระงานมาก จึงไม่สามารถเพิ่มการตรวจกรองด้วยวิธี DCIP หรือ Hb E screen ได้ อีกทั้งขึ้นอยู่กับนโยบายของผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือหัวหน้างานเกี่ยวกับการบริหารจัดการงบประมาณ ทรัพยากรบุคคล ภาระงานและความคุ้มทุน
- สำหรับผลการตรวจกรองบวกของหญิงตั้งครรภ์ในการวิจัยนี้ พบเพียงร้อยละ 22.9 ซึ่งต่ำกว่าอุบัติการณ์ของจังหวัดเชียงใหม่ จากการสัมภาษณ์เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ พบว่าน่าจะเป็นจากน้ำยาที่ใช้ไม่ได้มาตรฐาน ส่วนวิธีการทำและการอ่านผลถูกต้องตามมาตรฐาน
- สำหรับรูปแบบ Thal screen ที่สรุปได้จากการวิจัยนี้เป็น 7 รูปแบบที่แตกต่างกัน ซึ่งบางรูปแบบไม่ครอบคลุมการค้นหาผู้เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้ง 3 ชนิด เช่น หากตรวจกรองด้วย OFT หรือ MCV เพียงอย่างเดียวอาจหลุดผู้เป็นพาหะชนิด Hb E หรือหากส่งตรวจ PCR เฉพาะในรายที่มีผล OFT บวกและ Hb typing ปกติอาจหลุดผู้เป็นพาหะของยีน α-thal 1 (SEA type) เป็นต้น
- ระยะเวลาตั้งแต่รับการเจาะเลือดจนถึงวันที่โรงพยาบาลนัดหมายมาฟังผลการตรวจกรอง ส่วนใหญ่จะใช้เวลาภายในวันนั้น ถึง 7 วัน (ประมาณ 3 ใน 4 ของ 37 โรงพยาบาล) และที่เหลือจะใช้เวลาตั้งแต่ 14-28 วัน ซึ่งในกลุ่มนี้บางโรงพยาบาลอาจแจ้งผลการตรวจยืนยันพร้อมกันไปด้วย ซึ่งระยะเวลาช่วงนี้จะเร็วหรือช้าขึ้นกับปัจจัยหลักคือจำนวนและภาระงานของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ การที่โรงพยาบาลนัดหมายฟังผลการตรวจกรองช้าจะมีผลกระทบต่อการดำเนินงานขั้นตอนต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากร่วมกับอายุครรภ์ที่มากเมื่อมารับการตรวจกรองจะทำให้การค้นหาการเป็นคู่เสี่ยง การส่งตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด และการยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ตรวจพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรค ไม่สามารถดำเนินการได้ทันช่วงเวลาที่เหมาะสม ซึ่งกรมอนามัยได้ตั้งเงื่อนไขการให้บริการครบทุกขั้นตอน จะต้องเสร็จสิ้นเมื่ออายุครรภ์ไม่เกิน 24 สัปดาห์ [33]

3.4 การตรวจยืนยันชนิดพาหะธาลัสซีเมียด้วยชนิดฮีโมโกลบินและ Hb A_2

- กรมอนามัยได้กำหนดให้คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นสถาบันรับตรวจชนิดฮีโมโกลบินและ Hb A_2 ของโรงพยาบาลในจังหวัดเชียงใหม่ จังหวัดพะเยา และจังหวัดน่าน ซึ่งจากการวิจัยนี้พบว่า โรงพยาบาลทั้ง 37 โรง (ร้อยละ 100) ได้ส่งตรวจยืนยัน โดย 31 โรง (ร้อยละ 83.8) ส่งตรวจที่คณะแพทยศาสตร์ แต่เนื่องจากการตรวจยืนยันชนิดฮีโมโกลบินและ Hb A_2 เพียงเท่านี้ จะไม่สามารถค้นหาผู้เป็นพาหะยีน α-thal 1 (SEA type) ได้ ดังนั้นคณะแพทยศาสตร์จึงได้ทำการตรวจยืนยันถึงวิธี PCR for α-thal 1 (SEA type) ในเวลาเดียวกันเพื่อให้ได้ผลสรุปว่าไม่เป็นหรือเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงทั้ง 3 ชนิด จึงส่งผลกระทบทำให้การรายงานผลกลับไปยังโรงพยาบาลผู้ใช้บริการล่าช้ามาก และยังส่งผลกระทบต่อการวางแผนดูแลทารกในครรภ์ อาจไม่เหมาะสมและทันท่วงทีดังได้กล่าวไว้บ้างแล้วข้างต้น

- จากการสัมภาษณ์ พบว่า สูติแพทย์ แพทย์ และเจ้าหน้าที่พยาบาลผู้เกี่ยวข้องต้องการให้มีการแปลผลการตรวจเลือดว่าเป็นพาหะหรือไม่ และเป็นพาหะชนิดใด มากกว่าที่จะเป็นเพียงการรายงานผลเลือด ทั้งนี้เนื่องจากไม่มั่นใจในความรู้และประสบการณ์ที่มีอยู่
- ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ทราบผลการตรวจกรองจนถึงวันที่ทราบผลการตรวจยืนยัน พบว่า ส่วนใหญ่ (2 ใน 3 ของ 37 โรงพยาบาล) ใช้เวลาขั้นตอนนี้มากกว่า 2 สัปดาห์

3.5 การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

- ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาข้อมูลปี 2545-2546 ซึ่งมีจำนวนหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ 29,577 คน ควรพบคู่เสี่ยงทั้งสิ้น 740 คู่ โดยคำนวณจากการคาดการณ์ว่าทุก ๆ 1,000 ครรภ์ จะพบคู่เสี่ยง 25 คู่ แต่ข้อมูลที่เก็บได้พบคู่เสี่ยงเพียง 320 คู่ ซึ่งต่ำกว่าที่คาดการไว้ถึงร้อยละ 55 น่าจะเป็นเนื่องจากเกณฑ์การส่งตรวจยืนยันชนิดของการเป็นพาหะที่หลากหลาย และการค้นหาผู้เป็นคู่เสี่ยงไม่ครอบคลุมโรคธาลัสซีเมียที่ต้องการควบคุมทั้ง 3 ชนิด ดังกล่าวข้างต้น จึงทำให้มีการส่งตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจำนวนน้อยตามไปด้วย
- จากการวิจัยพบว่า การส่งตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีเพียงร้อยละ 73 ของจำนวนคู่เสี่ยง ซึ่งพบปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ คู่เสี่ยงไม่สมัครใจตรวจเพราะเหตุผลเสียเวลา เสียค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ขาดรายได้จากการทำงาน/ประกอบอาชีพ อายุครรภ์มากเกิน ทารกในครรภ์เสียชีวิตก่อนรับการตรวจ ตามไม่ได้เนื่องจากอยู่ต่างถิ่น เป็นต้น
- สำหรับระยะเวลาของการรอรับบริการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัยและการสัมภาษณ์ ไม่พบว่ามีอุปสรรคปัญหา เนื่องจากมีสูติแพทย์ที่พร้อมให้บริการ มีการติดต่อประสานงานเพื่อให้หญิงตั้งครรภ์ได้รับความสะดวกที่สุดในการส่งต่อ ซึ่งมีรูปแบบขั้นตอนที่ชัดเจน และมีหมายเลขโทรศัพท์เพื่อใช้ในการนัดหมายและตามผลหลังการตรวจ
- ค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด จากการสัมภาษณ์ไม่พบว่ามีอุปสรรคปัญหา เนื่องจากมีโครงการประกันสุขภาพ 30 บาทรองรับ, การประสานงานของศูนย์ประสานสิทธิแต่ละระดับและผู้รับบริการมีความสามารถในการรับภาระค่าใช้จ่ายเองได้ หากไม่มีสิทธิ 30 บาท

3.6 การสิ้นสุดการตั้งครรภ์

- จากการวิจัยพบว่า มีการยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรคร้อยละ 89.1 ซึ่งจากการสัมภาษณ์พบปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ อายุครรภ์มากเกินไปจึงไม่สามารถยุติการตั้งครรภ์ได้

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

- ห้องปฏิบัติการไม่สามารถให้บริการตรวจกรองหาผู้เป็นพาหะ Hb E ได้ ทั้งๆ ที่มีศักยภาพ
- ผลการตรวจกรองบวกมีอัตราต่ำกว่าอุบัติการณ์ของการเป็นพาหะของจังหวัดเชียงใหม่ ซึ่งน่าจะเป็นเนื่องจากน้ำยาที่ใช้ตรวจกรองไม่ได้มาตรฐาน
- รูปแบบการตรวจกรอง (Thal screen) มีหลากหลายมาก
- ระยะเวลาตั้งแต่เจาะเลือด จนถึงทราบว่าเป็นคู่เสี่ยงใช้เวลาค่อนข้างนาน

ข้อเสนอแนะ

- ปรับภาระงานเพื่อเพิ่มศักยภาพให้เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกแห่งสามารถทำการตรวจกรองหาผู้เป็นพาหะ Hb E ได้เองด้วยวิธี Hb E screen หรือ DCIP
- จัดหาน้ำยา อุปกรณ์ที่ได้มาตรฐาน ส่งให้แต่ละโรงพยาบาลโดยตรง ไม่ควรให้แต่ละโรงพยาบาลจัดหาเอง เนื่องจากไม่สามารถควบคุมคุณภาพของน้ำยาได้
- ปรับรูปแบบการตรวจกรอง (Thal screen) ให้เหลือเพียง 2 รูปแบบ คือ
  - *ถ้าหญิงตั้งครรภ์มาคนเดียว ตรวจกรองด้วยวิธี OFT หรือ MCV และ DCIP หรือ Hb E-screen ถ้าให้ผลลบทั้ง 2 วิธี ไม่ต้องตรวจสามี แต่ถ้าวิธีใดวิธีหนึ่งมีผลบวก ต้องตามสามีมารับการตรวจ*
  - *ถ้าหญิงตั้งครรภ์มาพร้อมสามี ตรวจกรองทั้งคู่ด้วยวิธี OFT หรือ MCV ถ้าคนใดคนหนึ่งมีผลบวก ให้ส่งตรวจยืนยันต่อทั้งคู่*
- เสริมบทบาทการดำเนินงานของจังหวัดเชียงใหม่ที่กำหนดโดยกรมอนามัยในส่วนการ

ตรวจยืนยันหาชนิดฮีโมโกลบิน และ Hb A_2 ซึ่งคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นสถาบันรับตรวจยืนยัน โดยการให้การส่งเสริมและสนับสนุนคณะแพทยศาสตร์ ทั้งทางด้านงบประมาณและจำนวนบุคลากรจนถึงขั้นจัดตั้งเป็นศูนย์ธาลัสซีเมียภาคเหนือ และกำหนดให้ศูนย์วิทยาศาสตร์เชียงใหม่มีส่วนร่วมในการรับตรวจยืนยันด้วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดำเนินงาน และลดระยะเวลาตั้งแต่เจาะเลือดจนถึงการทราบว่าเป็นคู่เสี่ยง

4. ด้านการจัดเก็บข้อมูลให้เป็นระบบ

ระบบการบริหารจัดการ ประสานงานภายในของแต่ละโรงพยาบาล และระบบการเก็บรวบรวมข้อมูล

- บุคลากรที่เกี่ยวข้องแต่ละระดับไม่รับทราบข้อมูลของกันและกัน ตัวอย่างเช่น หากมีหญิงตั้งครรภ์รายหนึ่งมาฝากครรภ์ครั้งแรกเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 18 สัปดาห์ โดยสามีไม่ได้มาด้วย ถ้าทางเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการรับทราบอายุครรภ์ อาจจะช่วยทำการตรวจและรายงานผลกลับมายังเจ้าหน้าที่พยาบาลผู้รับผิดชอบโดยเร็ว เพื่อดำเนินการตามสามี และเมื่อตามสามีมาได้ เจ้าหน้าที่พยาบาลควรระบุชื่อสามีพร้อมกับระบุให้ชัดเจนว่าเป็นสามีของหญิงตั้งครรภ์รายใด ทั้งนี้เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจะได้ดำเนินการตรวจหรือส่งตรวจต่อ และรายงานผลกลับมาให้เร็วขึ้น เพื่อระบุให้ได้ว่าเป็นคู่เสี่ยงหรือไม่ เป็นต้น ซึ่งหากการบริหารจัดการ ประสานงานภายในชัดเจน และมีผู้รับผิดชอบโดยตรงในการรวบรวมข้อมูลตัวเลขของการดำเนินงานแต่ละขั้นตอน จะทำให้สามารถประเมินความครอบคลุมและความสำเร็จของการดำเนินงานโครงการนี้ได้ ส่งผลทำให้มีการปรับนโยบายและแนวทางการปฏิบัติจากผู้บริหาร ตามผลการประเมินที่ได้
- ในบางโรงพยาบาลที่มีระบบเก็บรวบรวมข้อมูลที่ดี สามารถนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาสาเหตุและแนวทางแก้ไข ตัวอย่างเช่น การได้อุบัติการณ์ของผลบวก OFT ต่ำมาก เมื่อวิเคราะห์และแก้ไขแล้วได้อุบัติการณ์เพิ่มขึ้น

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

- ข้อมูลตัวเลขที่ได้ไม่สอดคล้องกันในแต่ละขั้นตอนและต่ำกว่าตัวเลขที่ได้จากการประมาณการ ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจกรอง จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจกรองบวก และได้รับการตรวจยืนยัน จำนวนสามีที่มารับการตรวจ จำนวนคู่เสี่ยงที่พบ จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด จำนวนทารกในครรภ์เป็นโรค และจำนวนการยุติการตั้งครรค์เมื่อพบทารกในครรภ์เป็นโรค

ข้อเสนอแนะ

- แต่ละโรงพยาบาลต้องกำหนดให้มีผู้รับผิดชอบโดยตรงในการเก็บรวบรวมข้อมูลจากหน่วยงานต่าง ๆ แต่ละจุด เพื่อประเมินผลการดำเนินงาน
- การเก็บรวบรวมข้อมูลจากหญิงตั้งครรภ์รายใหม่ทุกราย ควรมีรายละเอียดต่างๆ ทำเป็นตารางเพื่อง่ายต่อการกรอก วิเคราะห์ และประเมินผลการดำเนินงาน ดังแบบบันทึกการเก็บข้อมูล โครงการป้องกันโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์
- แต่ละโรงพยาบาลควรจัดแนวทางหรือแนวปฏิบัติเพื่อให้มีการประสานงานบุคลากรที่เกี่ยวข้องแต่ละระดับได้รับทราบข้อมูลของกันและกัน เช่น หากมีหญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ช้า ทางเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการควรทำการตรวจและรายงานผลกลับมายังเจ้าหน้าที่พยาบาลผู้รับผิดชอบโดยเร็ว เพื่อดำเนินการตามสามี และระบุให้ได้ว่าเป็นคู่เสี่ยงหรือไม่โดยเร็ว
- ตั้งคณะทำงานหรือคณะกรรมการระดับจังหวัด เพื่อติดตาม และประเมินผลการดำเนินการ รวมทั้งเป็นที่ปรึกษา แนะนำและให้ข้อคิดเห็นแก่บุคลากรผู้ปฏิบัติการเมื่อมีข้อสงสัย คำถาม หรือปัญหาจากการดำเนินงาน

5. ระบบเครือข่ายและการส่งต่อ

จากการสัมภาษณ์ไม่พบว่ามีอุปสรรคปัญหาที่ชัดเจน เนื่องจากมีระบบติดต่อประสานงานที่ชัดเจนเป็นขั้นเป็นตอน ทั้งทางโทรศัพท์และโทรสาร

6. นโยบายและแนวทางปฏิบัติในการใช้สิทธิโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 30 บาท

- จากการสัมภาษณ์พบว่าในระยะแรกของการเริ่มโครงการประกันสุขภาพ 30 บาท ยังคงมีอุปสรรคปัญหาอยู่บ้างในการสื่อสารนโยบายและแนวทางปฏิบัติของการใช้สิทธิโครงการประกันสุขภาพ 30 บาท ถึงระดับผู้ปฏิบัติการซึ่งไม่ทั่วถึงและกระจ่างชัดเจน ทำให้ใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาสิทธิไม่ครอบคลุมจนบางครั้งทำให้หญิงตั้งครรภ์และสามีพลาดโอกาสในการรับบริการซึ่งต่อมาได้มีการทำความเข้าใจกันระหว่างผู้บริหารสถานพยาบาลและเจ้าหน้าที่ผู้ให้บริการ จนได้ความชัดเจนระดับหนึ่ง ทำให้ผู้รับบริการได้รับสิทธิเพิ่มขึ้น

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

เจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติและผู้บริหารสถานพยาบาลยังมีความเข้าใจในนโยบายและแนวทางปฏิบัติในการใช้สิทธิโครงการประกันสุขภาพ 30 บาท ไม่กระจ่างชัดเจน

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการชี้แจงถึงนโยบายและแนวทางปฏิบัติในการใช้สิทธิโครงการประกันสุขภาพ 30 บาท ให้แก่ผู้ปฏิบัติเป็นระยะๆ สม่ำเสมอ โดยเฉพาะเมื่อมีการปรับเปลี่ยนแนวทางปฏิบัติบางประการ เช่น การตัดงบบริหารจัดการไว้ที่สำนักงานสาธารณสุข หรือการกระจายงบบริหารจัดการให้แก่แต่ละโรงพยาบาลที่ให้บริการโดยตรง เป็นต้น

7. นโยบายในการตรวจกรองหาผู้เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

จากการสัมภาษณ์พบว่า การรับทราบและเข้าใจถึงนโยบายของบุคลากรระดับปฏิบัติการ ยังไม่ชัดเจนและทั่วถึง ส่งผลกระทบต่อการปฏิบัติงาน ทำให้อาจหลุดการค้นหาคู่เสี่ยงที่อาจมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง เช่น หากหญิงตั้งครรภ์ตรวจแต่ OFT อย่างเดียว และได้ผลลบ จะไม่มีการติดตามสามีมารับการตรวจกรอง ทำให้อาจหลุดคู่เสี่ยงที่จะมีบุตรเป็นโรค b-thalassemia /HB E หรือหากทั้งคู่ได้รับการตรวจ OFT และ Hb typing (% Hb A_2) แล้วผลการตรวจพบว่า OFT บวกและ Hb typing (% Hb A_2) ปกติ จะไม่ส่งตรวจ PCR for a-thalassemia 1 (SEA type) ทำให้อาจหลุดคู่เสี่ยงที่จะมีบุตรเป็น Hb Bart's hydrops fetalis

สรุปข้อมูลที่ได้จากการศึกษา

การรับทราบและเข้าใจถึงนโยบาย และเป้าหมายเกี่ยวกับโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของบุคลากรระดับปฏิบัติการ ยังไม่ชัดเจน และทั่วถึง

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการชี้แจงนโยบายและเป้าหมายของโครงการให้แก่บุคลากรระดับปฏิบัติการเป็นระยะๆ สม่ำเสมอ

- *โดยสรุป คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าสาเหตุที่ทำให้ขั้นตอนการให้บริการมีปัญหา น่าจะเป็นการบริหารจัดการระบบเก็บรวบรวมข้อมูล จึงควรได้ศึกษาเจาะลึกต่อไปพร้อมให้ความรู้ฟื้นฟูวิชาการและเสนอรูปแบบตารางการเก็บรวบรวมข้อมูล (รูปที่ 2) ในคราวศึกษาเจาะลึกนั้นเลย*

ข้อสังเกตจากการติดตามผลการดำเนินงาน

ข้อสังเกต : เทคนิคที่โรงพยาบาลต่าง ๆ ใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดำเนินงาน

จากการสัมภาษณ์บุคลากรแต่ละโรงพยาบาล ได้ข้อมูลเพิ่มเติมที่น่าจะมีผลต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของการดำเนินงานโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งอาจนำไปประยุกต์ใช้ตามความเหมาะสมในแต่ละพื้นที่ ดังนี้

1. ด้านผู้รับบริการ

- การจดหมายเลขโทรศัพท์ของหญิงตั้งครรภ์เพื่อใช้ในการตามกลับมากรณีที่เร่งด่วน
- การให้หญิงตั้งครรภ์โทรศัพท์ถามผลการตรวจกรองในวันรุ่งขึ้น

รูปที่ 2 แบบบันทึกการเก็บข้อมูล โครงการป้องกันโรคธาลัสซีเมียในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์

คู่ที่	ชื่อ	วันที่เจาะเลือดตรวจกรอง	อายุครรภ์	ผลการตรวจกรอง				ผลตรวจยืนยัน		สรุปการเป็นพาหะ		ความเสี่ยงของทารก		PND		ผลตรวจ PND			TOP	
				OFT	MCV	DCIP	E screen	% HbA2	PCR	ไม่เป็น	เป็นพาหะชนิด	ไม่เสี่ยง	เสี่ยงต่อชนิด	ทำ	ไม่ทำเพราะ	ไม่เป็นพาหะ	เป็นพาหะชนิด	เป็นโรคชนิด	ทำ	ไม่ทำเพราะ
1	หญิงตั้งครรภ์																			
	สามี																			
2	หญิงตั้งครรภ์																			
	สามี																			
3	หญิงตั้งครรภ์																			
	สามี																			

2. ด้านผู้ให้บริการ

- มีคลินิกนิรนามเป็นผู้ติดตามผลเลือดทั้งหมด และติดตามหญิงตั้งครรภ์และสามีเมื่อมีข้อบ่งชี้
- มีการจัดอบรมเจ้าหน้าที่สถานีอนามัยให้มีความรู้และเน้นให้หญิงตั้งครรภ์พาสามีมาด้วยในวันฝากครรภ์ครั้งแรก (1st ANC)
- มีแผนการจัดอบรมให้เจ้าหน้าที่สถานีอนามัยให้ทำการตรวจกรองด้วยวิธี OFT ได้เอง

3. ด้านการให้บริการ

- การให้สถานีอนามัยประชาสัมพันธ์ว่า ในการฝากครรภ์ครั้งแรก (1st ANC) จะต้องพาสามีมาด้วยทุกคน
- การเจาะเลือดตรวจเมื่อมาฝากครรภ์ จะเจาะเลือดตรวจเมื่อพาสามีมาด้วยกันเท่านั้น
- การเขียนใบสั่งส่งตรวจเลือดให้ไปตรวจที่อื่นในกรณีที่สามีไม่สามารถมาตรวจเลือดได้และให้ส่งผลการตรวจกลับมา
- การให้อาสาสมัครหมู่บ้านค้นหาหญิงตั้งครรภ์เพื่อให้มาฝากครรภ์เร็วขึ้น
- ปรับระบบการฟังผลเลือดคัดกรองให้เร็วขึ้นจากการใช้เวลา 1 สัปดาห์เป็นภายในวันนั้น
- เพิ่มจำนวนวันของการให้บริการฝากครรภ์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ counseling

4. ด้านการบริหารจัดการภายในของโรงพยาบาลและระบบข้อมูล

- การจัดระบบเก็บข้อมูลเป็นหมวดหมู่และครอบคลุม
- การที่เจ้าหน้าที่ห้องฝากครรภ์และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการปรึกษาหารือกันอย่างสม่ำเสมอเพื่อปรับปรุงการบริหารจัดการ
- การมีผังขั้นตอนการส่งตรวจยืนยัน การแปลผลเลือด การจับคู่เสี่ยงที่ชัดเจน เพื่อเป็นแนวทางให้เจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องใช้ขณะปฏิบัติงาน

5. ด้านระบบเครือข่าย

- การมีการประสานงานของศูนย์ประสานสิทธิระหว่างโรงพยาบาลที่จะส่งต่อกับศูนย์ประสานสิทธิจังหวัดและศูนย์ประสานสิทธิของคณะแพทยศาสตร์ เพื่อให้ความช่วยเหลือในรายที่ไม่มีสิทธิใด ๆ เลยและไม่มีเงิน

6. ด้านนโยบาย

- การใช้นโยบายของกรมอนามัยเรื่อง "โรงเรียนพ่อ-แม่" ในช่วงขณะตั้งครรภ์จะช่วยเพิ่มจำนวนสามีมาพร้อมภรรยาใน 1st ANC และเพิ่มประสิทธิภาพในการเก็บข้อมูลได้เป็นคู่ ๆ เนื่องจากมารับการตรวจพร้อมกัน
- การมีโครงการส่งเสริมสุขภาพครอบครัว โครงการแกนนำสุขภาพครอบครัว เพื่อรณรงค์ให้สามีมาพร้อมตอน 1st ANC และมาฝากครรภ์เร็วขึ้น

7. ด้านค่าใช้จ่าย

- การเหมาจ่ายตั้งแต่การตรวจกรองจนถึงการทราบผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด 200 บาทต่อคู่ เพื่อช่วยลดภาระค่าใช้จ่าย
- การไม่คิดค่าตรวจกรองสามี หากสามีกลับมาตรวจภายใน 3 วันหลังจากภรรยาถูกตรวจ
- การช่วยเหลือค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปรับบริการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด โดยให้หญิงตั้งครรภ์เดินทางไปพร้อมรถของโรงพยาบาลที่จะเข้าเมืองในวันนั้นพอดี

8. ด้านอื่น ๆ

- การรับแจ้งเกิดของอำเภอที่กำหนดให้ใช้สมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก (สีชมพู) ของกระทรวงสาธารณสุขประกอบการรับแจ้งเกิดเนื่องจากมีข้อมูลที่ถูกต้องของบิดาและมารดาซักโดยเจ้าหน้าที่พยาบาล ซึ่งสามารถนำมาใช้ต่อขณะแจ้งเกิดได้ ทำให้เพิ่มอัตราการฝากครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์เพื่อให้ได้สมุดบันทึกนี้ไปประกอบการแจ้งเกิด
- การอบรมครู-นักเรียน เรื่องธาลัสซีเมียโดยกระทรวงสาธารณสุขปี 2544 ส่งผลให้บุคคลกลุ่มนี้เมื่อย่างเข้าสู่การเป็นคู่สมรสและตั้งครรภ์ มีความรู้และเข้าใจเร็ว-ง่าย เมื่อให้คำปรึกษาแนะนำ
- การมีโครงการ premarital counseling ทำให้เมื่อเวลามาฝากครรภ์ สามีจะมาพร้อมใน 1st ANC มากขึ้น
- การมีแผนเชิงรุก โดยจัดอบรมให้ความรู้แก่นักเรียนระดับมัธยมและผู้ทำงานในโรงงานเพื่อแก้ปัญหามาฝากครรภ์ช้า

จากงานวิจัยดังกล่าวของรศ.พญ.พรรณี ศิริวรรธนาภา และคณะ[34] ประเมินโครงการฯรวมทั้งสรุปปัญหาและอุปสรรคของโครงการในโรงพยาบาลทุกระดับทั้งหมด 37 โรงในเขตจังหวัดเชียงใหม่และบางส่วนของจังหวัดเชียงรายที่ดำเนินโครงการในปีพ.ศ. 2545-2546 ซึ่งได้ข้อมูลว่ามีประเด็นที่เป็นปัญหาของโครงการดังนี้

1. การเริ่มฝากครรภ์ที่ช้า
2. การติดตามสามีเพื่อมาเข้าโปรแกรม
3. คุณภาพของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
4. การรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช้า ส่วนมากเกิดจากการสื่อสารภายในองค์กร
5. ปัญหาการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์
6. ปัญหาการย้ายถิ่นฐานของคู่สมรส
7. การปฏิเสธการวินิจฉัยก่อนคลอด

สำหรับเรื่องที่น่าสนใจแต่ยังไม่ได้รับการประเมินที่จริงจังได้แก่กระบวนการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมีย ทั้งเรื่องประสิทธิภาพของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ มาตรฐานของกระบวนการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ กระบวนการสอนเพื่อให้สามารถเป็นผู้ให้คำปรึกษา รูปแบบของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ทั้งหมดนี้ยังไม่ได้รับการประเมินอย่างจริงจังและเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์

***โดยสรุป** โครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนี้มีกิจกรรมที่เป็นรูปธรรมอยู่ 5 ขั้นตอนดังกล่าว ขอสรุปและให้ข้อเสนอแนะจากประสบการณ์ของผู้เขียน ในแต่ละประเด็นดังนี้*

1. การให้ความรู้แก่ประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขนั้นขณะนี้น่าจะอยู่ในเกณฑ์ที่พอใช้ได้ แต่ควรหาวิธีการเพื่อทำให้มีความยั่งยืนในความเข้าใจหรือมีระบบในการเพิ่มเติมหรือทบทวนความเข้าใจอย่างต่อเนื่อง เช่นการทบทวนหรือศึกษาด้วยตนเอง
2. การตรวจกรองหาผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย ในหญิงตั้งครรภ์หรือผู้ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ปัจจุบันมีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่องรวมทั้งงานวิจัยที่กำลังดำเนินการอยู่นี้ น่าจะได้คำตอบของ strategy ที่เหมาะสมที่สุดสำหรับประเทศไทย รวมทั้งประสิทธิภาพของโครงการ อย่างไรก็ตามควรติดตามหรือประเมินประสิทธิภาพของโครงการนี้อย่างต่อเนื่องและเป็นระบบ
3. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ สำหรับธาลัสซีเมีย มีการให้บริการอยู่แล้วแต่ยังไม่มีการประเมินที่ชัดเจนว่ามีประสิทธิภาพเป็นอย่างไร รวมทั้งรูปแบบที่เหมาะสมสำหรับการให้คำปรึกษาแนะนำในประเทศไทย
4. การวินิจฉัยก่อนคลอด โดยเทคนิคทางสูติศาสตร์นับได้ว่ามีการพัฒนามามากพอแล้ว น่าจะอยู่ในช่วงของการกระจายบริการให้ทั่วถึง ส่วนทางด้านการวินิจฉัยก่อนการฝังตัวนั้น นับได้ว่ามีความก้าวหน้ามากที่สุดอย่างหนึ่ง อาจจะมีการพัฒนาไปสู่การเป็นทางเลือกสำหรับคู่สมรสที่จำเพาะเจาะจง อาจจะยังไม่เหมาะที่จะใช้บริการโดยทั่วไปด้วยความยุ่งยากของเทคนิคและค่าใช้จ่ายที่สูง ส่วนทางเลือกอื่นๆเช่นการวินิจฉัยโดยเทคนิคการตรวจสารพันธุกรรมของทารกในพลาสม่าของมารดา (fetal cell free DNA in maternal plasma) ควรส่งเสริมให้ทำการวิจัยเพื่อนำไปสู่การใช้งานได้ในวงกว้างต่อไป
5. การให้ข้อมูลทางเลือกแก่คู่สมรส ในกรณีที่ทราบว่าบุตรในครรภ์เป็นโรค ในส่วนนี้อาจจะยังมีประเด็นที่สอดคล้องกับการให้ข้อมูลของความรุนแรงของโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรค b-thal/Hb E ซึ่งมีความหลากหลายของความรุนแรงของโรค ซึ่งจะนำไปสู่การตัดสินใจของคู่สมรส งานวิจัยที่เกี่ยวข้องเช่น genotype and phenotype correlation ยังคงมีอย่างต่อเนื่องแม้ว่าจะยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนมากที่สุดก็ตามแต่ในปัจจุบันก็มีข้อมูลมากพอระดับที่จะใช้แนะนำคู่สมรสได้(อ่านเพิ่มเติมในบทที่ 14)

เอกสารอ้างอิง

1. ประเวศ วะสี. แผนงานธาลัสซีเมียแห่งชาติ.ใน:วิชัย เทียนถาวร, จินตนา พัฒนพงศ์ธร, บรรณาธิการ. รายงานการประชุมโครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย สู่ 30 บาท หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องในวันแม่แห่งชาติ (12 สิงหามหาราชินี).กรุงเทพ : โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์,2544:6-42.
2. รายงานทางวิชาการคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญโรคเลือด. สถานการณ์ปัจจุบันและกลวิธีในการป้องกันและควบคุมโรคเลือดในประเทศไทย.กรุงเทพฯ:นำอักษรการพิมพ์,2533:11.
3. ธีระ พิทักษ์ประเวช.นโยบาย:ธาลัสซีเมีย สู่ 30 บาท หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และแนวทางการบริการอย่างมีคุณภาพ.ใน:วิชัย เทียนถาวร,จินตนา พัฒนพงศ์ธร,บรรณาธิการ.รายงานการประชุมโครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย สู่ 30 บาท หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องในวันแม่แห่งชาติ (12 สิงหามหาราชินี).กรุงเทพ:โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์,2544:1-5.
4. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 11 ประจำปี 2548 วันที่ 1-2 กันยายน 2548 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพฯ
5. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 14 ประจำปี 2551 วันที่ 25-27 มิถุนายน 2551 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพฯ
6. Country action plan : โครงการจดทะเบียนความพิการแต่กำเนิดโดยความร่วมมือของกรมการแพทย์ กรมอนามัย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สมาคมเพื่อเด็กพิการแต่กำเนิดแห่งประเทศไทย มูลนิธิโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กระทรวงศึกษาธิการ องค์การยูนิเซฟ(ข้อมูลจากคณะกรรมการ)
7. ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยกุล, วีรวิทย์ ปิยะมงคล, ชัยรัตน์ คุณาวิกติกุล, บุษกร กิจสิริสกุล และ Steger HF. Prospective study of the prevention and control of severe thalassemia syndrome. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 3 ประจำปี 2538 วันที่ 9-10 พฤศจิกายน 2538 ณ อาคารเรียนรวม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
8. Steger HF, Sa-ngunsermsri T. The Chiangmai approach for alpha thal-1(SEA) screening on a larger scale. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 4 ประจำปี 2541 วันที่ 2-4 กันยายน 2541 ณ อาคารเรียนรวม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
9. Steger HF, Phumyu N, Sa-nguansermsri T. The development of a PCR kit for the detection of alpha-thalassemia-1 of the Southeast Asia type (SEA). Chiang Mai Medical Bull 1997;36:72.
10. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์. ความคุ้มทุนของโครงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย : กรณีศึกษาของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. เอกสารประกอบการประชุมสัมมนาวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 8 วันที่ 8-9 สิงหาคม 2545 ณ โรงแรมโฆษะ จังหวัดขอนแก่น
11. Wanapirak C, Tongsong T, Sirivatanapa P, Sa-nguansermsri T, Sekararithi R, Tuggapichitti A. Prenatal strategies for reducing severe thalassemia in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1998; 60(3): 239-44.
12. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. Prenat Diagn 2000; 20(3): 229-34.
13. Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Tongsong T. Screening for hemoglobin E trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2004;86(3):390-1.
14. Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(1):26-9.
15. Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Comparison of the accuracy of dichlorophenolindophenol (DCIP), modified DCIP, and hemoglobin E tests to screen for the HbE trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2009;107(1):59-60.
16. Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tayapiwatana C, Kasinrerk W, Tongsong T. Accuracy of immunochromatographic strip test in diagnosis of alpha-thalassemia-1 carrier. J Med Assoc Thai 2011;94(7):761-5.
17. Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Dangwibul S, Fucharoen S. A simplified screening strategy for thalassaemia and haemoglobin E in rural communities in south-east Asia. Bull World Health Organ 2004; 82(5): 364-72.
18. Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Tongsong T. Screening for hemoglobin E trait in pregnant women. Int J Gynaecol Obstet 2004; 86(3): 390-1.
19. Sanguansermsri T, Sangkapreecha C, Steger H. Hb E screening test. Thai J Hematol Transf Med 1998; 8: 215-21.
20. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirichotiyakul S, Piyamonkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1320 cases. Prenat Diagn 2000; 20: 224-228.
21. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Sirichotiyakul S, Piyamonkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 719-23.
22. Sanguansermsri T, Thanaratanakorn P, Steger HF, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobin Bart's hydrops fetalis by HPLC analysis of hemoglobin in fetal blood sample. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32(1): 180-5.
23. Tongsong T, Wanapirak C,Sirivatanapa P, Sanguansermsri T, et al. Prenatal Eradication of Hb Bart's Hydrops Fetalis. J Reprod Med 2001; 46: 18-22.

24. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamonkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. J Clin Ultrasound 1996; 24(2): 73-7.

25. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. Prenat Diagn 1999; 19: 1027-1030.

26. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์. การปรับใช้นโยบายการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในระดับรากหญ้า. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 14 ประจำปี 2551 วันที่ 25-27 มิถุนายน 2551 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพฯ

27. รายงานประจำปีของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประจำปี พ.ศ.2546-2556

28. ศิริพร กัญชนะ.การดำเนินงานป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติของกรมอนามัยและการสนับสนุนหน่วยงานต่างๆ.ใน:วิชัย เทียนถาวร,จินตนา พัฒนพงศ์ธร,บรรณาธิการ.รายงานการประชุมโครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย สู่ 30 บาท หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องในวันแม่แห่งชาติ (12 สิงหามหาราชินี).กรุงเทพ:โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, 2544:109-120.

29. พรรณี ศิริวรรธนาภา, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, ธีระ ทองสง, พฤหัส จันทร์ประภาพ, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี และคณะ.โครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่:รูปแบบการให้บริการ.แพทยสภาสาร 2541:256-64.

30. พรรณี ศิริวรรธนาภา,ชัยรัตน์ คุณาวิกติกุล,ธีระ ทองสง,ชเนนทร์ วนาภิรักษ์,สุพัตรา ศิริโชติยะกุล,วีรวิทย์ ปิยะมงคล และคณะ.โครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมียโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่:ผลการดำเนินงาน 10 ปี.บทคัดย่อการประชุมวิชาการวันมหิดล ครั้งที่ 28 วันที่ 24 กันยายน 2547 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.เชียงใหม่เวชสาร 2547;43(3):7.

31. วิชัย เทียนถาวร.การประเมินผลโครงการป้องกัน และควบคุมโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย กลุ่มหญิงตั้งครรภ์ในสถานบริการของรัฐ จังหวัดเชียงใหม่ ปี 2542

32. พรรณี ศิริวรรธนาภา, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, อภิรดี ตรรกไพจิตร, อุบล เลี่ยวปรีชา และ อนงค์ สุนทรานนท์. รายงานฉบับสมบูรณ์ โครงการ "การศึกษาปัญหาในการดำเนินการโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของจังหวัดเชียงใหม่ ระยะที่ 1" กันยายน 2548. ชุดโครงการวิจัยสุขภาพ สนับสนุนโดยเครือข่ายวิจัยสุขภาพ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

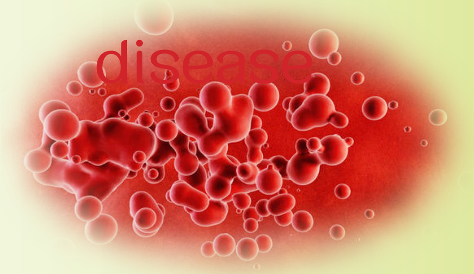
33. กรมอนามัย : ขั้นตอนการปฏิบัติ ส่งเสริม ป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ, 2548

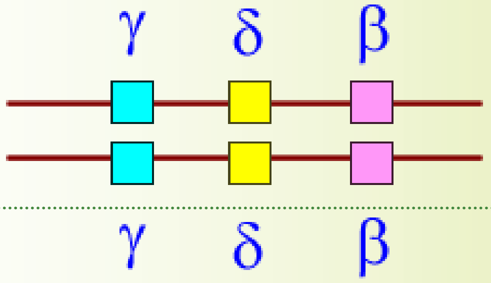
34. พรรณี ศิริวรรธนาภา, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, อนงค์ สุนทรานนท์, อภิรดี ตรรกไพจิตร และ อุบล เลี่ยวปรีชา. ปัญหาในการดำเนินการโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของจังหวัดเชียงใหม่. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 12 ประจำปี 2549 วันที่ 24-26 พฤษภาคม 2549 ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์รอยัล อุดรธานี

บทที่ 14

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

Genetic Counselling in Thalassemia





ร.ศ. น.พ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- หลักการของการให้คำปรึกษา........228
- คุณสมบัติโดยทั่วไปของผู้ให้คำปรึกษา........229
- วิธีการให้คำปรึกษาแนะนำ........229
- การให้คำปรึกษาเรื่องโรคธาลัสซีเมีย........229
- คุณสมบัติเฉพาะของผู้ให้คำปรึกษา........231
- ขั้นตอนและข้อมูลในการให้คำปรึกษา........231
- การให้คำปรึกษาในกรณีมาฝากครรภ์ครั้งแรก........232
  หรือให้คำปรึกษาก่อนสมรส (ก่อนการตรวจเลือด)
- การให้คำปรึกษาในกรณีที่เป็นพาหะ........236
- การให้คำปรึกษากรณีที่เป็นคู่เสี่ยง........239
- การให้คำปรึกษาหลังวินิจฉัยก่อนคลอด........241
- การให้คำปรึกษาหลังยุติการตั้งครรภ์........242
- ปัญหาที่พบได้บ่อยในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์........243
  ของโรคธาลัสซีเมีย
- สรุป........244
- เอกสารอ้างอิง........244

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (genetic counselling) คือ การสื่อสารที่มุ่งเน้นถึงการจัดการกับปัญหาซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางพันธุกรรมหรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวในครอบครัวใดครอบครัวหนึ่ง โดยกระบวนการนี้ต้องอาศัยผู้ที่มีความเชี่ยวชาญหรือผ่านการฝึกฝน เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยหรือครอบครัวมีความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรค สาเหตุและแนวทางการรักษา โอกาสการเกิดซ้ำกับสมาชิกในครอบครัวและทางเลือกในการจัดการกับความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำ ให้ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับทางเลือกที่เป็นไปได้และเหมาะสมมากที่สุด รวมทั้งแนะนำเรื่องการปรับตัวของผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวกับโรคที่เป็นอีกด้วย เพื่อเป็นการวางแผนในการตัดสินใจต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง และด้วยส่วนใหญ่มักจะเป็นกระบวนการที่ทำให้ครอบครัวได้รับข้อมูลที่มักจะถือว่าไม่ปกติ ซึ่งส่งผลต่อสภาวะทางจิตใจด้วยเสมอ ดังนั้นผู้ที่ให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ควรมีความไวในการรับรู้ถึงสภาวะทางจิตใจของผู้รับคำแนะนำเพื่อใช้ในการตัดสินใจว่าจะแนะนำต่อในคราวนั้นหรือจะมาให้ข้อมูลเพิ่มเติมในคราวต่อๆไป[1]

จากประวัติศาสตร์ที่ผ่านมา การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ได้มีการพัฒนามาเป็นลำดับขั้น โดยในระยะแรกเริ่มตั้งแต่คริสต์ศตวรรษที่ 20 ได้เกิดแนวคิดที่เรียกว่า Eugenic model หรือ รูปแบบการปรับปรุงพันธุกรรม โดยส่งเสริมให้บุคคลที่มีประโยชน์และเป็นที่ยอมรับในสังคมให้มีลูกมากขึ้น และในทางกลับกันได้ให้ข้อมูลแก่ครอบครัวที่มีลักษณะผิดปกติเนื่องจากพันธุกรรมในทางชักจูงโน้มน้าวไม่ให้มีลูก ซึ่งการนำความรู้ทางพันธุศาสตร์ไปใช้ในทางที่ไม่สมควรในลักษณะนี้ได้เปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากความรู้ทางพันธุศาสตร์เพิ่มมากขึ้น จึงได้เปลี่ยนจากระบบ Eugenic model เป็นรูปแบบของการป้องกันโรค (Medical / Preventive model) และได้เปลี่ยนจากการให้คำแนะนำ (advising) เป็นการให้คำปรึกษาแนะนำ (counselling) และเป็นการให้คำแนะนำโดยจะไม่ชี้ทางว่าควรตัดสินใจอย่างไร (nondirective counselling) โดยคำว่า genetic counselling ได้เริ่มใช้โดย Sheldon Reed เป็นคนแรกเมื่อ พ.ศ. 2490 ส่วนคำในภาษาไทยว่า "การให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์" เริ่มใช้เมื่อ พศ. 2521 โดย ศาสตราจารย์ พญ. คุณสุภา ณ นคร[2]

ในระยะประมาณ 10 ปีต่อมารูปแบบได้เปลี่ยนแปลงไปอีกครั้ง เนื่องจากมีทางเลือกแก่ผู้ป่วยมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการวินิจฉัยโรคก่อนคลอดหรือแม้แต่การตรวจคัดกรอง ซึ่งหมายรวมถึง Down's syndrome screening system ด้วย ดังนั้นรูปแบบจึงเป็น decision making model (รูปแบบการตัดสินใจ) โดยเน้นความสำคัญของการปกครองตัวเอง (autonomy) ของผู้รับคำปรึกษาแนะนำ ให้ข้อมูลในทุกประเด็นที่เกี่ยวข้อง และให้ผู้รับคำปรึกษาตัดสินใจด้วยตนเอง แต่เนื่องจากปัญหาที่ตามมาคือหลังจากได้รับข้อมูลแล้ว ผู้รับคำปรึกษาและครอบครัวอาจได้รับผลกระทบทางด้านจิตใจและอารมณ์ตามมา เช่นความวิตกกังวล ความหวาดหวั่น ทำให้การให้คำปรึกษาในปัจจุบันให้ความสนใจกับการรับรู้ข้อมูลและการตอบสนองทางอารมณ์ ความรู้สึก สนับสนุนส่งเสริมให้เผชิญกับปัญหาและปรับตัวได้ รูปแบบการให้คำปรึกษาจึงเปลี่ยนแปลงเป็นรูปแบบของการทำจิตบำบัด (psychotherapeutic model) ในที่สุด[2]

โดยสรุปแล้วการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สาระความรู้และข้อเท็จจริง (Fact) เกี่ยวกับโรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อให้ผู้มาขอรับคำปรึกษาแนะนำ

1. เข้าใจผลที่เกิดตามมาเนื่องจากการเป็นโรคดังกล่าว
2. ทราบอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคหรือการถ่ายทอดโรคนั้น
3. ลดหรือคลายความวิตกกังวล
4. สามารถตัดสินใจเลือกทางเลือกที่เหมาะสมได้
5. หาทางป้องกันแก้ไขไม่ให้มีลูกเป็นโรค
6. มีข้อมูลตัดสินใจเกี่ยวกับการวางแผนครอบครัวด้วยตนเอง

หลักการของการให้คำปรึกษา

โดยทั่วไปหลักการของการให้คำปรึกษาแนะนำคือผู้รับคำปรึกษาแนะนำมาด้วยความสมัครใจ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำไม่เลือกปฏิบัติ ให้คำปรึกษาแนะนำอย่างเท่าเทียม โดยให้ข้อมูลแก่ผู้มารับคำปรึกษาแนะนำที่เป็นความจริง ไม่ปิดบัง ให้ข้อมูลเต็มที่ในทุกด้าน รวมทั้งให้ทางเลือกที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเกิดความรู้ความเข้าใจอย่างแท้จริงและสามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของการตรวจคัดกรองหรือวิธีการรักษา นอกจากนี้การให้คำปรึกษาแนะนำต้องเป็นการสื่อสารสองทางและไม่ชี้นำว่าควรตัดสินใจอย่างไร ซึ่งเป็นสิ่งที่ต่างจากการให้คำแนะนำที่เป็นการสื่อสารทางเดียว นอกจากนี้ถือได้ว่าการให้คำปรึกษาแนะนำเป็น "กระบวนการ" ดังนั้นต้องให้เวลาสำหรับผู้รับคำปรึกษาแนะนำที่ต้องใช้เวลาในการทำความเข้าใจกับข้อมูลที่ค่อนข้างซับซ้อนและอาจก่อให้เกิดความทุกข์ใจและต้องใช้เวลาในการตัดสินใจและต้องให้ความสำคัญกับประเด็นทางด้านจิตใจและบริบททางจิตสังคมซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการตัดสินใจของผู้รับคำปรึกษาแนะนำ และต้องเก็บรักษาข้อมูลไว้เป็นความลับเพื่อสิทธิความเป็นส่วนตัวของผู้รับคำปรึกษาและครอบครัว กล่าวโดยสรุปแล้ว หลักสำคัญที่สุดของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์คือเรื่องของ "patient autonomy" ซึ่งหมายถึงการที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำได้รับข้อมูลอย่างถูกต้องและเพียงพอ จนมีความเข้าใจอย่างถ่องแท้และสามารถตัดสินใจด้วยตนเองได้

กล่าวโดยสรุปแล้ว หลัก (principle) หรือข้อบัญญัติพื้นฐาน (basic tenet) ในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ มี 4 ประเด็นคือ[3]

1. การให้คำปรึกษาแนะนำโดยไม่ชี้ทางว่าควรตัดสินใจอย่างไร (non-directive counselling) : ถือว่าเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด เนื่องจากผู้รับคำปรึกษาแนะนำต้องสามารถตัดสินใจและมีความเป็นอิสระในการกำหนดทางเดินชีวิตของตนเอง (autonomy) ด้วยเหตุผลที่ว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำย่อมเป็นผู้ที่รู้ดีกว่าใครว่าสิ่งใดหรือทางเลือกใดดีที่สุดสำหรับตนเอง และผู้รับคำปรึกษาแนะนำจะต้องรับผลและอยู่กับผลของการตัดสินใจไปตลอดชีวิต ซึ่งผู้ให้คำปรึกษาแนะนำไม่เพียงแต่ต้องพยายามหลีกเลี่ยงการไม่ตอบคำถามหรือตัดสินใจแทนเท่านั้น แต่ต้องให้ข้อมูลที่สมดุลในทางเลือกต่างๆที่ให้ ด้วยเจตคติที่ถูกต้องที่จะส่งเสริมให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำตัดสินใจบนพื้นฐานค่านิยมและความเชื่อของตนเอง และผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องระมัดระวังไม่ให้ค่านิยมส่วนตัวไปมีผลต่อการตัดสินใจของผู้รับคำปรึกษาแนะนำ ซึ่งอาจไม่ได้ตั้งใจ ไม่ว่าจะเป็นด้วยวาจา ระยะเวลาในการอธิบายหรือให้ข้อมูลที่อาจไม่เท่ากันในระหว่างสองทางเลือก หรือแม้แต่ภาษากายที่อาจแสดงออกว่าไม่เห็นด้วยกับการตัดสินใจของผู้รับคำปรึกษาแนะนำก็ตาม
2. การให้ข้อมูลที่เป็นจริงโดยไม่บิดเบือนหรือปิดบัง (truthfulness) : เป็นสิ่งที่ช่วยส่งเสริมการตัดสินใจอย่างเป็นอิสระของผู้รับคำปรึกษาแนะนำ เนื่องจากข้อมูลที่ถูกต้องตามหลักความเป็นจริงเท่านั้นที่จะนำไปสู่การตัดสินใจที่เหมาะสมที่สุดได้
3. การเก็บรักษาข้อมูลไว้เป็นความลับ (confidentiality) : เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเกิดความไว้วางใจ และยังถือว่าเป็นสิทธิผู้ป่วยขั้นพื้นฐานอีกด้วย
4. การมุ่งประโยชน์ของผู้ป่วยและครอบครัวเป็นหลัก (concern for the individual หรือ patient-centered approach) : หมายถึงการให้ความสำคัญต่อการช่วยเหลือหรือแก้ไขปัญหาของผู้รับคำปรึกษาแนะนำและครอบครัวมากกว่าที่จะคำนึงถึงผลกระทบหรือภาระต่อสังคมโดยรวม เช่น ในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำต้องการดำเนินการตั้งครรภ์ต่อ แม้พบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง เป็นต้น

จากประเด็นที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าผู้ให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์นั้น นอกจากต้องมีความรู้เป็นอย่างดีในเรื่องโรคนั้นๆแล้วยังต้องมีลักษณะพิเศษที่ต่างไปจากผู้ในคำปรึกษาทั่วๆไป เพราะนอกจากให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ความเสี่ยงการเกิดโรคของผู้รับคำปรึกษาแนะนำและสมาชิกในครอบครัว การตรวจทางพันธุศาสตร์และทางเลือกหลังทราบผลตรวจแล้ว ยังต้องคำนึงถึงประเด็นทางด้านสังคมและจริยธรรมที่อาจเกิดขึ้นตามมาอีกด้วย

ดังนั้นถ้ากล่าวโดยสรุปแล้วประเด็นของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์คือ

1. เพื่อการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง เช่น
   - เป็นโรคทางพันธุกรรม
   - อาจอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การบันทึกพงศาวลี (pedigree)
   - การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจโครโมโซม การตรวจหาเอนไซม์ หรือการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ
2. เพื่อบอกการดำเนินโรคและผลกระทบจากโรค
3. เพื่อประเมินความเสี่ยงในการถ่ายทอดโรค เช่น แบบแผนการถ่ายทอดโรคในแบบต่างๆ autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR), X-linked recessive (XR), multifactorial
4. ให้ทางเลือกแก่ผู้รับคำปรึกษา เช่น ไม่แต่งงาน ไม่มีบุตร รับบุตรบุญธรรม การผสมเทียมโดยใช้ donor หรือ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis)
5. ให้ผู้รับคำปรึกษาและคู่สมรสเป็นผู้ตัดสินใจเองในทางเลือกต่างๆดังกล่าว

คุณสมบัติโดยทั่วไปของผู้ให้คำปรึกษา

1. มีทักษะในการสร้างสัมพันธภาพกับผู้รับบริการ
2. มีทักษะในการฟัง เพื่อให้ผู้รับบริการแสดงออกง่ายขึ้นและอยากรับการปรึกษาแนะนำ
3. มีทักษะในการสื่อสาร ทั้งวาจา ภาษากาย และใจ
4. มีทักษะในการตั้งคำถาม
5. มีทักษะในการสังเกต ให้กำลังใจ เข้าใจ และไวต่อความรู้สึก
6. มีทักษะในการตีความและสรุปความที่ได้รับจากผู้รับบริการ
7. ซื่อสัตย์ต่อข้อมูลที่ได้รับ รักษาความลับของผู้ที่รับคำปรึกษาแนะนำ
8. ถ้าเป็นการให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องเกี่ยวกับโรคใดเช่น ธาลัสซีเมียหรือกลุ่มอาการดาวน์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำควรเป็นบุคลากรทางการแพทย์และมีความรู้เกี่ยวกับเรื่องธาลัสซีเมียหรือกลุ่มอาการดาวน์ในประเด็นต่างๆเป็นอย่างดีและเพียงพอสำหรับคู่สมรส

วิธีการให้คำปรึกษาแนะนำ

1. สถานที่ ต้องมีความเป็นส่วนตัว
2. เวลา ต้องมีเพียงพอและเหมาะสม
3. ควรให้คู่สามีภรรยาอยู่ฟังการให้คำปรึกษาแนะนำพร้อมกัน
4. ต้องเป็นการให้คำปรึกษาแนะนำแบบไม่ชี้นำ (Non-directive counselling)
5. วิธีการและคำอธิบายที่ใช้ควรเข้าใจง่าย มีความเหมาะสมกับภูมิหลังของผู้รับคำปรึกษา
6. อาจต้องมีการให้คำปรึกษาแนะนำหลายครั้งจนผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจ
7. เก็บข้อมูลของผู้รับคำปรึกษาแนะนำเป็นความลับ
8. ในการให้ข้อมูล ควรให้ข้อมูลแต่น้อยและให้เฉพาะเท่าที่จำเป็นและมีประโยชน์ ใช้คำพูดที่สั้น เข้าใจง่าย ไม่ก่อให้เกิดความหวาดกลัวหรือวิตกกังวลและไม่ตัดสินใจแทนผู้รับคำปรึกษาแนะนำ

การให้คำปรึกษาเรื่องโรคธาลัสซีเมีย

ในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ในกรณีโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียควรมีข้อมูลพื้นฐานของโรคและความสำคัญของโรคเพื่อทำความเข้าใจกับผู้รับคำปรึกษาแนะนำ ดังนั้นจะสรุปข้อมูลเบื้องต้นเพื่อเป็นแนวทางในการใช้เป็นข้อมูลให้คำปรึกษาแนะนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia disease) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรไทย ความผิดปกติเกิดจากการที่ร่างกายของผู้ป่วยไม่สามารถสร้างสายโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเม็ดเลือดแดง ซึ่งโรคธาลัสซีเมียมีหลายชนิดขึ้นอยู่กับความผิดปกติที่ระดับยีนว่าเป็นชนิด

ใด โดยความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมียในแต่ละชนิดไม่เท่ากัน เพราะมีได้ตั้งแต่มีความรุนแรงมากจนถึงขั้นมีภาวะซีดรุนแรงและเกิดอาการบวมน้ำตั้งแต่อยู่ในครรภ์ และไม่สามารถมีชีวิตรอด และยังอาจก่อให้เกิดอันตรายร้ายแรงต่อสตรีตั้งครรภ์เอง เช่นเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ การตกเลือดหลังคลอด หรือแม้แต่เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เช่น ในกรณีโรคธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟ่า (homozygous α-thalassemia 1 หรือ hemoglobin Bart's hydrops fetalis) หรือในบางกรณีทารกจะยังไม่เกิดอาการในช่วงแรกคลอด แต่หลังคลอดจะเริ่มมีอาการซีดเรื้อรัง ตัวเหลือง ตับม้ามโต เจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ต้องได้รับเลือดร่วมกับการให้ยาขับเหล็กไปตลอดชีวิต และอายุขัยโดยรวมน้อยกว่าปกติ เช่นในกรณีโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า หรือ เบต้า/อี ในบางประเภท (homozygous β-thalassemia หรือ β-thalassemia/ hemoglobin E disease) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยธาลัสซีเมียบางประเภทที่อาการไม่รุนแรง อาจมีเพียงอาการซีดเล็กน้อยในบางเวลา และต้องได้รับเลือดบ้างแต่ไม่บ่อยครั้ง เช่นในกรณี hemoglobin H disease หรือ β-thalassemia / hemoglobin E disease ในบางประเภท เป็นต้น

ความสำคัญของโรคธาลัสซีเมียในทางสูติศาสตร์ คือ เนื่องจากเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด autosomal recessive (AR) โดยสาเหตุหลักเกิดจากความผิดปกติในระดับยีน ดังนั้นจะมีประชากรกลุ่มหนึ่งที่ไม่เป็นโรค ไม่แสดงอาการใดๆของโรค แต่มีความผิดปกติในระดับยีนแฝงอยู่ หรือที่เรียกว่าเป็น พาหะ (carrier หรือ trait) ของโรค ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะให้กำเนิดลูกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงได้ถ้าแต่งงานกับคู่สมรสที่เป็นพาหะเช่นเดียวกัน ซึ่งโรค ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ก่อให้เกิดปัญหาในระดับประเทศ เนื่องจากการตั้งครรภ์ที่มีทารกที่เป็นโรคดังกล่าว นอกจากทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้และยังอาจเป็นอันตรายต่อสตรีตั้งครรภ์เองด้วย หรือในกรณีที่ทารกรอดชีวิตได้แต่อาการของโรครุนแรงและก่อให้เกิดความทุพพลภาพค่อนข้างมาก และเป็นภาระโดยรวมในระดับประเทศ เนื่องจากในปัจจุบันพบว่า อัตราของผู้ที่เป็นพาหะชนิดต่างๆของโรคธาลัสซีเมียแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับชนิดของโรค ตัวอย่างเช่น ในประเทศไทยพบว่ามีผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า ประมาณร้อยละ 3-9 พาหะชนิดฮีโมโกลบินอีร้อยละ 13-50 และพาหะของธาลัสซีเมียสายอัลฟ่า-1 ประมาณร้อยละ 4-15 ซึ่งเมื่อคิดในภาพรวมแล้วจะพบว่าโอกาสเกิดทารกที่ป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของประเทศไทย อยู่ที่ประมาณ 5.4 คน ต่อ 1000 การเกิดมีชีพ ซึ่งทำให้มีความจำเป็นต้องให้การควบคุมและป้องกันตั้งแต่ในช่วงก่อนคลอดเพื่อลดจำนวนทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียลง โรคธาลัสซีเมียที่รุนแรงดังกล่าวมี 3 โรค ได้แก่ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา (homozygous α-thalassemia 1) โรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า (homozygous β-thalassemia) และ โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า/อี (β-thalassemia / hemoglobin E disease) ซึ่งกล่าวโดยรวมแล้วทั้งสามโรคนี้เกิดจากคู่สมรสที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา-1, สายเบต้า และฮีโมโกลบินอี ดังนั้นโดยหลักการเบื้องต้นของทางสูติศาสตร์คือเป็นการค้นหาสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสที่มีพาหะชนิดดังกล่าว และค้นหาว่าผู้ใดที่เป็นคู่เสี่ยง (couple at risk)และสมควรได้รับการแนะนำให้ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ เพื่อนำไปสู่การควบคุมและป้องกันไม่ให้มีทารกเกิดใหม่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือลดจำนวนทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคชนิดนี้ให้น้อยที่สุดต่อไป ทั้งนี้ต้องขึ้นอยู่กับว่าต้องให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์อย่างชัดเจนและการตัดสินใจจะขึ้นอยู่กับคู่สมรสและ/หรือครอบครัว

นอกจากนี้ เมื่อวิเคราะห์ในระดับภูมิภาคของประเทศไทย สืบเนื่องจากโรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่เกี่ยวข้องทางพันธุศาสตร์และการถ่ายทอดไปสู่รุ่นลูกหลาน ดังนั้นความชุกของโรคจึงแปรผันตามความถี่ของยีนผิดปกติ (ซึ่งทำให้เกิดประชากรที่เป็นพาหะของโรค) ที่พบในกลุ่มประชากรนั้นๆด้วย ซึ่งในภูมิภาคทางภาคเหนือของประเทศไทย โดยเฉพาะในจังหวัดเชียงใหม่ พบว่าความถี่ของยีนมีตัวเลขที่ค่อนข้างสูงและแตกต่างไปจากภาพรวมของประเทศไทยเล็กน้อย เนื่องจากพบว่ามีประชากรที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้าร้อยละ 6.05 พาหะของฮีโมโกลบินอีร้อยละ 11.22 โฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอีร้อยละ 0.73 และพาหะของธาลัสซีเมียชนิดแอลฟา-1 ร้อยละ 10.63 และเมื่อทำการประมาณโอกาสที่ทารกเกิดใหม่จะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง จะพบว่าในสตรีตั้งครรภ์ทุกๆ 1000 คน จะพบว่ามีทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัส

ซีเมียชนิดรุนแรง ทั้งหมด 6 ราย โดยแบ่งเป็นทารกที่เป็นโรค ธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา-1 (hemoglobin Bart's hydrops fetalis) 2 ราย ทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า (homozygous b-thalassemia) 1 ราย และทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า/อี (b-thalassemia / hemoglobin E disease) 3 ราย ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้ยังสามารถนำมาใช้วิเคราะห์ระบบการบริหารจัดการในโครงการควบคุมและป้องกันการเกิดโรคธาลัสซีเมียในช่วงก่อนคลอดได้ด้วย ว่าสามารถตรวจพบและวินิจฉัยทารกในครรภ์ได้จำนวนตามที่ควรจะเป็นเมื่อคิดตามความถี่ของยีนหรือไม่

คุณสมบัติเฉพาะของผู้ให้คำปรึกษา

คุณสมบัติเฉพาะของผู้ให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

1. เป็นบุคลากรทางการแพทย์
2. มีความรู้เกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเด็นต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นพยาธิกำเนิดของโรค ความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นโรคและผู้ที่เป็นพาหะ โรคใดบ้างที่เรียกว่าเป็นธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรง ความหมายของคำว่าคู่เสี่ยง แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรค วิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด เป็นต้น
3. มีความรู้และข้อมูลที่เพียงพอสำหรับการให้บริการคำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์แก่คู่สมรส และในบางครั้งอาจต้องใช้สื่อการสอนเพื่อประกอบการอธิบาย โดยเฉพาะในกรณีที่คู่สมรสไม่มีพื้นฐานความรู้เกี่ยวกับพันธุศาสตร์ หรือ โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมาก่อนเลย เช่น อาจต้องมีภาพผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงประกอบการอธิบาย หรือมี แผนผังแสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และแสดงความแตกต่างของยีนในผู้ที่เป็นพาหะ และผู้ที่เป็นโรค เป็นต้น

ขั้นตอนและข้อมูลในการให้คำปรึกษา

หลักการและขั้นตอนหลักๆของการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนั้นไม่ได้แตกต่างไปจากการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์โดยทั่วไปซึ่งได้กล่าวไปทั้งหมดแล้วข้างต้น แต่สิ่งที่มีความแตกต่างของการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียคือเนื้อหาและข้อมูลที่ต้องให้แก่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำ ซึ่งอาจแบ่งขั้นตอนหรือประเด็นต่างๆของการให้คำปรึกษาแนะนำออกได้คร่าวๆดังนี้[3]

1. การวินิจฉัยโรค : อธิบายถึงภาวะการเป็นพาหะ (หรือบางกรณีเรียกว่า ยีนธาลัสซีเมียแฝง)ที่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเป็น ว่าเป็นพาหะของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดใด เช่น สายแอลฟา-1, สายเบต้า หรือ สายอี เป็นต้น และต้องเน้นย้ำถึงความแตกต่างระหว่างการเป็น พาหะ และ การเป็นโรค
2. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค การดำเนินโรค วิธีการรักษา และแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม
3. การประเมินอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคของทารกในครรภ์
4. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับอัตราเสี่ยงที่เกิดขึ้น และวิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยก่อนคลอด ให้ทราบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงหรือไม่
5. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับทางเลือกเพื่อหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง

นอกจากนี้เนื้อหาของการให้คำปรึกษาแนะนำในเรื่องเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์นั้น มีความแตกต่างกันค่อนข้างมากในแต่ละช่วงหรือแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ที่มารับคำปรึกษาแนะนำ หรือแม้แต่การให้คำปรึกษาแนะนำในช่วงหลังคลอด ในกรณีที่สงสัยว่าทารกที่คลอดออกมาอาจมีปัญหาเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งในบางกรณี สตรีตั้งครรภ์ไม่ทราบล่วงหน้ามาก่อน ทำให้ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด และตรวจพบในภายหลังหรือพบเมื่ออายุครรภ์มากแล้ว ว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ซึ่งในบางกรณีต้องยุติการตั้งครรภ์ เพราะอาจเป็นอันตรายต่อมารดา และทารกมีอาการบวมน้ำรุนแรง จนไม่สามารถรอดชีวิตได้ เช่นในกรณีโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของสายแอลฟา-1 เป็นต้น ดังนั้นจะเห็นว่าการให้คำปรึกษาแนะนำในช่วงเวลานี้ ก็มีความแตกต่างอย่างสิ้นเชิงกับการให้คำปรึกษาแนะนำในระยะตั้งครรภ์ ไม่ว่าจะเป็นบริบทของเหตุการณ์ อารมณ์ความรู้สึกของผู้รับคำปรึกษาแนะนำและข้อมูลที่จำเป็นต้องได้รับ เนื่องจากได้กล่าวไปแล้วว่าการให้คำปรึกษาแนะนำที่ดีนั้น ไม่มีความจำเป็นต้อง

ให้ข้อมูลทั้งหมด เนื่องจากการได้รับข้อมูลมากเกินไปโดยเฉพาะส่วนที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับผู้รับคำปรึกษาโดยตรง อาจก่อให้เกิดความสับสนและไม่เข้าใจได้ ดังนั้นผู้ให้คำปรึกษาแนะนำควรให้เฉพาะข้อมูลที่สำคัญและมีความจำเป็นต่อการตัดสินใจเท่านั้น เนื่องด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงจะแบ่งขั้นตอนและเน้นเฉพาะส่วนเนื้อหาของการให้คำปรึกษาแนะนำในเรื่องเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นแต่ละระยะ ตั้งแต่ช่วงมาฝากครรภ์ครั้งแรก ไปจนถึง ระยะหลังคลอด เป็นต้น

การให้คำปรึกษาในกรณีมาฝากครรภ์ครั้งแรก หรือให้คำปรึกษาก่อนสมรส (ก่อนการตรวจเลือด)

ตามแนวการปฏิบัติของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ การให้คำปรึกษาแนะนำในขั้นตอนนี้อาจทำเป็นกลุ่ม หรือให้คำปรึกษาแนะนำทีละคู่สมรสก็ได้ในกรณีที่สามีมาด้วย โดยให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสมารับฟังข้อมูลพร้อมกันในคราวเดียว และเนื่องจากมีผู้รับคำปรึกษาแนะนำจำนวนมากที่ไม่ทราบเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย หรือ ความหมายของคำว่าพันธุกรรมมาก่อนเลย ดังนั้นการให้คำปรึกษาแนะนำเป็นการบรรยายหรือคำพูดเพียงอย่างเดียวอาจทำให้ผู้รับคำปรึกษาเกิดความสับสน หรือนึกภาพตามไม่ได้ ทำให้ไม่เข้าใจอย่างถ่องแท้ จึงควรต้องมีภาพประกอบการอธิบายด้วย โดยอาจทำเป็น flip chart หรือใช้เป็น powerpoint presentation ก็ได้ โดยอาจจะเรียกว่าผสมผสานการให้ความรู้ร่วมไปด้วย(genetic education and counselling)

จุดประสงค์ของการให้คำปรึกษาแนะนำในช่วงก่อนการตรวจเลือด

1. *เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเข้าใจถึงความสำคัญของการตรวจหาพาหะโรคธาลัสซีเมีย*
2. *เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสตัดสินใจได้ว่าจะรับการตรวจหาพาหะโรคธาลัสซีเมียหรือไม่*
3. *เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเข้าใจความหมายของผลการตรวจ*

ข้อมูลที่ควรให้ในการให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ ได้แก่

(หมายเหตุ : ในที่นี้จะใช้การบรรยายและอธิบายด้วยภาษาและเนื้อหาที่ทางหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้ทำการปฏิบัติและอธิบายให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้รับทราบจริงๆในทางปฏิบัติ ดังนั้นเนื้อหาดังต่อไปนี้จะเป็นข้อความที่ใช้ในทางปฏิบัติซึ่งจะเป็นลักษณะการใช้คำพูดที่เข้าใจได้ง่าย ไม่ซับซ้อน และเป็นข้อมูลสำคัญที่เพียงพอต่อการตัดสินใจของผู้รับคำปรึกษา)

1. ภาพรวมและความสำคัญของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง หรือเรียกได้ว่าเป็นโรคโลหิตจางพันธุกรรม ซึ่งทำให้เม็ดเลือดแดงอายุสั้นกว่าปกติ เนื่องจากเม็ดเลือดแตกได้ง่าย โรคนี้มีหลายชนิดและมีความรุนแรงแตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ยังเป็นโรคที่พบได้บ่อยมากในประเทศไทยและมีความสำคัญที่เป็นโรคทางพันธุกรรม ซึ่งหมายความว่าถ้าพ่อหรือแม่เป็นพาหะของโรคจะสามารถถ่ายทอดไปสู่รุ่นลูก และทำให้ลูกเกิดเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงได้ ซึ่งแม้ว่าโรคธาลัสซีเมียจะมีหลายชนิด แต่มี 3 ชนิดที่จัดว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง คือ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา-1 หรือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท, โรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า และโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า/อี ซึ่งทั้งสามโรคนี้ถือว่ามีอาการรุนแรง โดยเฉพาะโรคธาลัสซีเมียสายแอลฟา-1 ทารกจะมีอาการซีดและบวมน้ำมากตั้งแต่อยู่ในครรภ์และไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ สำหรับโรคธาลัสซีเมียสายเบต้า และ เบต้า/อี แม้ว่าทารกจะยังไม่แสดงอาการเมื่ออยู่ในครรภ์ แต่จะเริ่มมีอาการหลังคลอดประมาณ 6 เดือน ซึ่งถือว่าเป็นโรคที่ทำให้คุณภาพชีวิตไม่ดี และอายุขัยโดยรวมต่ำกว่าปกติ ดังนั้นสำหรับโรคธาลัสซีเมียรุนแรง 3 ชนิดนี้ จึงเป็นโรคที่สมควรที่จะค้นหาเพื่อทำการวินิจฉัยตั้งแต่ก่อนคลอด เพื่อป้องกันและลดจำนวนทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงลงให้ได้มากที่สุด

รูปที่ 1 ลักษณะทารก (เสียชีวิต) ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟ่า-1 (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) *(ภาพดังกล่าวได้รับการอนุญาตแล้วจากสตรีตั้งครรภ์ให้เผยแพร่ได้)*

รูปที่ 2 ลักษณะผู้ป่วยเด็กที่เป็น โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า *(ภาพดังกล่าวได้รับการอนุญาตแล้วจากผู้ปกครองของผู้ป่วยให้เผยแพร่ได้)*

รูปที่ 3 แสดงลักษณะผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าอี *(ภาพดังกล่าวได้รับการอนุญาตแล้วจากผู้ปกครองของผู้ป่วยให้เผยแพร่ได้)*

2. ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคธาลัสซีเมียและวิธีการรักษา

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียถ้าเป็นชนิดรุนแรงมากอาจเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือเสียชีวิตภายในเวลาไม่นานหลังคลอดเนื่องจากมีภาวะซีดมากทำให้ทารกในครรภ์เกิดอาการหัวใจล้มเหลวและบวมน้ำ เรียกว่าโรคธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา-1 หรือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ดังรูปที่ 1 แต่ถ้าเป็นชนิดที่รุนแรงแต่แสดงอาการในช่วงหลังคลอด ผู้ป่วยจะมีอาการซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เจริญเติบโตช้า ตับม้ามโต หน้าตาเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยรวมแล้วจะมีอายุขัยสั้นกว่าคนปกติ เรียกว่าโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าและ โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าอี ดังรูปที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ซึ่งการรักษาในปัจจุบันเป็นการประคับประคองตามอาการ คือการให้เลือดเป็นระยะๆ ตลอดชีวิต ซึ่งผลข้างเคียงของการได้รับเลือดปริมาณมากและหลายครั้ง จะทำให้เกิดปัญหาเรื่องธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินกว่าปกติซึ่งเป็นโทษต่อร่างกาย ทำให้ต้องได้รับยาขับเหล็กไปตลอดชีวิตเช่นกัน ในส่วนของแนวทางรักษาให้หายขาดนั้น ในปัจจุบันถือว่าต้องเป็นการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเท่านั้น ซึ่งเป็นการรักษาที่ซับซ้อนและแม้ว่าผลการรักษาจะดีขึ้นมากในปัจจุบันแต่ก็ยังไม่สามารถรับประกันผลการรักษาได้อย่างเต็มที่ว่าผู้ป่วยจะผ่านพ้นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่างๆจากการรักษาได้หรือไม่ รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาค่อนข้างสูง

3. ความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นพาหะ และผู้ที่เป็นโรค

สิ่งสำคัญที่เป็นพื้นฐานของการทำความเข้าใจเกี่ยวโรคธาลัสซีเมียคือการเข้าใจความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นพาหะและผู้ที่เป็นโรค และเน้นความสำคัญที่ว่าการดูจากลักษณะหน้าตาภายนอก หรือการที่ไม่เคยเจ็บป่วย หรือไม่มีญาติพี่น้องเป็นโรคเลือดมาก่อน ไม่ได้หมายความว่าผู้นั้นจะไม่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย เนื่องจากมีคนจำนวนมากเข้าใจว่าตนเองไม่เป็นพาหะของโรคแน่นอนเพราะไม่เคยมีอาการผิดปกติใดๆ หรือไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเลือดมาก่อน ซึ่งเป็นความเข้าใจที่ไม่ถูกต้อง จึงต้องอธิบายให้ผู้รับคำปรึกษาเข้าใจว่า ปกติแล้วผู้ที่เป็นพาหะจะไม่มีอาการใดๆเลย และดูภายนอกเหมือนคนปกติทุกประการ แต่เมื่อทำการตรวจเลือดด้วยวิธีพิเศษที่ใช้ตรวจหาพาหะของโรคธาลัสซีเมีย จะพบว่ามีความผิดปกติอยู่ในระดับยีนหรือเรียกได้ว่าเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งคนที่เป็นพาหะนั้นจะต้องได้รับยีน

เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่พบได้บ่อยมากในประชากรไทย ซึ่งจากข้อมูลที่มีพบว่ามีประชากรไทยประมาณร้อยละ 30-40 ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย มีคนไทยเป็นโรคประมาณร้อยละ 1 มีเด็กเกิดใหม่เป็นโรคชนิดรุนแรงปีละประมาณ 5000 กว่าราย และที่สำคัญคือ ทุกๆ 1000 รายของสตรีตั้งครรภ์จะให้กำเนิดบุตรที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง 6-8 ราย ซึ่งจะเห็นได้ว่าปัญหาเรื่องโรคธาลัสซีเมียเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้เป็นอันดับต้นๆของประชากรไทย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการตรวจคัดกรองหาพาหะของโรคธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ (หรือผู้ที่วางแผนจะตั้งครรภ์) และคู่สมรสทุกรายเป็นกิจวัตร เพื่อค้นหาคู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์ เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยก่อนคลอดให้ทราบแน่นอนว่าทารกในครรภ์เป็นโรคหรือไม่ และนำไปสู่การตัดสินใจในขั้นตอนต่อไป

ผิดปกติที่ถ่ายทอดมาจากพ่อหรือแม่ ซึ่งแบบแผนการถ่ายทอดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนั้น ผู้ที่จะเป็นโรคได้ จะต้องเกิดจากพ่อและแม่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ ซึ่งถ้าอธิบายให้ลึกซึ้งคือ พาหะของโรคธาลัสซีเมียมีหลายชนิด การที่ลูกจะเป็นโรคได้จะต้องเกิดจากพ่อและแม่เป็นพาหะชนิดที่ถ้ามาจับคู่กันแล้วเกิดโรคธาลัสซีเมียได้พอดี เพราะแม้ว่าทั้งพ่อและแม่จะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียก็ตาม แต่ถ้าเป็นพาหะชนิดที่ไม่จับคู่กัน ลูกจะไม่เป็นโรค กล่าวคือ ลูกจะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงนั้น มีได้ 3 กรณี ได้แก่ ทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (ลูกมีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดเบต้า), ทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียชนิดแอลฟา-1 (ลูกมีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดแอลฟา-1 หรือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท) และ กรณีสุดท้ายคือฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งของพ่อหรือแม่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดเบต้า และอีกฝ่ายเป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดอี (ลูกมีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดเบต้า/อี)

4. อธิบายเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในลูก และความจำเป็นในการตรวจหาพาหะทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าการที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงได้นั้น ทั้งพ่อและแม่จะต้องเป็นพาหะของโรคทั้งคู่ และยังต้องเป็นพาหะของโรคชนิดที่จับคู่กันแล้วสามารถก่อให้เกิดโรคของทารกในครรภ์ได้ อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลการตรวจเลือดของ

รูปที่ 4 แสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย โดยสีเขียวแสดงถึงยีนปกติ และสีแดงแสดงถึงยีนผิดปกติ *(ที่มา : ดัดแปลงจากภาพประกอบในสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก (สมุดฝากครรภ์) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กระทรวงสาธารณสุข)*

พ่อและแม่ออกมาแล้วพบว่าเป็นพาหะชนิดที่จับคู่กันแล้วก่อให้เกิดโรคในทารก ไม่ได้หมายความว่าทารกในครรภ์จะเป็นโรคอย่างแน่นอนเสมอไป เนื่องจากโดยธรรมชาติของโรคธาลัสซีเมียมีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่จำเพาะ ซึ่งถ้าเปรียบเทียบว่า ในคนปกติหมายถึงมียีนที่ปกติ 2 ยีน ในคนที่เป็นโรคธาลัสซีเมียจะมียีนที่ผิดปกติทั้ง 2 ยีน คือไม่มียีนปกติในร่างกายเลย แต่คนที่เป็นพาหะของโรค คือผู้ที่มียีนปกติ 1 ยีน และยีนผิดปกติอีก 1 ยีน ดังนั้นถ้าทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะของโรค โอกาสที่จะมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียไม่ใช่ร้อยละ 100 แต่เป็นร้อยละ 25 (หรือ 1 ใน 4) และโอกาสที่จะมีลูกปกติที่ไม่เป็นแม้แต่พาหะของโรคเลย ก็เป็น 1 ใน 4 เช่นกัน ส่วนโอกาสที่ลูกจะเป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียเหมือนที่พ่อหรือแม่เป็น ร้อยละ 50 (1 ใน 2) ดังแบบแผนการถ่ายทอดโรคในรูปที่ 4

ดังนั้นการที่จะบอกได้ว่าทารกในครรภ์มีความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ จำเป็นต้องทราบผลเลือดของทั้งสามีและภรรยา ยกเว้นในกรณีที่ภรรยาปกติ ไม่เป็นพาหะของโรค อาจไม่มีความจำเป็นต้องตรวจหาภาวะพาหะในฝ่ายสามี เพราะทารกในครรภ์ไม่มีโอกาสในการเกิดโรค และอย่างมากที่สุดคงเป็นเพียงพาหะของโรคเท่านั้น ซึ่งในทางปฏิบัติแล้ว สามีอาจไม่ได้มาพบแพทย์ด้วยในทุกครั้งที่ภรรยามาฝากครรภ์ แต่มักจะมาในเพียงครั้งแรกของการฝากครรภ์เท่านั้น ซึ่งพบว่ามีปัญหาเกิดขึ้นบ่อยครั้งในกรณีที่ตรวจเลือดหาพาหะในสตรีตั้งครรภ์ในฝ่ายเดียว แล้วเมื่อพบว่าสตรีตั้งครรภ์เป็นพาหะของโรคและมีความจำเป็นต้องตรวจเลือดสามีด้วย แต่ไม่สามารถตามตัวสามีได้ ด้วยเหตุผลใดๆก็ตาม (เช่น ทำงานต่างจังหวัด ไม่สามารถมาเจาะเลือดได้ในขณะนี้ เป็นต้น) ในทางปฏิบัติของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จึงทำการเจาะเลือดทั้งฝ่ายสามีและภรรยาตั้งแต่ครั้งแรก แต่ในความเป็นจริงแล้ว เพื่อความคุ้มทุนในภาพรวมของประชากรทั้งหมด ทางห้องปฏิบัติการจะทำการตรวจหาพาหะในสตรีตั้งครรภ์ก่อน ถ้าผลปกติ ไม่เป็นพาหะ จะไม่ทำการตรวจเลือดของทางสามี แต่ถ้าผลเลือดภรรยาผิดปกติ จึงทำการตรวจหาพาหะในฝ่ายสามี ดังนั้นในการแปลผลการตรวจ จะรายงานผลและแปลผลเป็นคู่ว่าสรุปแล้วคู่สมรสนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์หรือไม่ ชนิดใด

การให้คำปรึกษาในกรณีที่เป็นพาหะ

การให้คำปรึกษาในกรณีที่ทราบผลเลือดแล้วว่าเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย:

ถ้าเป็นกรณีสตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ กรณีนี้จะเป็นช่วงเวลาประมาณ 2 สัปดาห์หลังการมาฝากครรภ์ครั้งแรกที่นัดสตรีตั้งครรภ์มาฟังผลเลือดที่ได้ตรวจไปทั้งหมด ซึ่งจุดประสงค์ของการให้คำปรึกษาในระยะนี้เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสรับทราบผลการตรวจ เข้าใจความหมายของผลการตรวจ และในกรณีที่ฝ่ายสามียังไม่ได้รับการตรวจเลือดในครั้งแรก การให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้เป็นการให้ข้อมูลในการตัดสินใจว่าทางฝ่ายสามีต้องการตรวจหาพาหะโรคธาลัสซีเมียด้วยหรือไม่ เพื่อหาหนทางในการหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง

ข้อมูลที่ควรให้ในการให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ ได้แก่

1. บอกการวินิจฉัยว่าเป็นพาหะชนิดใด

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าพาหะของโรคธาลัสซีเมียที่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในทารกแรกเกิดมี 3 ชนิดคือ พาหะชนิดแอลฟา-1 พาหะชนิดเบต้า และพาหะชนิดอี ดังนั้นเมื่อทราบผลการตรวจเลือดของสตรีตั้งครรภ์และสามีแล้ว ควรทำการแจ้งผลว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำเป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดใด และถ้าทราบผลการตรวจของคู่สมรสแล้วควรทำการแปลผลให้ทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเข้าใจด้วยว่าสรุปแล้วถือเป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์หรือไม่ เพราะในบางกรณีทั้งสตรีตั้งครรภ์และสามีเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ แต่จะไม่ก่อให้เกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์ เช่น ในกรณีที่ฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะชนิดแอลฟา-1 และ อีกฝ่ายเป็นพาหะชนิดเบต้า หรือ เป็นพาหะชนิดอี หรือในกรณีที่ทั้งคู่เป็นพาหะธาลัสซีเมียชนิดอี ซึ่งแม้ว่าทารกในครรภ์จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอี (homozygous hemoglobin E) แต่ถือว่าภาวะนี้เป็นธาลัสซีเมียชนิดที่ไม่รุนแรง และไม่ใช่ทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์เพื่อควบคุมโรคในกรณี

ดังกล่าว ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยก่อนคลอดที่จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรโดยไม่จำเป็น เป็นต้น แต่ถ้าผลการตรวจพบว่าเป็นคู่เสี่ยงของโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในทารก ควรอธิบายให้ชัดเจนว่าทารกในครรภ์มีโอกาสเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดใด เช่น โรคฮีโมโกลบินบาร์ท หรือ โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า หรือ โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าอี เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจและได้รับข้อมูลที่ถูกต้องและจำเพาะต่อตนเอง

2. เน้นประเด็นเรื่องความแตกต่างระหว่างคนที่เป็นพาหะกับคนที่เป็นโรคอีกครั้ง

แม้ว่าในการให้คำปรึกษาในครั้งที่แล้วก่อนการเจาะเลือด จะได้มีการอธิบายและให้ข้อมูลในประเด็นนี้แล้ว แต่เมื่อผลเลือดออกมาพบว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำเป็นพาหะของโรคจริงๆ จากประสบการณ์ตรงในการปฏิบัติงาน หลายครั้งที่ก่อให้เกิดความวิตกกังวลเกินกว่าเหตุ หรือบางครั้งอาจโทษตัวเองว่าเป็นคนที่มีความผิดปกติ ไม่สมบูรณ์ หรือมีความเข้าใจผิดที่คลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงได้อย่างมาก เช่น เข้าใจไปว่าพาหะของโรคนี้คล้ายพาหะของโรคติดเชื้ออื่นๆ (โดยเฉพาะที่ได้เจาะเลือดตรวจไปพร้อมกันเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรก เช่น โรคตับอักเสบไวรัสบี เพราะในทางปฏิบัติ การเจาะเลือดเมื่อมาฝากครรภ์ครั้งแรกไม่ได้ตรวจหาเรื่องโรคธาลัสซีเมียอย่างเดียว แต่มีการตรวจเรื่องโรคอื่นๆที่จำเป็นไปพร้อมกัน ดังนั้นเมื่อสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้รับการแจ้งผลการตรวจทั้งหมด จะมีโอกาสเกิดความสับสนในโรคต่างๆได้) สตรีตั้งครรภ์อาจเข้าใจไปว่าพาหะของโรคธาลัสซีเมียสามารถติดต่อกันระหว่างสามี-ภรรยาได้ หรือเข้าใจไปว่าเมื่อเป็นพาหะไปนานๆ ในอนาคตอาจมีโอกาสเป็นโรคเลือด เป็นต้น ดังนั้นควรมีการเน้นในประเด็นนี้อีกครั้งเมื่อแจ้งผลการตรวจ ดังตัวอย่างเช่น เน้นย้ำว่าในผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียนั้น ไม่มีอาการใดๆผิดปกติของโรคเลือด ไม่ซีด ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับเลือด ไม่จำเป็นต้องรักษา และผลการตรวจนี้จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป ดังนั้นการตรวจเพียงครั้งเดียวด้วยผลการตรวจจากห้องปฏิบัติการที่มีความน่าเชื่อถือ จะเป็นข้อมูลที่ใช้ได้ตลอดชีวิตว่าตนเองเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งสามชนิดดังที่ได้กล่าวมาแล้วหรือไม่ หรือเป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์หรือไม่ เมื่อแปลผลร่วมกับผลการตรวจของคู่สมรสแล้ว และไม่มีความจำเป็นต้องตรวจอีกในการตั้งครรภ์บุตรคนต่อไปในครั้งหน้า (ถ้าคู่สมรสยังเป็นคนเดิม ไม่ได้เปลี่ยนแปลง) การเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียนี้ไม่ใช่โรคติดเชื้อ ไม่มีการติดต่อกันระหว่างสามี-ภรรยา และคนที่เป็นพาหะจะไม่มีทางเป็นโรค ถือว่าเป็นคนละกลุ่มกัน เพราะคนที่เป็นโรคธาลัสซีเมียไม่ใช่ผู้ที่เป็นพาหะมาก่อนแล้วจึงมาเป็นโรคภายหลัง การเป็นพาหะหรือเป็นโรคได้ถูกกำหนดมาแล้วตั้งแต่กำเนิด เพียงแต่ไม่เคยตรวจจึงไม่ทราบมาก่อนเท่านั้น

3. อธิบายว่าเหตุใดจึงเป็นพาหะ

พาหะของโรคธาลัสซีเมียเป็นสิ่งที่ติดตัวมาตั้งแต่กำเนิด และเป็นความผิดปกติของสารพันธุกรรมชนิดหนึ่งในร่างกายมนุษย์ที่เรียกว่า ยีน ซึ่งผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย จะมียีนที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติไป แต่จากที่ได้เคยอธิบายไปแล้วว่า ปกติยีนจะมีสองอัน และทำงานร่วมกันเป็นคู่ ซึ่งในผู้ที่เป็นพาหะ มียีนที่ผิดปกติเพียง 1 ยีน แต่ยังมียีนปกติอีก 1 ยีนที่สามารถทำงานเกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ดังนั้นจึงไม่มีอาการใดๆของโรคตรงกันข้ามกับผู้ที่เป็นโรคซึ่งไม่มียีนปกติในร่างกายเลย จึงทำให้เกิดอาการของโรคที่เกี่ยวกับเม็ดเลือดแดงบกพร่อง เช่น ซีด ได้ นอกจากนี้การเป็นพาหะไม่สามารถทำการรักษาได้ เพราะผิดปกติตั้งแต่ระดับยีนโดยตรง แต่แม้ว่ารักษาไม่ได้ ก็ไม่ก่อให้เกิดผลเสียใดๆต่อผู้ที่เป็นพาหะ เพราะไม่มีอาการผิดปกติใดๆอยู่แล้ว แต่ความสำคัญคือ ยีนที่ผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดไปสู่รุ่นลูกได้ (ซึ่งโอกาสที่ลูกจะได้รับยีนผิดปกตินี้ไปคือร้อยละ 50 เพราะโอกาสอีกร้อยละ 50 ที่เหลือคือลูกอาจรับยีนปกติไปก็เป็นได้) ดังนั้นถ้าบังเอิญมีคู่สมรสที่มียีนผิดปกติเช่นกัน นอกจากลูกมีโอกาสที่จะเป็นพาหะของโรคเหมือนพ่อหรือแม่แล้ว ยังมีโอกาสที่ลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียได้

4. อธิบายเกี่ยวกับความจำเป็นในการตรวจหาพาหะในคู่สมรส (ในกรณีที่ยังไม่ได้ตรวจในการมาฝากครรภ์ครั้งแรก)

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าการที่ทารกในครรภ์จะเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงได้ จะต้องได้รับยีนผิดปกติ

ทั้งจากพ่อและแม่ ดังนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทราบผลการตรวจเลือดเพื่อหาพาหะในคู่สมรส (สามี) โดยเฉพาะในกรณีที่ผลการตรวจสตรีตั้งครรภ์แล้วพบว่าเป็นพาหะ ไม่เช่นนั้นจะไม่สามารถบอกได้เลยว่าเป็นคู่เสี่ยงที่ทารกในครรภ์มีโอกาสเป็นโรคหรือไม่ แต่ในกรณีที่ผลการตรวจสตรีตั้งครรภ์เป็นปกติ การตรวจหาพาหะในคู่สมรสอาจไม่มีความจำเป็นมากนัก เพราะทารกในครรภ์ไม่มีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง อย่างมากทารกอาจเป็นเพียงพาหะของโรคเท่านั้น (ถ้าคู่สมรสเป็นพาหะของโรค) อย่างไรก็ตาม ถ้าในการฝากครรภ์ครั้งแรกทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสมาพร้อมกัน มักจะทำการแนะนำให้เจาะเลือดพร้อมกันไปเลยทั้งสองคน เนื่องจากโดยประสบการณ์ของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปัญหาหนึ่งที่ทำให้การตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียไม่มีประสิทธิภาพคือการไม่สามารถตามสามีของสตรีตั้งครรภ์ให้มาทำการตรวจเลือดได้ หรือตามมาได้แต่เป็นช่วงเวลาที่ช้าเกินไป เพราะอายุครรภ์มากเกินไปแล้ว เพราะการกำหนดว่าสตรีตั้งครรภ์ผู้นี้เป็นคู่เสี่ยงหรือไม่ มีความจำเป็นต้องทราบให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เพราะจะนำไปสู่การให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับทารกในครรภ์ (ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป) ดังนั้นถ้าสามีของสตรีตั้งครรภ์มาตั้งแต่การฝากครรภ์ครั้งแรก ควรได้รับการให้คำแนะนำให้ตรวจเลือดหาพาหะของโรคธาลัสซีเมียไปเลย

5. อธิบายเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของรุ่นลูก และทางเลือกในการหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรค

แม้ทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย แต่ไม่จำเป็นว่าลูกจะต้องเป็นโรคเสมอไป เพราะพาหะที่เป็นจะต้องเป็นชนิดที่เมื่อจับคู่กันแล้วทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงเท่านั้น (ได้แก่ พาหะสายเบต้ากับเบต้า พาหะสายเบต้ากับสายอี หรือพาหะสายแอลฟา-1 กับสายแอลฟา-1 ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว) และถึงแม้ว่าทั้งพ่อและแม่จะเป็นพาหะชนิดที่จับคู่กันแล้วสามารถเกิดโรคได้ก็ตาม แต่โอกาสที่ลูกจะเป็นโรคจริงๆมีเพียงร้อยละ 25 เท่านั้น (ดังรูปที่ 4) ยังมีโอกาสอีกร้อยละ 75 ที่ลูกจะไม่เป็นโรคและเหมือนคนปกติทุกประการ แต่ในร้อยละ 75 นี้ ประมาณ 2 ใน 3 ลูกจะเป็นพาหะของโรคเหมือนพ่อหรือแม่ และสามารถถ่ายทอดไปสู่รุ่นหลานได้ต่อไป แต่อีก 1 ใน 3 จะมีลูกที่มียีนปกติทุกประการและไม่มีการถ่ายทอดความเป็นพาหะไปให้รุ่นหลานอีก

ในกรณีที่การตั้งครรภ์ครั้งนี้ไม่ใช่การตั้งครรภ์ครั้งแรก ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำมีความจำเป็นต้องทำความเข้าใจกับผู้รับคำปรึกษาแนะนำว่า โอกาสการที่ทารกในครรภ์นี้จะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง ไม่ได้มีความสัมพันธ์หรือเกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ในครั้งที่แล้ว เพราะยังมีสตรีตั้งครรภ์บางคนที่เคยมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในครรภ์ก่อน เข้าใจว่าการตั้งครรภ์ครั้งต่อๆไปจะไม่มีโอกาสมีลูกเป็นโรคอีกเนื่องจากเคยมีลูกเป็นโรคมาแล้ว หรือในทางกลับกันบางคนเข้าใจว่าตั้งครรภ์ครั้งที่แล้วลูกปกติ ครั้งนี้จะไม่มีโอกาสมีลูกปกติอีก ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นความเข้าใจที่ไม่ถูกต้อง ที่บางครั้งผู้ให้คำปรึกษาแนะนำอาจคาดไม่ถึงว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจเช่นนี้ ดังนั้นจากประสบการณ์การให้คำปรึกษาแนะนำที่ผ่านมา มีความจำเป็นต้องเน้นย้ำและทำความเข้าใจในประเด็นดังกล่าวด้วยเสมอ

ทางเลือกสำหรับผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียในการหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรค มีได้หลายประการดังนี้

- เลือกที่จะไม่แต่งงาน
- เลือกแต่งงานกับผู้ที่ไม่เป็นพาหะชนิดเดียวกัน หรือเป็นพาหะที่ไม่ก่อให้เกิดโรคในลูก
- ถ้าเป็นพาหะทั้งคู่ และเป็นคู่เสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในทารก อาจเลือกใช้วิธีต่างๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรค เช่น
    - *ไม่มีลูก หรือ ถ้าเคยมีลูกมาแล้วอาจตัดสินใจไม่มีลูกอีก*
    - *ใช้เทคโนโลยีการเจริญพันธุ์เข้ามาช่วย เช่น การใช้วิธีฉีดน้ำเชื้อของผู้บริจาคอสุจิ (Artificial insemination by donor) โดยเลือกผู้บริจาคที่ไม่ได้เป็นพาหะ การทำเด็กหลอดแก้ว (In vitro fertilization : IVF) โดยคัดเลือกตัวอ่อนที่ไม่เป็นโรค ซึ่งใช้การตรวจวินิจฉัยก่อนการฝังตัวเพื่อคัดเลือกตัวอ่อน (preimplantation genetic diagnosis : PGD) การย้ายตัวอ่อนโดยใช้ตัวอ่อนของผู้อื่น (embryo transfer of donor gamete)*
    - *การรับบุตรบุญธรรม*
    - *เลือกใช้วิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis : PND)*

การให้คำปรึกษากรณีที่เป็นคู่เสี่ยง

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ในกรณีที่ทราบผลเลือดแล้วว่าเป็นคู่เสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในทารก

ในกรณีนี้คือการทราบผลการตรวจพาหะของทั้งสตรีตั้งครรภ์และสามีแล้ว และพบว่าเป็นคู่เสี่ยงที่ทารกในครรภ์อาจเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรง 1 ใน 3 โรคดังที่กล่าวไปแล้วคือ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายแอลฟา-1 (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) หรือ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า หรือโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า/อี ซึ่งการให้คำปรึกษาในระยะนี้มีจุดประสงค์หลักๆ 3 ประการ คือ

- เพื่อให้เข้าใจถึงความเสี่ยงต่อการมีลูกเป็น โรคธาลัสซีเมียรุนแรงว่ามีมากน้อยเพียงใด : ซึ่งในที่นี้คือร้อยละ 25 ดังที่จะได้กล่าวในรายละเอียดอีกครั้ง
- เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับทางเลือกเพื่อการหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรค : ซึ่งได้กล่าวไปแล้วในหัวข้อข้างต้น และทางเลือกแต่ละวิธีแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับสถานะของผู้รับคำปรึกษาแนะนำในขณะนั้น ว่าเป็นการให้คำปรึกษาแนะนำในช่วงก่อนสมรสที่ยังไม่ตั้งครรภ์ หรือเป็นการให้คำปรึกษาในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำตั้งครรภ์แล้ว และพบว่ามีโอกาสที่ทารกในครรภ์อาจเป็นโรคเลือดธาลัสซีเมียรุนแรงได้ ซึ่งในบทความนี้จะเน้นถึงในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเป็นสตรีตั้งครรภ์แล้วเป็นหลัก ดังนั้นทางเลือกที่มีจะเป็นการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด เพื่อให้ทราบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงหรือไม่ ซึ่งในรายละเอียดของวิธีในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดนั้น จะได้กล่าวต่อไป
- เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำสามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเองว่าจะเลือกวิธีใดในการหลีกเลี่ยงและป้องกันการมีลูกเป็นโรค : ประเด็นสำคัญในกรณีนี้หมายความถึงการเลือกวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำต้องการ และการวางแผนในกรณีที่ผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรค ว่ามีแนวทางหรือแผนการลำดับต่อไปเป็นอย่างไร (เช่น ยุติการตั้งครรภ์ หรือ ตั้งครรภ์ต่อและเตรียมพร้อมสำหรับทารกที่จะเกิดมา ในกรณีที่ทารกเป็นโรคที่ไม่ใช่โรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่ไม่สามารถมีชีวิตรอดได้)

ข้อมูลที่ควรให้ในการให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ ได้แก่

1. **อธิบายเกี่ยวกับพาหะที่เป็นทั้งของสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส** : ซึ่งควรบอกให้แน่ชัดและให้ผู้รับคำปรึกษาเข้าใจว่าตนเองเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดใด (แอลฟ่า-1, เบต้า หรือ ชนิดอี) และเน้นย้ำให้ผู้รับคำปรึกษาจดจำผลการตรวจของตนเอง เนื่องจากสามารถใช้เป็นข้อมูลประจำตัวได้ตลอดชีวิต
2. **อธิบายเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกว่า โอกาสเป็นโรคร้อยละ 25 หมายความว่าอย่างไร**
   ในขั้นตอนนี้มักต้องอาศัยแผนภาพ (ดังรูปที่ 4) เพื่ออธิบายถึงแบบแผนการถ่ายทอดของโรคธาลัสซีเมีย เพื่อไม่ให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเกิดความสับสน หรือในบางกรณีอาจใช้อุปกรณ์อื่นๆเพื่อเสริมความเข้าใจของผู้รับคำปรึกษา เช่น อาจให้ตะเกียบเป็นตัวแทนของยีน 2 ข้างโดยระบายข้างที่ผิดปกติเป็นสีแดง ข้างที่ปกติไม่มีสี แล้วแสดงให้เห็นถึงแบบแผนการถ่ายทอด จะทำให้เข้าใจได้ง่ายขึ้นโดยเฉพาะในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาไม่มีพื้นฐานความรู้ในเรื่องนี้มาก่อนเลย

   ข้อมูลสำคัญที่จำเป็นต้องให้คือ แม้ว่าทั้งพ่อและแม่จะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดที่จับคู่กันแล้วทำให้เกิดโรคในทารกได้ แต่โอกาสที่ลูกจะเป็นโรคธาลัสซีเมียมีเพียงร้อยละ 25 (1 ใน 4) นั่นแปลว่ามีโอกาสถึงร้อยละ 75 (3 ใน 4) ที่จะมีลูกที่ไม่เป็นโรค ซึ่งการให้ข้อมูลเรื่องนี้จะช่วยให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำคลายความวิตกกังวลลงได้ว่าแท้จริงแล้วโอกาสที่จะได้ลูกปกติมีมากกว่ามีลูกเป็นโรค แม้ว่าถ้ามีลูกที่ไม่เป็นโรคแล้ว ยังมีโอกาส 2 ใน 3 ที่ลูกเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียเหมือนพ่อหรือแม่ก็ตาม และมีความจำเป็นต้องเน้นอีกครั้งว่าโอกาสร้อยละ 25 นี้ เป็นเรื่องของการตั้งครรภ์ครั้งนี้เท่านั้น ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ในครั้งก่อนๆหรือการตั้งครรภ์ครั้งต่อไปในอนาคต เพราะผู้รับคำปรึกษาแนะนำจำนวนหนึ่งอาจเกิดความเข้าใจผิดในประเด็นนี้ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว
3. **อธิบายเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียที่เป็นปัญหาในครอบครัวนั้น**

เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียรุนแรงมีทั้งหมด 3 ชนิด และแต่ละโรคมีลักษณะและการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงต้องให้ข้อมูลที่จำเพาะสำหรับความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของครอบครัวนั้นๆ ตัวอย่างเช่น

ถ้าเป็นคู่เสี่ยงชนิดเป็นพาหะของธาลัสซีเมียสายแอลฟา-1 โอกาสเกิดโรคในทารกคือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งลักษณะพยาธิสภาพของโรคถือได้ว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงมากที่สุด เนื่องจากทารกที่เป็นโรคจะแสดงอาการตั้งแต่อยู่ในครรภ์ คือมีอาการซีดมากจนทำให้หัวใจล้มเหลว มีอาการบวมน้ำ และเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือถ้าสามารถรอดชีวิตได้จนถึงอายุครรภ์ครบกำหนด ก็จะเสียชีวิตภายหลังคลอด นอกจากนี้ถ้าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ยังก่อให้เกิดอันตรายต่อสตรีตั้งครรภ์ได้ เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะตกเลือดหลังคลอด ซึ่งถ้ารุนแรงมากสามารถมีอันตรายจนมารดาถึงแก่ชีวิตได้ โดยรวมแล้วการตั้งครรภ์ที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจึงถือเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเปล่า เพราะทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ และยังก่อให้เกิดอันตรายต่อมารดาเองอีกด้วย

ถ้าเป็นคู่เสี่ยงชนิดที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียสายเบต้า หรือ สายอี ซึ่งโอกาสเกิดโรคในทารกคือโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า หรือ ชนิดเบต้า/อี ลักษณะของสองโรคนี้จะแตกต่างจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท กล่าวคือ ขณะอยู่ในครรภ์ทารกจะไม่มีอาการใดๆและเป็นปกติทุกประการ และไม่มีผลเสียใดๆต่อสตรีตั้งครรภ์ แต่ทารกจะเริ่มแสดงอาการของโรคเมื่อคลอดออกมาแล้วและมีอายุประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปี เช่น ซีด เจริญเติบโตช้า ตับม้ามโต ต้องการการเติมเลือดตลอดชีวิต อายุขัยโดยรวมสั้นกว่าปกติ ซึ่งการทำนายระดับความรุนแรงของโรคในกลุ่มนี้อาจบอกไม่ได้แน่ชัด เพราะต้องอาศัยการตรวจละเอียดในระดับยีน โดยเฉพาะยีนของสายเบต้า ว่ามีความผิดปกติมากน้อยเพียงใด ซึ่งในทางปฏิบัติของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปัจจุบันได้มีการตรวจเป็นกิจวัตรในทุกราย เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์แก่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ อย่างไรก็ตามโดยหลักการแล้วพบว่าส่วนใหญ่ของประชากรไทยมักมีความผิดปกติของยีนที่ค่อนข้างรุนแรง (ที่เรียกว่าอยู่ในกลุ่ม β^0) ดังนั้นอาการของโรคมักมีความรุนแรงมากดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตามในทารกกลุ่มนี้ถ้าสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินโรคที่ถูกต้องและเข้าใจอย่างถ่องแท้ แต่ยังมีความต้องการที่จะตั้งครรภ์ต่อไป แม้ทราบว่าทารกในครรภ์เป็นโรค ก็สามารถทำได้เพราะทารกสามารถรอดชีวิตและการตั้งครรภ์ดำเนินไปได้ตามปกติ ซึ่งตรงข้ามกับทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

4. อธิบายเกี่ยวกับทางเลือกในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis : PND) ขั้นตอนการทำ ข้อจำกัด และความเสี่ยงของการตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis, PND) ในกรณีสงสัยว่าทารกในครรภ์อาจเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงนั้น มีหลักการคือเป็นการนำเลือดของทารกมาตรวจหาชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินเพื่อใช้ในการวินิจฉัย หรืออาจใช้เป็นการนำเซลล์ของทารกที่มีอยู่ในชิ้นเนื้อรกหรือในน้ำคร่ำมาตรวจในระดับดีเอ็นเอ (ยีน) เพื่อหาว่ามียีนที่ผิดปกติและก่อให้เกิดโรคธาลัสซีเมียหรือไม่

ในปัจจุบันการวินิจฉัยก่อนคลอดในกรณีสงสัยว่าทารกในครรภ์อาจเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง สามารถทำได้ทั้งหมด 3 วิธี และในแต่ละวิธีมีรายละเอียดและช่วงอายุครรภ์ที่แตกต่างกันไป[4] ได้แก่

- การตัดชิ้นเนื้อรก (Chorionic Villi Sampling, CVS) (ดูรายละเอียดในบทที่ 5)
- การเจาะน้ำคร่ำ (Amniocentesis) (ดูรายละเอียดในบทที่ 6)
- การเจาะเลือดสายสะดือทารก (Cordocentesis) (ดูรายละเอียดในบทที่ 7)

สรุปคือ ถ้าผลการตรวจคัดกรองจัดว่าเป็นคู่เสี่ยง ขั้นตอนต่อไปที่แนะนำให้ปฏิบัติคือการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด เพื่อให้ทราบแน่ชัดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงหรือไม่ โดยจะเลือกวิธีการใดระหว่างการเจาะเลือดสายสะดือทารก การตัดชิ้นเนื้อรก หรือการเจาะน้ำคร่ำ ควรดูปัจจัยแวดล้อมประกอบ เช่น อายุครรภ์ในขณะ

นั้น และความพร้อมของห้องปฏิบัติการ หรือความชำนาญของผู้ทำการตรวจ เป็นต้น

การให้คำปรึกษาหลังวินิจฉัยก่อนคลอด

การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์หลังทราบผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด: ในกรณีเช่นนี้ถือว่าเป็นเรื่องที่ค่อนข้างมีผลกระทบต่อสตรีตั้งครรภ์และสามี และอาจส่งผลถึงครอบครัวของทั้งสองฝ่ายด้วย ดังนั้นถือเป็นประเด็นที่กระทบกระเทือนจิตใจเป็นอย่างมาก และผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องมีความพร้อมทั้งในด้านข้อมูลและการช่วยเหลือประคับประคองจิตใจของผู้รับคำปรึกษาซึ่งโดยทั่วไปแล้วตามระบบของทางหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ หากผลการวินิจฉัยก่อนคลอดพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง จะมีการโทรศัพท์ติดต่อสตรีตั้งครรภ์เพื่อตามให้มาพบแพทย์ก่อนเวลานัด แต่จะยังไม่มีการแจ้งผลการตรวจทางโทรศัพท์ ดังนั้นแท้จริงแล้วสตรีตั้งครรภ์จึงอาจพอคาดเดาได้คร่าวๆว่าผลการวินิจฉัยก่อนคลอดมีความผิดปกติบางอย่าง จึงต้องรีบมาพบแพทย์ก่อนเวลาเมื่อมาพบแพทย์จึงมีความวิตกกังวลอยู่แล้วในระดับหนึ่ง ดังนั้นเมื่อจะเริ่มให้การปรึกษาแนะนำและแจ้งผล ควรหาสถานที่ที่ค่อนข้างมีความเป็นส่วนตัว แจ้งผลทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสพร้อมกัน และเมื่อประเมินว่าทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสมีความพร้อมแล้ว จึงให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจไปตามข้อเท็จจริง จากนั้นจึงเว้นระยะซักครู่เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ตั้งสติ หรือในบางกรณีอาจพบว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำร้องไห้หรือมีความโศกเศร้าเสียใจค่อนข้างมาก ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำอาจทิ้งช่วงเวลาสักพักหรืออาจให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสอยู่กันตามลำพังซักระยะ จนกว่าจะพร้อมสำหรับการรับฟังข้อมูลและทางเลือกในการตัดสินใจต่อไป โดยในทางปฏิบัติคำถามที่จะตามมาเสมอในกรณีทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงคือสาเหตุที่เกิดเป็นความผิดของพ่อหรือแม่ใช่หรือไม่ ซึ่งในกรณีนี้ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องให้ข้อมูลและคำยืนยันแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสไปว่าไม่ใช่ความผิดของฝ่ายใดทั้งสิ้น แต่เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติ และไม่มีผู้ใดสามารถป้องกันได้ เนื่องจากผู้รับคำปรึกษาแนะนำจำนวนมากจะโทษตัวเองให้ ซึ่งผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องพยายามไม่ให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสรู้สึกผิดเช่นนี้

นอกจากการให้คำปรึกษาแนะนำในช่วงนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจถึงผลการตรวจแล้ว ยังต้องการให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำทราบทางเลือกที่มีในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรคและเน้นประเด็นที่ความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในลูกยังคงอยู่ทุกครั้งที่ตั้งครรภ์ (ยกเว้นเปลี่ยนคู่สมรส) ซึ่งแม้ว่าการตรวจคัดกรองหาพาหะไม่มีความจำเป็นต้องทำซ้ำ แต่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีความจำเป็นต้องทำทุกครั้งของการตั้งครรภ์

ข้อมูลที่ควรให้ในการให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ ได้แก่

1. **อธิบายผลการตรวจ :** ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง ควรให้ข้อมูลอย่างละเอียดว่าทารกเป็นโรคชนิดใด (โรคฮีโมโกลบิน-บาร์ท หรือ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า หรือ โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า/อี) ส่วนในกรณีที่ทารกเป็นพาหะของโรค ก็ควรให้ข้อมูลเช่นกันว่าเป็นพาหะชนิดใด (ชนิดแอลฟา-1 ชนิดเบต้า หรือชนิดอี) เพราะจะเป็นข้อมูลที่ติดตัวทารกไปได้ตลอดชีวิต ส่วนกรณีที่ทารกปกติ สามารถให้ความมั่นใจได้ว่าทารกไม่เป็นโรคและไม่เป็นพาหะธาลัสซีเมียที่จะถ่ายทอดไปสู่รุ่นต่อไปได้
2. **กรณีที่ทารกเป็นโรคควรอธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดของโรค** กรณีที่ทารกเป็นโรคควรอธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดของโรค ไม่ว่าจะเป็นลักษณะการดำเนินโรค วิธีการรักษาของโรคธาลัสซีเมียชนิดนั้นๆ เพราะโรคในกลุ่มสายแอลฟา-1 (โรคฮีโม-โกลบินบาร์ท) และโรคในกลุ่มสายเบต้า หรือเบต้า/อี จะมีลักษณะการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งในกรณีที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น พยากรณ์โรคจะแย่ที่สุด ทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้และในปัจจุบันยังถือว่าไม่มีวิธีการรักษา แต่สำหรับในโรคกลุ่มเบต้าหรือเบต้า/อีนั้นการรักษาให้หายขาดอาจทำได้โดยการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดในช่วงหลังคลอด ซึ่งแม้ว่าจะเป็นการรักษาที่สามารถทำได้แต่ต้องทำในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมสูงเท่านั้น และยังมีข้อจำกัดอยู่มาก ไม่ว่าจะเป็นปัญหาเรื่องการหา

ผู้บริจาคที่ไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดสามารถเข้ากันได้กับผู้ป่วย และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่รุนแรงจนอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่ในฐานะของผู้ให้คำปรึกษาแนะนำควรต้องให้ข้อมูลรอบด้านเพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจอย่างถ่องแท้และนำไปสู่การตัดสินใจที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้รับคำปรึกษาแนะนำและครอบครัวได้

3. **อธิบายเกี่ยวกับทางเลือกต่างๆในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรค**

ทางเลือกสำหรับผู้รับคำปรึกษาในกรณีทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง มี 2 ประการ ได้แก่

- ยุติการตั้งครรภ์
  เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าเด็กที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงนั้น ในบางกรณีอาจทำให้เสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์รวมถึงส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อมารดาได้ด้วย เช่น ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท หรือถ้าเป็นโรคในสายเบต้า หรือ เบต้า/อี ก็ยังเป็นโรคที่ก่อให้เกิดความทุพพลภาพที่ค่อนข้างมากไปตลอดชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ซึ่งทำให้ผู้ป่วยโรคนี้เป็นผู้ที่ต้องการการดูแลอย่างใกล้ชิดตลอดชีวิต จึงจะสามารถทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีที่สุด ดังนั้นสำหรับครอบครัวที่อาจไม่มีความพร้อมในการดูแลอย่างใกล้ชิด การยุติการตั้งครรภ์จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่ง ซึ่งวิธีการยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้โดยการให้ยากระตุ้นให้ปากมดลูกเปิดและมีการหดรัดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกทำให้ทารกคลอดออกมา โดยขบวนการแล้วถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ หลังคลอดแล้วจะให้พักในโรงพยาบาลประมาณ 1-2 วัน แล้วจึงสามารถกลับบ้านได้ ซึ่งในบางกรณีถ้าทราบผลการวินิจฉัยก่อนคลอดค่อนข้างเร็วตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ยังไม่เกิน 12 สัปดาห์ การยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้ง่ายยิ่งขึ้น เช่น ใช้วิธีการขูดมดลูก หรือ ใช้ยาเป็นแบบผู้ป่วยนอกโดยอาจไม่ต้องนอนโรงพยาบาลได้ หลังจากยุติการตั้งครรภ์แล้ว ในช่วงนัดดูอาการหลังการยุติการตั้งครรภ์แพทย์ผู้ดูแลควรใส่ใจในประเด็นทางด้านจิตใจของสตรีตั้งครรภ์และครอบครัวด้วย เพราะอาจมีอาการซึมเศร้าเกิดขึ้นได้
- ตั้งครรภ์ต่อไปตามปกติ
  ในบางกรณีสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสตัดสินใจที่จะไม่ยุติการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า หรือสายเบต้า/อี ซึ่งในฐานะผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องมีความมั่นใจว่าผู้รับคำปรึกษาแนะนำได้รับข้อมูลอย่างถูกต้องชัดเจนและมีความเข้าใจในพยาธิสภาพของโรคธาลัสซีเมียอย่างถ่องแท้ และอาจมีการวางแผนร่วมกันกับกุมารแพทย์ในเรื่องของการเตรียมความพร้อม โดยเฉพาะในช่วงที่ทารกอายุประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปี ซึ่งจะเป็นช่วงที่เริ่มปรากฏอาการของโรคเลือดดังกล่าว ดังนั้นโดยสรุปแล้วในช่วงหลังคลอดทารกควรได้รับการดูแลจากกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและมีความชำนาญในการดูแลทารกโรคธาลัสซีเมียโดยเฉพาะ และสามารถติดตามอย่างต่อเนื่องได้ต่อไป

4. **ให้การประคับประคองทางด้านจิตใจ** โดยเฉพาะในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์ต้องได้รับการยุติการตั้งครรภ์ เพราะเป็นสิ่งที่กระทบกระเทือนทางจิตใจทั้งสตรีตั้งครรภ์และครอบครัว และสตรีตั้งครรภ์บางรายอาจคิดโทษตนเองว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ลูกต้องเกิดโรคเช่นนี้ และอาจไม่กล้าที่จะตั้งครรภ์อีกต่อไป ดังนั้นประเด็นเรื่องการประคับประคองจิตใจมีความสำคัญเป็นอย่างมาก ซึ่งในฐานะผู้ให้คำปรึกษาแนะนำต้องให้กำลังใจ และมีความเห็นอกเห็นใจแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวเพื่อให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤตในช่วงนี้ไปให้ได้

การให้คำปรึกษาหลังยุติการตั้งครรภ์

การให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ อาจถือเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในช่วงก่อนคลอด โดยเป็นกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรคและสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสตัดสินใจที่จะยุติการตั้งครรภ์ ดังนั้นประเด็นสำคัญจะเป็นการอธิบายสรุปเกี่ยวกับกระบวนการทั้งหมดที่ผ่านมา ตั้งแต่การตรวจคัดกรองพาหะ การวินิจฉัยก่อนคลอด และการยุติการตั้งครรภ์เนื่องจากทารกเป็นโรค ซึ่งนอกจากการประคับประคองด้านจิตใจแล้ว การให้คำปรึกษาแนะนำในระยะนี้ควรมีการให้ข้อมูลเกี่ยวกับทางเลือก

ในกรณีที่จะตั้งครรภ์ครั้งต่อไปอีกครั้ง ซึ่งเนื้อความจะคล้ายกับการให้คำปรึกษาแนะนำในกรณีที่คู่สมรสมารับการปรึกษาก่อนการตั้งครรภ์และทราบว่าตนเองเป็นคู่เสี่ยงแต่อาจต้องพิจารณาดูจังหวะ เวลา และความพร้อมของผู้รับคำปรึกษาแนะนำด้วยว่าได้มีการวางแผนถึงการตั้งครรภ์ครั้งหน้าหรือไม่ เพราะในบางกรณีผู้รับคำปรึกษาแนะนำยังมีความเศร้าโศกเสียใจจากการที่ต้องยุติการตั้งครรภ์ในครั้งนี้ ซึ่งอาจยังเป็นจังหวะเวลาที่ไม่เหมาะสมในการให้คำปรึกษาแนะนำในประเด็นดังกล่าว

ปัญหาที่พบได้บ่อยในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมีย

ปัญหาที่พบได้ทั่วไปในปัจจุบันมักคล้ายๆกันไม่ว่าในโรงพยาบาลหรือสถานพยาบาลแห่งใด ได้แก่

1. **มีเวลาน้อยเกินไป** : เนื่องจากถ้าต้องการให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจอย่างถ่องแท้จริงๆ เป็นเรื่องที่ต้องใช้เวลาในการอธิบาย โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำไม่มีพื้นความรู้ในเรื่องโรคธาลัสซีเมียมาก่อนเลย แต่ในทางปฏิบัติอาจต้องมีการให้คำปรึกษาแนะนำเป็นกลุ่ม หรือไม่มีเวลามากพอในการอธิบายให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจอย่างถ่องแท้ได้
2. **ผู้ให้คำปรึกษาไม่รู้เรื่องจริง** ซึ่งส่งผลให้ไม่สามารถถ่ายทอดหรืออธิบายเป็นคำพูดที่เข้าใจง่ายเพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจได้ หรือบางครั้งผู้ให้คำปรึกษาแนะนำมีความรู้ แต่ขาดทักษะในการถ่ายทอดความรู้ ทำให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำไม่เข้าใจได้เช่นกัน
3. **ระบบการบริหารจัดการโดยรวมไม่ดีพอ** ทำให้อาจมีสตรีตั้งครรภ์บางส่วนที่ไม่ได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำตั้งแต่ก่อนการเจาะเลือดหาพาหะ ทำให้เมื่อผลการตรวจออกมา เป็นเรื่องยุ่งยากในการทำให้สตรีตั้งครรภ์เข้าใจถึงความสำคัญและผลการตรวจดังกล่าว
4. **ไม่มีระบบเครือข่ายการส่งต่อที่ดีพอ** ทำให้ไม่สามารถให้ข้อมูลแก่ผู้รับคำปรึกษาแนะนำได้อย่างเต็มที่ในกรณีที่สถานพยาบาลดังกล่าวไม่สามารถตรวจต่อเพิ่มเติมได้ หรือแม้แต่การส่งต่อข้อมูลภายในโรงพยาบาลเดียวกันก็ตาม อาจก่อให้เกิดปัญหาทางการสื่อสารได้ ถ้าระบบการเชื่อมโยงระหว่างหน่วยงานไม่ดีพอ

จากประสบการณ์จริงในการให้คำปรึกษาแนะนำของทีมงานหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ยังพบปัญหาเพิ่มเติมในขั้นตอนต่างๆของการให้คำปรึกษาแนะนำ ซึ่งบางปัญหาอาจเป็นเรื่องที่คาดไม่ถึง ตัวอย่างเช่น

1. ในช่วงการให้ข้อมูลเกี่ยวกับอัตราเสี่ยง

- พื้นฐานไม่พร้อมทั้งผู้ให้และผู้รับคำปรึกษา
- เป็นเรื่องที่ยากในการอธิบายให้เข้าใจถ้า(ทั้งผู้ให้และผู้รับคำปรึกษาแนะนำ)ไม่ใส่ใจจริง
- หลังอธิบายแล้วไม่ได้ตรวจสอบความเข้าใจของผู้รับคำปรึกษาแนะนำ ทำให้มีหลายประเด็นที่ก่อเกิดความเข้าใจผิด (ซึ่งในบางครั้งผู้ให้คำปรึกษาแนะนำอาจคาดไม่ถึง) เช่น โอกาสเป็นโรคร้อยละ 25 แปลว่าเป็นไม่มากอาการไม่หนักใช่หรือไม่?, เพศของทารกมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหรือไม่?, เกิดจากสายพันธุ์ในตระกูลไม่ดีใช่หรือไม่? หรือบางครั้งพบปัญหาว่าสามีไม่มาด้วยจะทำอย่างไรต่อไปดี เป็นต้น

2. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค

- จริงหรือไม่ที่ถ้าผู้ให้คำปรึกษาแนะนำไม่ใช่แพทย์ การให้ข้อมูลอาจไม่ครบถ้วน
- บางครั้งมีข้อมูลใหม่ๆเกิดขึ้น แต่ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำไม่ได้ติดตามโดยเฉพาะวิธีการรักษาใหม่ๆในปัจจุบัน

3. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับทางเลือกเพื่อหลีกเลี่ยงการมีลูกเป็นโรค

- ส่วนมากการให้คำปรึกษาแนะนำมักเกิดขึ้นในกรณีที่สตรีดังกล่าวตั้งครรภ์แล้ว ดังนั้นจึงถือว่ามีทางเลือกค่อนข้างน้อย คือ มีเพียงการตัดสินใจว่าจะทำหรือไม่ทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด
- บางครั้งสตรีตั้งครรภ์ไม่มีทางเลือกเลย เนื่องจากอายุครรภ์มากเกินกว่าช่วงที่จะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ เพราะไม่มีทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ในกรณีดังกล่าวแล้ว

- ในแง่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด : ยังไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล ทำให้ต้องมีการส่งตัวผู้ป่วยไปในโรงพยาบาลอื่น ซึ่งอาจเกิดคำถามตามมาว่าในความเป็นจริงควรต้องทำได้ในทุกโรงพยาบาลจริงหรือไม่ มีความคุ้มค่าหรือไม่ถ้าต้องทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดให้ได้ในทุกโรงพยาบาล การตรวจมีหลายวิธี และจำเป็นต้องแนะนำทุกวิธีที่มีอยู่หรือไม่
- การยุติการตั้งครรภ์ : ยังเป็นเรื่องที่เป็นประเด็นที่ลำบากใจอยู่เสมอในทางจริยธรรม โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดสายเบต้า หรือ เบต้า/อี ที่ไม่ได้แสดงอาการใดๆระหว่างอยู่ในครรภ์ และแท้จริงแล้วยังไม่สามารถบอกความรุนแรงของโรคได้เป็นที่แน่ชัดนัก แม้ว่าในปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลที่พอช่วยแยกได้ในบางรายแล้วแล้วก็ตาม

นอกจากนี้ยังมีปัญหาหรือประเด็นที่ต้องขบคิดในเรื่องของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ในกรณีโรคธาลัสซีเมียอีกหลายประเด็น ซึ่งควรนำไปสู่การปรับปรุงระบบการให้คำปรึกษาแนะนำในประเทศไทยที่ดีกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบันต่อไป เช่น มีการให้บริการด้านนี้อยู่แต่ไม่มีการประเมินที่ชัดเจนว่าประสิทธิภาพเป็นอย่างไร ประเด็นด้านการดูแลด้วยหัวใจของความเป็นมนุษย์ รูปแบบที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการให้คำปรึกษาแนะนำในประเทศไทย ข้อมูลที่จะนำไปให้คำปรึกษาแนะนำโดยเฉพาะกลุ่มโรคที่มีอาการทางคลินิกหลากหลาย เช่น โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า/อี ซึ่งยังต้องการข้อมูลและหลักฐานการศึกษาทางการแพทย์ต่อไป เป็นต้น

สรุป

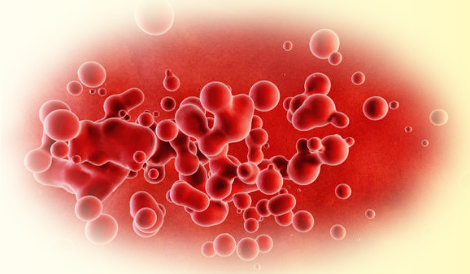
กล่าวโดยสรุปแล้วการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์นั้น ครอบคลุมตั้งแต่การให้คำปรึกษาแนะนำตั้งแต่คู่สมรสมาฝากครรภ์ครั้งแรก และให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียรุนแรงอย่างคร่าวๆในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาไม่เคยรู้จักโรคนี้มาก่อน จากนั้นจึงให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับวิธีการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาพาหะ ซึ่งประเด็นที่สำคัญคือทำให้ผู้รับคำปรึกษาแนะนำเข้าใจถึงความแตกต่างระหว่างการเป็นพาหะและการเป็นโรคว่าแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง เพื่อให้มีความเข้าใจอย่างถ่องแท้และไม่ก่อให้เกิดความเข้าใจที่ผิดหรือทำให้เกิดความวิตกกังวลมากขึ้น จากนั้นจึงนำไปสู่การให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดในกรณีที่ผลการตรวจจัดว่าเป็นคู่เสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในทารก และรวมไปถึงทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์หรือการตั้งครรภ์ต่อในกรณีที่ผลการวินิจฉัยพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงอีกด้วย จะเห็นได้ว่าการให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องโรคธาลัสซีเมียรุนแรงนั้นมีขอบเขตกว้างและในบางกรณีเป็นเรื่องที่ละเอียดอ่อนและอาจมีผลกระทบต่อจิตใจและความวิตกกังวลต่อผู้รับคำปรึกษาได้มาก ดังนั้นผู้ให้คำปรึกษาแนะนำที่ดีนอกจากจะต้องมีความแม่นยำและรู้จริงแล้วยังต้องมีทักษะในการช่วยประคับประคองจิตใจของผู้รับคำปรึกษาแนะนำอีกด้วย

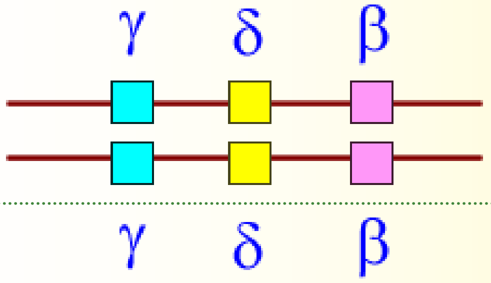
เอกสารอ้างอิง

1) Fraser FC. Genetic counseling. Am J Hum Genet 1974;26(5): 636-59.
2) จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์สำหรับธาลัสซีเมีย. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ, เสถียร สุขพณิชนันท์, วันชัย วนะชิวนาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร, บรรณาธิการ. ความรู้พื้นฐานธาลัสซีเมีย เพื่อการป้องกันและควบคุมโรค. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน; 2553: หน้า 111-52.
3) หลักในการให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์. ใน: จินตนา ศิรินาวิน, ชนินทร์ ลิ่มวงศ์, บรรณาธิการ. ทักษะในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: หมอชาวบ้าน; 2547: หน้า 36-7.
4) Prenatal diagnosis and fetal therapy. In: F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L.Bloom, John C.Hauth, Dwight J.Rouse, Catherine Y.Spong, editors. Williams Obstetrics. 23 ed. Mc Graw Hill; 2010. p. 287-308.

บทที่ 15

การติดตามประเมินผลการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย





ร.ศ. นพ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- แนวคิดและความเข้าใจที่ใช้ในการวางแนวทางการประเมินผล 247
- การติดตามประเมินผล 248
- การคำนวณหาคู่เสี่ยงเพื่อทราบโอกาสเกิดทารกเป็น 254
  โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง
- แนวทางในการคำนวณเพื่อหาอัตราการเกิดคู่เสี่ยง 254
  และแนวคิดการประเมินผลโครงการ
- เอกสารอ้างอิง..263

ในโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่เป็นนโยบายระดับชาตินั้น การดำเนินงานมีการประเมินผล แต่ที่ผ่านมาเป็นการติดตามประเมินผลในเชิงของกระบวนการเป็นส่วนมาก เช่น ร้อยละของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรอง ร้อยละของสามีที่ได้รับการตรวจคัดกรอง หรือร้อยละของคู่เสี่ยงที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งอาจจะไม่ตรงประเด็นของเป้าหมายของโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมากนัก ในบทนี้จะอธิบายถึงแนวคิดการประเมินผลของโครงการนี้ รวมทั้งตัวอย่างของการติดตามประเมินผลในสถานการณ์ต่างๆ ที่เป็นบริบทของประเทศไทยเพื่อใช้เป็นแนวทางในการประเมินผลโครงการในลักษณะนี้ต่อไป

แนวคิดและความเข้าใจที่ใช้ในการวางแนวทางการประเมินผล

1. ธาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมยีนเดี่ยวที่ถ่ายทอดโดยยีนผิดปกติแบบยีนด้อย (autosomal recessive inheritance) ดังนั้นพ่อและแม่ต้องเป็นพาหะชนิดที่เมื่อประกบคู่กันแล้วจะเกิดโรคขึ้น พาหะต่างชนิดที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มเดียวกันเมื่อประกบคู่แล้วจะไม่มีโอกาสเกิดโรคขึ้น เช่น พ่อและแม่เป็นพาหะสายเบต้าทั้งคู่ หรือพ่อและแม่เป็นพาหะสายแอลฟาทั้งคู่ หรือพ่อและแม่หนึ่งฝ่ายเป็นพาหะของสายเบต้า อีกฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะของ Hb E จึงเรียกว่าเป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบต้าธาลัสซีเมีย โรคทารกบวมน้ำจาก Hb Bart's และโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี ตามลำดับ ทั้งนี้คู่เสี่ยงเหล่านี้จะมีโอกาสมีลูกเป็นโรคดังกล่าวร้อยละ 25 ตามการถ่ายทอดตามกฎของเมนเดล[(1)] ในทุกการตั้งครรภ์ตามรูปที่ 1

2. เนื่องจากเป็นโรคพันธุกรรม อัตราการเกิดโรค อุบัติการณ์ของพาหะในแต่ละพื้นที่ซึ่งมีพันธุกรรมที่แตกต่างกัน จึงมีความสำคัญในการที่จะต้องทราบรายละเอียดเหล่านี้เพื่อใช้ในการประมาณการหรือคำนวณจำนวนการเกิดโรคในรายใหม่ได้ ซึ่งจะนำไปสู่การประเมินประสิทธิภาพและประสิทธิผลของโครงการรวมทั้งใช้ทบทวนหาปัญหาของการดำเนินงานของโครงการเพื่อใช้ในการปรับปรุงกระบวนการต่อไปได้

3. ตามกฎการถ่ายทอดของเมนเดลสำหรับโรคยีนเดี่ยวชนิดยีนด้อย[(1)] ในจำนวนของคู่เสี่ยง(couple at risk) ที่มีทั้งหมดจะมีโอกาสที่จะมีทารกในครรภ์ที่เป็นโรคร้อยละ 25 เช่น ถ้ามีคู่เสี่ยงอยู่ 120 คู่ ผล

รูปที่ 1 แสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย โดยสีเขียวแสดงถึงยีนปกติ และสีแดงแสดงถึงยีนผิดปกติ

(ที่มา : ดัดแปลงจากภาพประกอบในสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก (สมุดฝากครรภ์) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กระทรวงสาธารณสุข

การวินิจฉัยก่อนคลอดควรได้ผลลัพธ์ว่ามีทารกผิดปกติประมาณ 30 ราย เป็นต้น ดังนั้นในการติดตามประเมินผลซึ่งได้ข้อมูลจำนวนคู่เสี่ยง จำนวนทารกเป็นโรค จึงสามารถนำมาวิเคราะห์ย้อนกลับถึงประสิทธิภาพของโครงการในขั้นตอนนี้ได้

4. การได้ข้อมูลถิ่นกำเนิดหรือเชื้อชาติของผู้เข้ารับการตรวจคัดกรองในเรื่องนี้ รวมทั้งประวัติของการแต่งงานหรือคู่สมรสที่แท้จริง บางครั้งจำเป็นที่จะต้องใช้ในการติดตามประเมินผลโครงการด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อพบว่าผลไม่เป็นไปตามกฎการถ่ายทอด ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดพร้อมตัวอย่างต่อไป

5. การติดตามประเมินผลของโครงการนี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบใหญ่ๆ ได้แก่ การติดตามผลลัพธ์ที่เป็นกระบวนการในขั้นตอนต่างๆ ซึ่งที่ผ่านมามีกลไกของระบบสาธารณสุขที่ให้มีการเก็บข้อมูลเหล่านี้แม้ว่าจะยังมีปัญหาอยู่บ้างก็ตาม และรูปแบบที่ 2 คือการติดตามถึงผลลัพธ์ที่เป็นผู้ที่คลอดออกมาเป็นโรครายใหม่ รวมทั้งการติดตามผลลัพธ์ของการค้นหาคู่เสี่ยงออกมาได้จากกลุ่มคู่สมรสที่รับการตรวจทั้งหมด (couple at risk detection rate)

การติดตามประเมินผล

1. การติดตามผลลัพธ์ที่เป็นกระบวนการในขั้นตอนต่างๆ

เป็นการประเมินโดยติดตามผลลัพธ์เชิงกระบวนการ เพื่อให้เข้าใจได้ง่ายให้ดูเปรียบเทียบกับกระบวนการในการคัดกรองตั้งแต่ต้นทาง คือ หญิงตั้งครรภ์เข้าสู่กระบวนการคัดกรอง การติดตามสามีเพื่อรับการตรวจคัดกรอง การตรวจยืนยันถึงผลที่ละเอียดในการระบุชนิดของพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง การได้จำนวนคู่เสี่ยง การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด จำนวนทารกที่ตรวจพบว่าเป็นโรค รวมทั้งจำนวนของทารกที่เป็นโรครุนแรงได้รับการยุติการตั้งครรภ์

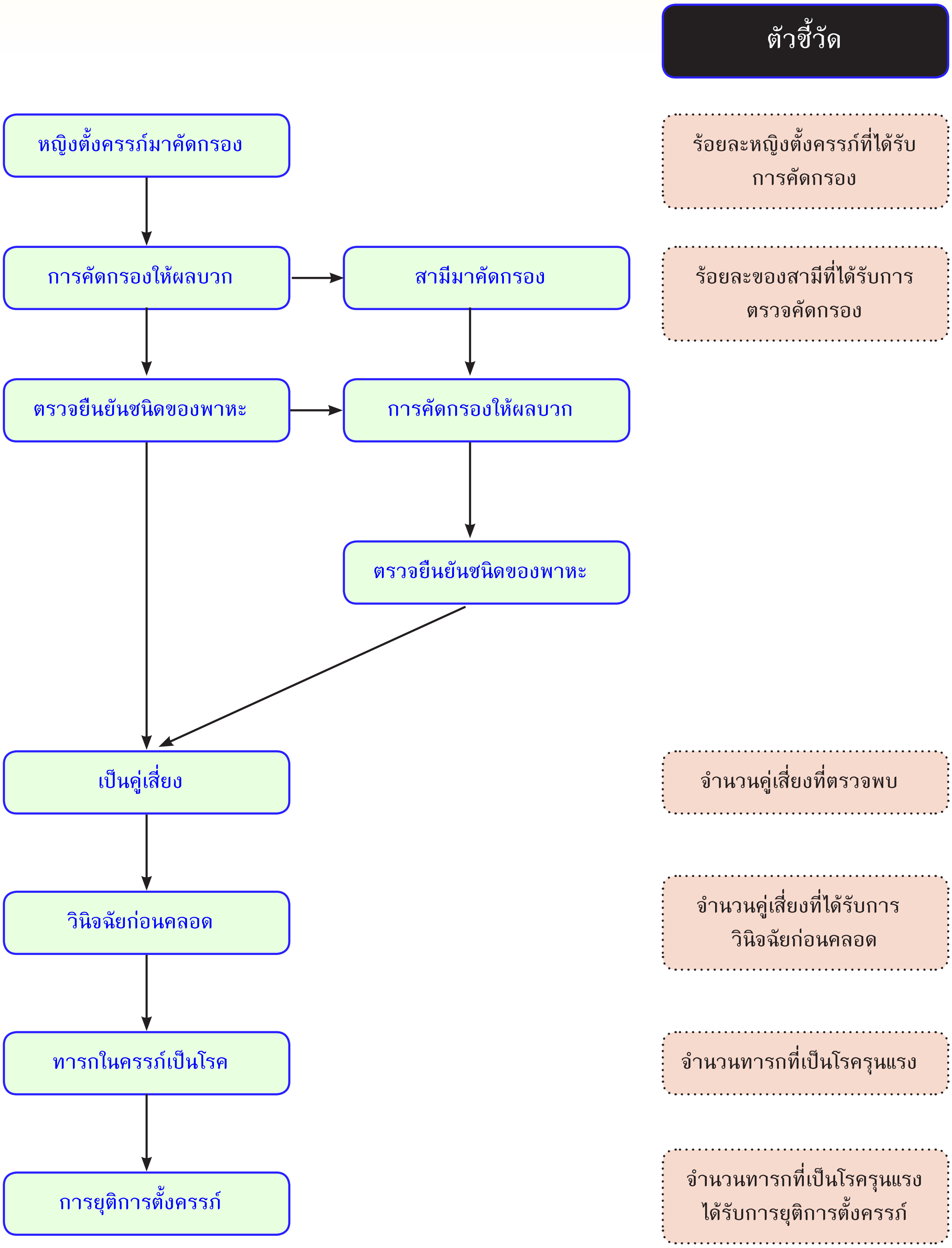
2. การติดตามผลลัพธ์ที่เป็นผลผลิต

เป็นการติดตามผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และประเมินว่าทารกนั้นเป็นโรคหรือไม่ ซึ่งแบ่งไว้เป็น 2 แนวทางได้แก่

2.1 การตรวจพบผู้ป่วยรายใหม่ที่เกิดขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคมารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการตรวจพบผู้ป่วยรายใหม่ที่เกิดขึ้นโดยตรวจพบในขณะแรกคลอด[2] ซึ่งในบางสถานที่จะสามารถตรวจในเรื่องนี้ได้ (neonatal screening and diagnosis)

2.2 การตรวจวินิจฉัยได้ว่าทารกในครรภ์เป็นโรครุนแรงจากการวินิจฉัยก่อนคลอด และอาจจะยุติการตั้งครรภ์หรือไม่ ซึ่งโดยหลักการเป็นสิทธิ์ของคู่สมรสตามหลังการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์อย่างดีมาแล้ว ในกรณีนี้อาจจะสามารถคิดย้อนกลับได้เช่นกันว่ามีผลลัพธ์ในการวินิจฉัยคู่เสี่ยงได้มีประสิทธิภาพหรือไม่ การพบทารกในครรภ์เป็นโรค 1 ราย นั่นหมายความว่าควรมีคู่เสี่ยงทั้งหมด 4 คู่ ตามลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเดี่ยวชนิดยีนด้อย (autosomal recessive inheritance)[1] ในทำนองเดียวกันนี้ถ้าเราทราบอุบัติการณ์ของการเป็นพาหะชนิดต่างๆ ที่จะส่งผลให้เกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้แล้ว เราจึงสามารถคำนวณย้อนกลับได้ว่าในกลุ่มประชากรนั้นๆ ที่ตั้งครรภ์ ควรจะมีคู่เสี่ยงด้วยอัตราเท่าไหร่ โอกาสจะตรวจพบทารกในครรภ์เป็นโรคมีเท่าไหร่ ซึ่งเมื่อเทียบผลการปฏิบัติงานจริงนี้กับการประมาณการจากอุบัติการณ์ดังกล่าว ทำให้สามารถบอกถึงประสิทธิภาพและประสิทธิผลของโครงการที่ได้ดำเนินงานมาแล้ว

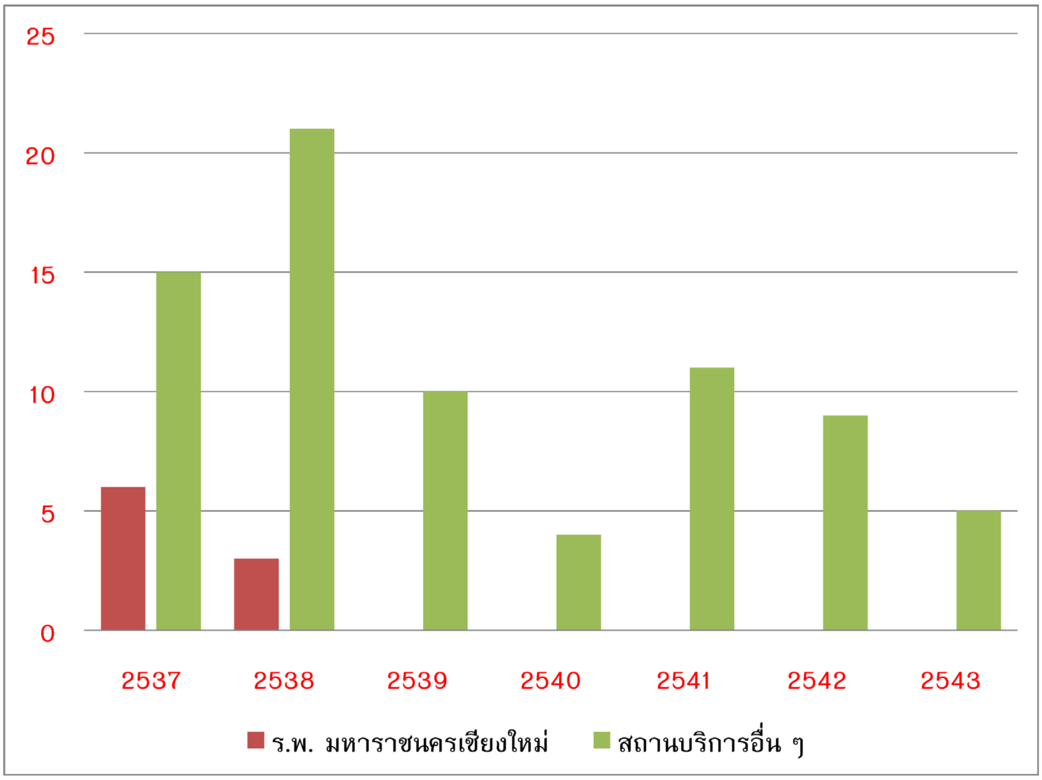
ในโครงการนี้ของประเทศไทย ในช่วงแรกๆ ได้มีการติดตามประเมินผลโครงการผ่านกลไกหรือรูปแบบในข้อที่ 1 คือการติดตามผลลัพธ์ที่เป็นกระบวนการในขั้นตอนต่างๆ ได้ผลดีในบางตัวชี้วัด เช่น ร้อยละหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรอง จะมีค่าที่สูงมาก เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าระบบการฝากครรภ์จะได้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์เกี่ยวกับเรื่องนี้และได้รับการเจาะเลือดหลังจากลงชื่อยินยอม



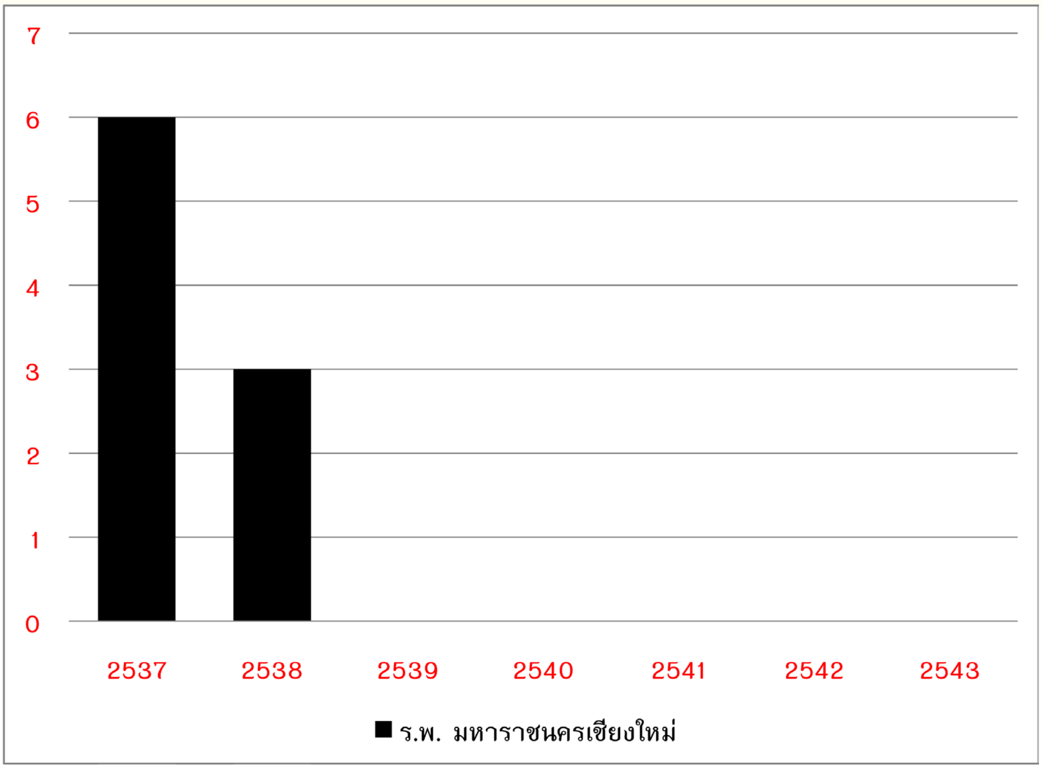
แผนภูมิที่ 1 แสดงการติดตามผลลัพธ์ที่เป็นกระบวนการในขั้นตอนต่างๆและตัวอย่างตัวชี้วัด

ปัญหาที่มีอยู่มากในช่วงแรกของการดำเนินงานคือการติดตามสามีมารับการตรวจได้ค่าผลลัพธ์ที่ไม่สูงมากนักประมาณร้อยละ 30-50 ต่อมาในภายหลังได้มีการปรับปรุงกลไกหลายๆ อย่าง เช่นถ้าในครั้งแรกที่มาฝากครรภ์นั้นสามีมาด้วย ทางโรงพยาบาลหลายแห่งได้ให้คำปรึกษาแนะนำเป็นคู่ได้เลยและเจาะเลือดไว้ทั้งหญิงตั้งครรภ์และสามี เพื่อนำไปสู่ขั้นตอนการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการได้เลยในกรณีที่พบว่าการคัดกรองให้ผลบวก หรือใช้กลไกของระบบสาธารณสุขไทยที่มีอยู่แล้ว เช่น โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล อาสาสมัครสาธารณสุข (อสม.) ในการติดตามสามีมาตรวจดังกล่าว หรือให้ข้อมูลกับหญิงตั้งครรภ์เพื่อแนะนำให้สามีไปรับการตรวจในสถานบริการใกล้กับที่ทำงานในต่างถิ่นและส่งผลตรวจเลือดกลับมาให้ที่ที่ซึ่งหญิงตั้งครรภ์ฝากครรภ์อยู่เพื่อดำเนินการต่อโดยเฉพาะอย่างยิ่งการแปลผลคู่เสี่ยง เป็นต้น ทำให้ในระยะหลัง ๆ ผลการดำเนินงานในประเด็นการติดตามสามีมาตรวจนี้ดีขึ้นเป็นลำดับ บางแห่งสามารถติดตามได้เกือบร้อยละ 100[(3)]

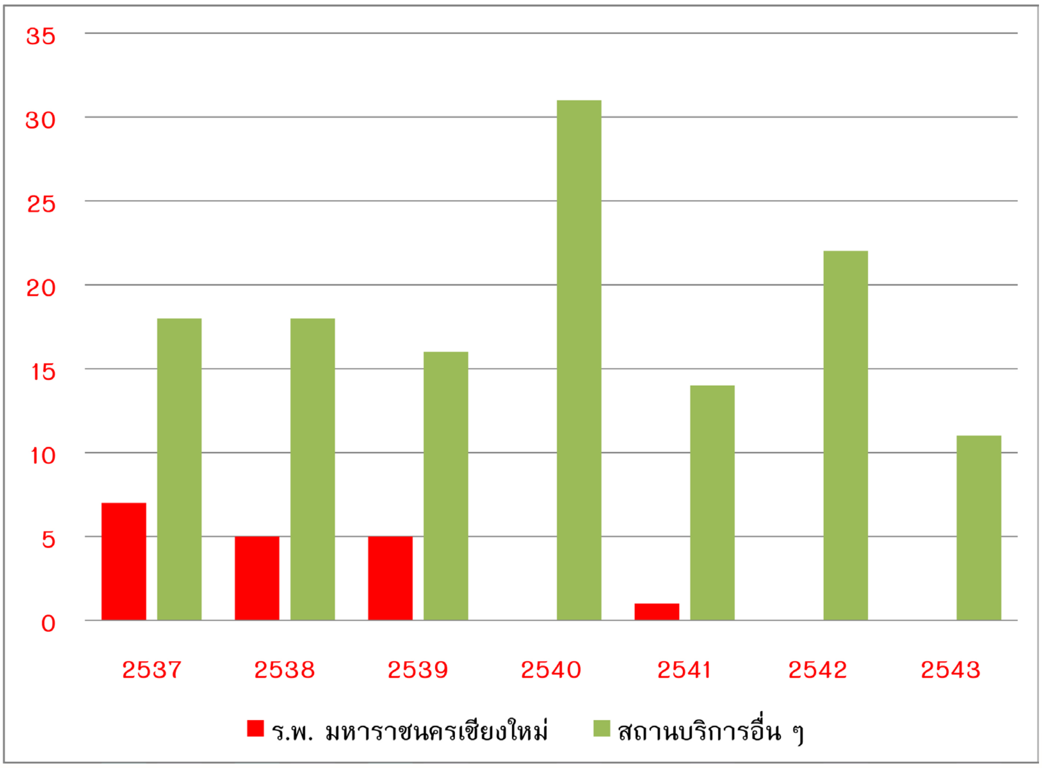
การติดตามประเมินผลโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเทศไทย ในระยะแรกใช้กลไกการติดตามผลตามประเด็นแรกดังกล่าว กล่าวคือเป็นผลลัพธ์ตามกระบวนการต่างๆ (process evaluation) โดยประเมินจากจำนวนของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจคัดกรอง จำนวนของสามีที่ได้มาตรวจคัดกรอง จำนวนคู่เสี่ยง จำนวนที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด และจำนวนทารกในครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ต่อมาทางคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยผู้เขียนและทีมงานได้ริเริ่มการประเมินผลโดยการประเมินผ่านผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ที่พบว่ามีทารกคลอดรายใหม่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรวมทั้งผู้ป่วยเด็กรายใหม่ที่มารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งก็พบว่าได้ข้อมูลมาระดับหนึ่งที่ทำให้เห็นความก้าวหน้าและผลลัพธ์ของโครงการฯ แม้ว่าจะไม่สามารถครอบคลุมผู้ป่วยรายใหม่ทั้งหมดที่เกิดขึ้นก็ตามเนื่องจากระบบลงทะเบียนผู้ป่วยรายใหม่ (new case registration) ยังไม่สมบูรณ์ แต่



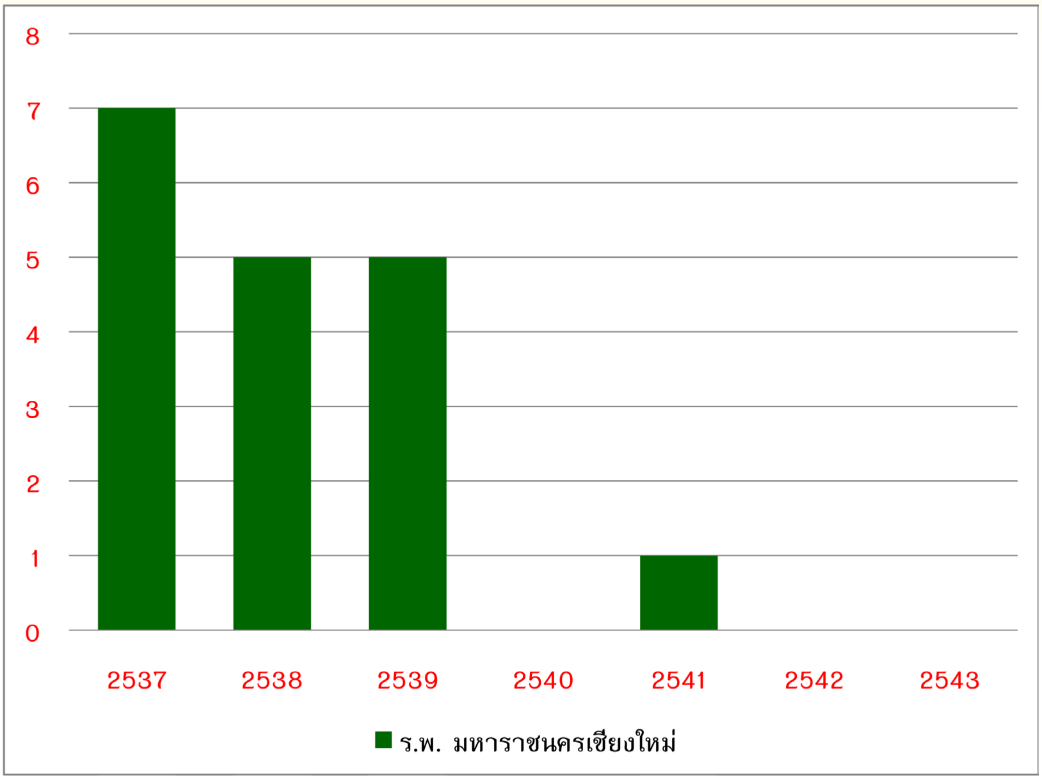
รูปที่ 2 แสดงผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ รายใหม่ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ทั้งที่มารดามาฝากครรภ์และคลอดที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และที่คลอดจากสถานบริการอื่นๆ



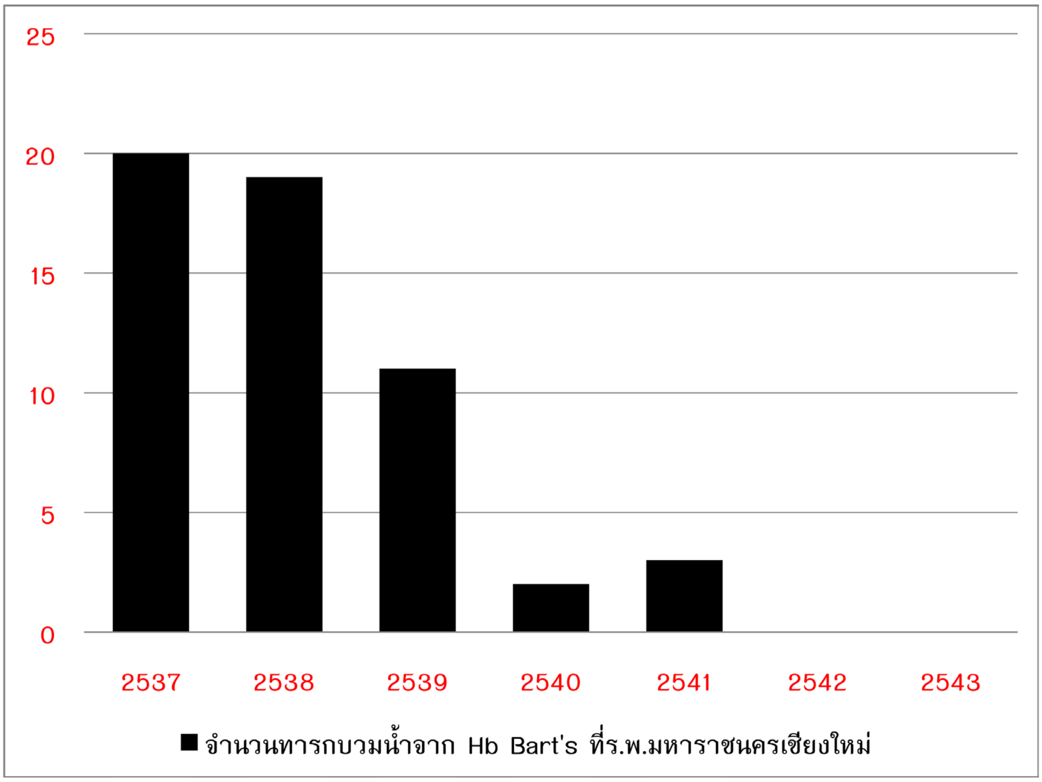
รูปที่ 3 แสดงผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย เมเจอร์ รายใหม่ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ เฉพาะที่มารดามาฝากครรภ์และคลอดที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



รูปที่ 4 แสดงผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี รายใหม่ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ทั้งที่มารดามาฝากครรภ์และคลอดที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และที่คลอดจากสถานบริการอื่นๆ



รูปที่ 5 แสดงผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี รายใหม่ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ เฉพาะที่มารดามาฝากครรภ์และคลอดที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



รูปที่ 6 แสดงจำนวนของทารกที่เป็นทารกบวมน้ำจากภาวะฮีโมโกลบินบาร์ท ที่มารดามาฝากครรภ์และคลอดที่ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตารางที่ 1 *แสดงผลลัพธ์การคัดกรองธาลัสซีเมียของหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วง พ.ศ.2546 ถึง พ.ศ.2556*[4]

ปี พ.ศ.	2546	2547	2548	2549	2550	2551	2552	2553	2554	2555	2556	ทั้งหมด
จำนวนที่คัดกรองทั้งหมด	2152	1765	1737	1504	1563	1580	1400	1269	1202	1100	1215	16487
รายที่ให้ผลบวก	634	697	697	487	598	633	403	383	312	322	373	5539
จำนวนคู่เสี่ยง	41	43	47	31	31	32	25	23	25	23	27	348
■ Hb Bart's	13	12	12	10	12	12*	10	8	5	5	8	107*
■ b thal maj.	7	8	6	3	5	4	2	3	3	2	4	47
■ HbE/b thal	21	23	29	18	14	17*	13	12	17	16	15	195*
จำนวนทารกที่เป็นโรค	5	7	10	10	7	8	5	6	5	5	7	75

* *บางรายมีความเสี่ยงสองอย่าง*

อย่างน้อยทำให้พอเห็นแนวโน้มได้ ดังแสดงในรูปที่ 2 ถึง 6 และประเมินผลลัพธ์ของการสามารถวินิจฉัยก่อนคลอดทั้งจำนวนของทารกในครรภ์ที่วินิจฉัยได้โดยเทียบกับโอกาสเกิดทารกรายใหม่ที่จะเป็นโรคตามอุบัติการณ์ของพาหะในกลุ่มประชากรนั้นๆ และวิเคราะห์ข้อมูลของคู่เสี่ยงที่สามารถกำหนดได้ (couple at risk) เทียบกับคู่เสี่ยงที่ควรจะกำหนดได้จากการคำนวณโดยใช้ข้อมูลอุบัติการณ์ของพาหะในกลุ่มประชากรนั้นๆ (expected couple at risk) ดังตัวอย่างการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่แสดงในตารางที่ 1 [4]

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา ชเนนทร์ วนาภิรักษ์ และคณะ[4;5] ได้ประเมินประสิทธิภาพของโครงการนี้ ด้วยการนำประเด็นประสิทธิภาพการค้นหาคู่เสี่ยงเป็นตัวประเมินพบว่า ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งนับได้ว่าเป็นสถาบันที่ดำเนินการเรื่องนี้ได้ดีมากแห่งหนึ่ง มีประสิทธิภาพการค้นหาคู่เสี่ยงได้ร้อยละ 87.9 ในขณะที่ทั่วไปมีประสิทธิภาพอยู่ที่ร้อยละ 20-40 (ข้อมูลไม่ได้ตีพิมพ์ได้รับอนุญาตเผยแพร่จากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ)

เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม พบว่าในจำนวนที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับการคัดกรองทั้งหมด 16,487 ราย ได้คู่เสี่ยงจากกระบวนการนี้มาทั้งหมด 348 คู่ นั่นหมายถึงเราสามารถค้นหาคู่เสี่ยงได้ร้อยละ 2.11 ซึ่งเป้าหมายของคู่เสี่ยงโดยการคำนวณจากอุบัติการณ์ของพาหะจะต้องได้ร้อยละ 2.4 จึงสรุปในเบื้องต้นได้ว่าประสิทธิภาพของโครงการนี้ในการค้นหาคู่เสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 87.9 เมื่อทำการสืบค้นเพิ่มเติมจะพบว่าในจำนวนคู่เสี่ยงทั้งหมด 348 คู่ ได้มารับการวินิจฉัยก่อนคลอด 265 ราย ในจำนวนที่ไม่ได้มารับการวินิจฉัยก่อนคลอด 83 รายนั้นมีเหตุผลดังแสดงในตารางที่ 2 ในขณะเดียวกันในจำนวนผู้ที่มารับการวินิจฉัยก่อนคลอด 265 ราย พบว่าเป็นโรค 75 ราย เทียบได้กับการเกิดโรคร้อยละ 28.3 ซึ่งสูงกว่าค่าตามหลักการการถ่ายทอดตามกฎของเมนเดล คือร้อยละ 25 อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้สามารถอธิบายได้จากพื้นฐานทางพันธุกรรมของประชากรที่มี homozygous Hb E ปะปนอยู่ ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้โอกาสการเกิดโรคมีแนวโน้มที่จะสูงกว่าร้อยละ 25 เช่น ถ้าฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งของคู่สมรสเป็น homozygous Hb E และอีกฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะของเบต้าธาลัสซีเมีย ในกรณีเช่นนี้โอกาสที่ทารกจะเป็นโรคมีสูงเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 เป็นร้อยละ 50 ข้อมูลเหล่านี้จึงควรนำไปใช้เพื่อวางแผนปรับปรุงกระบวนการทำงานโครงการนี้ต่อไป

ตารางที่ 2 *แสดงผลลัพธ์การดำเนินงานโครงการนี้ของภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในช่วง พ.ศ.2546 ถึง พ.ศ.2556*

	ผลลัพธ์
จำนวนที่คัดกรองทั้งหมด (ราย)	16487
จำนวนคู่เสี่ยงทั้งหมด (คู่)	348
ร้อยละของคู่เสี่ยงที่ตรวจพบ	2.11
จำนวนของคู่เสี่ยงที่คาดการณ์ (คู่)	396
ร้อยละของคู่เสี่ยงที่คาดการณ์	2.4
ประสิทธิภาพการกำหนดคู่เสี่ยง (ร้อยละ)	87.9
จำนวนที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด (ราย)	265
จำนวนทารกที่วินิจฉัยว่าเป็นโรค (ราย)	75
ร้อยละของทารกที่วินิจฉัยว่าเป็นโรค	28.3
จำนวนคู่เสี่ยงที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด (ราย)	83
เหตุผลของการไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด	
▪ ไม่ทำ PND (ราย)	19
▪ อายุครรภ์เกินเกณฑ์ (ราย)	15
▪ แท้งเองก่อนถึงวันตรวจ (ราย)	16
▪ ปฏิเสธการตรวจ (ราย)	1
▪ ไม่มีข้อมูล (ราย)	32

การคำนวณหาคู่เสี่ยงเพื่อทราบโอกาสเกิดทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

ในช่วงที่เริ่มต้นโครงการนี้ ทางกรมอนามัยโดย นพ.วิชัย เทียนถาวร ได้ทำการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อให้ทราบอุบัติการณ์ของพาหะในพื้นที่เขตต่างๆของประเทศไทย (ในรายงานที่ตีพิมพ์ไม่ได้แสดงครบทุกเขต) เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามประเมินผล ซึ่งมีผลลัพธ์ดังแสดงในตารางที่ 3 และรูปที่ 7

แนวทางในการคำนวณเพื่อหาอัตราการเกิดคู่เสี่ยงและแนวคิดการประเมินผลโครงการ

ตามการถ่ายทอดของธาลัสซีเมียซึ่งเป็นโรคยีนเดี่ยวแบบยีนด้อย(autosomal recessive inheritance) มีข้อมูลพื้นฐานที่ต้องทำความเข้าใจดังนี้

1. ชนิดและอุบัติการณ์ของยีนผิดปกติที่จะทำให้เกิดโรค ในที่นี้จะมี 3 ชนิดได้แก่ a-thal 1, b-thal และ Hb E
2. เข้าใจหลักการถ่ายทอดโรคว่า การเกิดโรคขึ้นนั้นเกิดจากการเข้าคู่พอดีของยีนที่จะส่งผลให้เกิดโรค ได้แก่ ถ้าทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะชนิด a-thal 1 ทั้งคู่จะส่งผลให้ลูกมีโอกาสเกิดโรค Hb Bart's ร้อยละ 25 ถ้าทั้งพ่อและแม่เป็นพาหะชนิด b-thal ทั้ง

ตารางที่ 3 *แสดงอุบัติการณ์ของพาหะชนิดต่างๆและคาดการณ์คู่เสี่ยงจากอุบัติการณ์ แยกตามเขตของกรมอนามัย โดย วิชัย เทียนถาวรและคณะ*[6]

เขตบริการตามศูนย์อนามัย	ร้อยละของพาหะ				โอกาสเกิดบุตรเป็นโรคต่อ 10,000 การตั้งครรภ์		
	เบต้า-ธาลัสซีเมีย	ฮีโมโกล-บินอี	โฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอี	แอลฟา-ธาลัสซีเมีย 1	โฮโมซัยกัสเบต้า-ธาลัสซีเมีย	เบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี	ฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอปฟีทัลลิส
1	2.24	26.22	3.50	5.29	1	37	7
2	1.71	25.98	2.78	4.30	1	28	5
3	3.45	30.80	4.61	4.45	3	68	5
4	2.58	21.92	1.87	5.25	2	33	7
5	2.92	37.53	8.00	4.78	2	80	6
6	1.94	35.53	4.40	5.39	1	44	7
9	4.79	19.31	2.15	9.4	6	57	22
10	6.05	11.22	0.73	10.63	9	38	28
12	2.22	12.08	1.11	3.06	1	16	2

คู่จะส่งผลให้ลูกมีโอกาสเกิดโรค b-thalassemia major ร้อยละ 25 และ ถ้าพ่อหรือแม่เป็นพาหะชนิด b-thal และอีกฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะของ Hb E จะส่งผลให้ลูกมีโอกาสเกิดโรค b-thalassemia/hemoglobin E ร้อยละ 25

3. ถ้าให้ความถี่ของยีนที่ผิดปกติแทนด้วย p และยีนที่ปกติแทนด้วย q เมื่อประกบคู่กันตาม chromosome diagram จะได้ดังสมการตาม Hardy - Wienberg Law[7] ดังนี้

$(p+q) \times (p+q) = p^2+2pq+q^2$

$= 1 : 2 : 1$

p^2 = เป็นโรค (1/4 = 25%)

$2pq$ = เป็นพาหะ (2/4 = 50%)

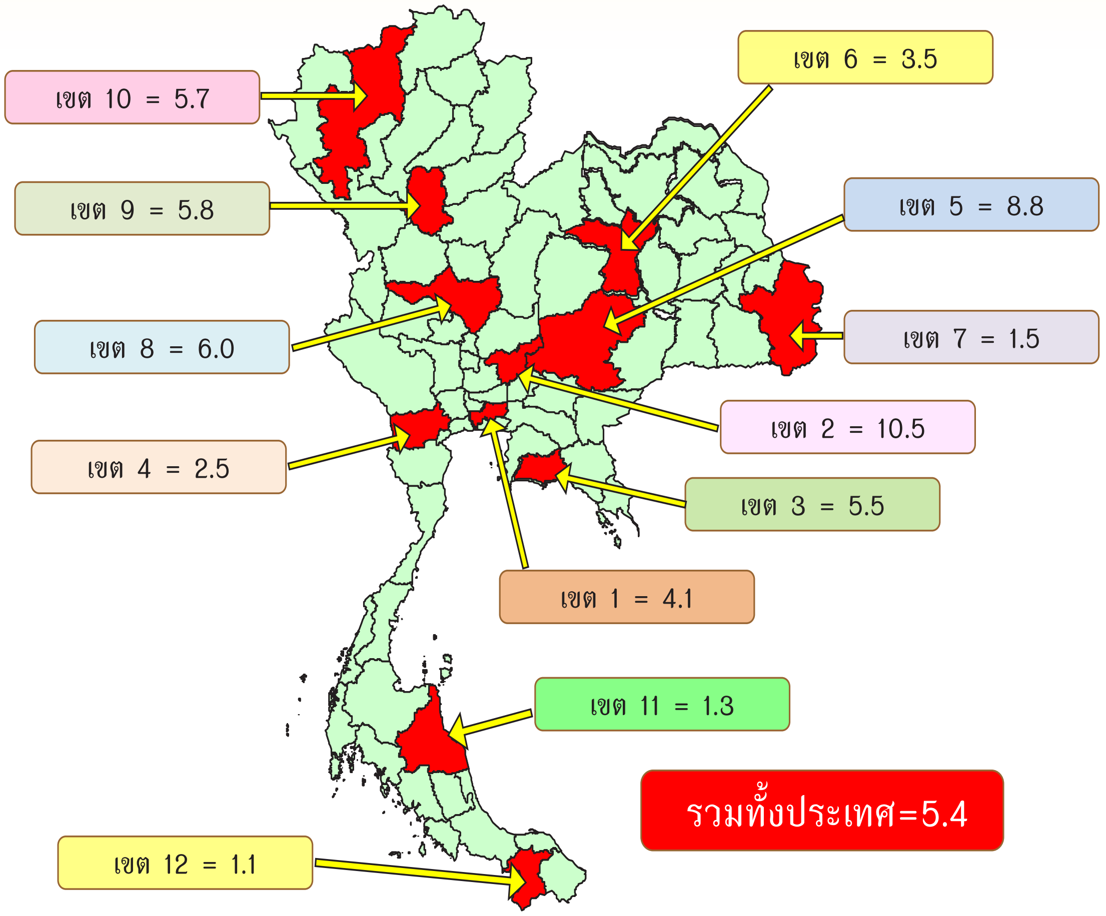
q^2 = เป็นปกติ (1/4 = 25%)

เมื่อแทนที่ด้วยสัญลักษณ์ที่ใช้แทนการเป็นพาหะและการเป็นโรค จะได้ดังนี้

1. $b^A/b^0 \times b^A/b^0 = b^A/b^A + 2b^A/b^0 + b^0/b^0$
2. a-thal 1 (aa/--) x a-thal 1 (aa/--)
   = (aa/aa) + 2(aa/--) + (--/--)
3. $b^A/b^0 \times b^A/b^E = b^A/b^A + b^A/b^E + b^A/b^0 + b^0/b^E$

กรณีที่ 1 หมายถึง ผู้ที่เป็นพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย(b^A/b^0) แต่งงานกับผู้ที่เป็นพาหะชนิดเดียวกัน จะมีโอกาสได้บุตรเป็นปกติ (b^A/b^A) ร้อยละ 25 เป็นพาหะ (b^A/b^0) ร้อยละ 50 และเป็นโรค (b^0/b^0) ร้อยละ 25

กรณีที่ 2 หมายถึง ผู้ที่เป็นพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย (a-thal 1(aa/--)) แต่งงานกับผู้ที่เป็นพาหะชนิดเดียวกัน จะมีโอกาสได้บุตรเป็นปกติ (aa/aa) ร้อยละ 25 เป็นพาหะ (a-thal 1 (aa/--)) ร้อยละ 50 และเป็นโรค (--/--) ร้อยละ 25



รูปที่ 7 แสดงแผนที่ประเทศไทยแบ่งตามเขตของศูนย์อนามัยเพื่อแสดงอุบัติการณ์ของการเกิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจากการวิเคราะห์ข้อมูลอุบัติการณ์การเป็นพาหะ (อัตราทารกป่วยเป็นโรคธาลัส-ซีเมียชนิดรุนแรงต่อ 1,000 การคลอดมีชีพ

กรณีที่ 3 หมายถึง ผู้ที่เป็นพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมีย (β^A/β^0) แต่งงานกับผู้ที่เป็นพาหะชนิด Hb E (β^A/β^E) จะมีโอกาสได้บุตรเป็นปกติ (β^A/β^A) ร้อยละ 25 เป็นพาหะเบต้า (β^A/β^0) ร้อยละ 25 เป็นพาหะ Hb E (β^A/β^E) ร้อยละ 25 และเป็นโรค (β^0/β^E) ร้อยละ 25

4. ถ้าในพื้นที่ใดพื้นที่หนึ่ง มีพาหะของเบต้า-ธาลัสซีเมียอยู่ร้อยละ 6 ของประชากร หมายความว่า ใน 100 คนของผู้ที่มาฝากครรภ์จะมียีนผิดปกติอยู่ 6 ยีนในจำนวนทั้งหมด 200 ยีน (ใน 1 คน มี 2 ตำแหน่งของยีนหรือ 2 allele) เมื่อคำนวณบนหลักการของ Hardy - Wienberg Law[7] จะได้ข้อมูลดังนี้

- β-trait = ร้อยละ 6
- p + q = 200
- p = 6/200 = 0.03
- p^2 = 0.03x0.03 = 0.0009
- โอกาสพบ homozygous β-thallassemia = 9 : 10,000
- โอกาสพบ คู่เสี่ยง = 4 x 9 : 10,000 = 36 : 10,000
- p = อุบัติการณ์ยีนผิดปกติ
- q = อุบัติการณ์ยีนปกติ

5. ถ้าในพื้นที่ใดพื้นที่หนึ่ง มีพาหะของแอลฟา-ธาลัสซีเมียอยู่ร้อยละ 10.63 ของประชากร หมายความว่าใน 100 คนของผู้ที่มาฝากครรภ์จะมียีนผิดปกติอยู่ 10.63 ยีนในจำนวนทั้งหมด 200 ยีน (ใน 1 คน มีแอลฟายีน 4 ตำแหน่ง แต่ความผิดปกติชนิด a-thal 1 นั้นหมายถึงมีการขาดหายไปของยีน 2 ใน 4 ตำแหน่งที่อยู่บนโครโมโซมแท่งเดียวกัน ในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงใช้ความผิดปกติชนิดที่เรียกว่า a-thal 1 ในการคำนวณเพื่อให้ง่ายขึ้น) เมื่อคำนวณบนหลักการของ Hardy - Wienberg Law[7] จะได้ข้อมูลดังนี้

- a-thal 1 trait ร้อยละ 10.63
- $p + q = 200$
- $p = 10.63 / 200 = 0.053$
- $p^2 = 0.053 \times 0.053 = 0.0028$
- โอกาสพบ Hb Bart's hydrops fetalis = 28 : 10,000
- โอกาสพบคู่เสี่ยง = 4 x 28 : 10,000 = 112 : 10,000
- p = อุบัติการณ์ยีนผิดปกติในที่นี้คือ a-thal 1
- q = อุบัติการณ์ยีนปกติ

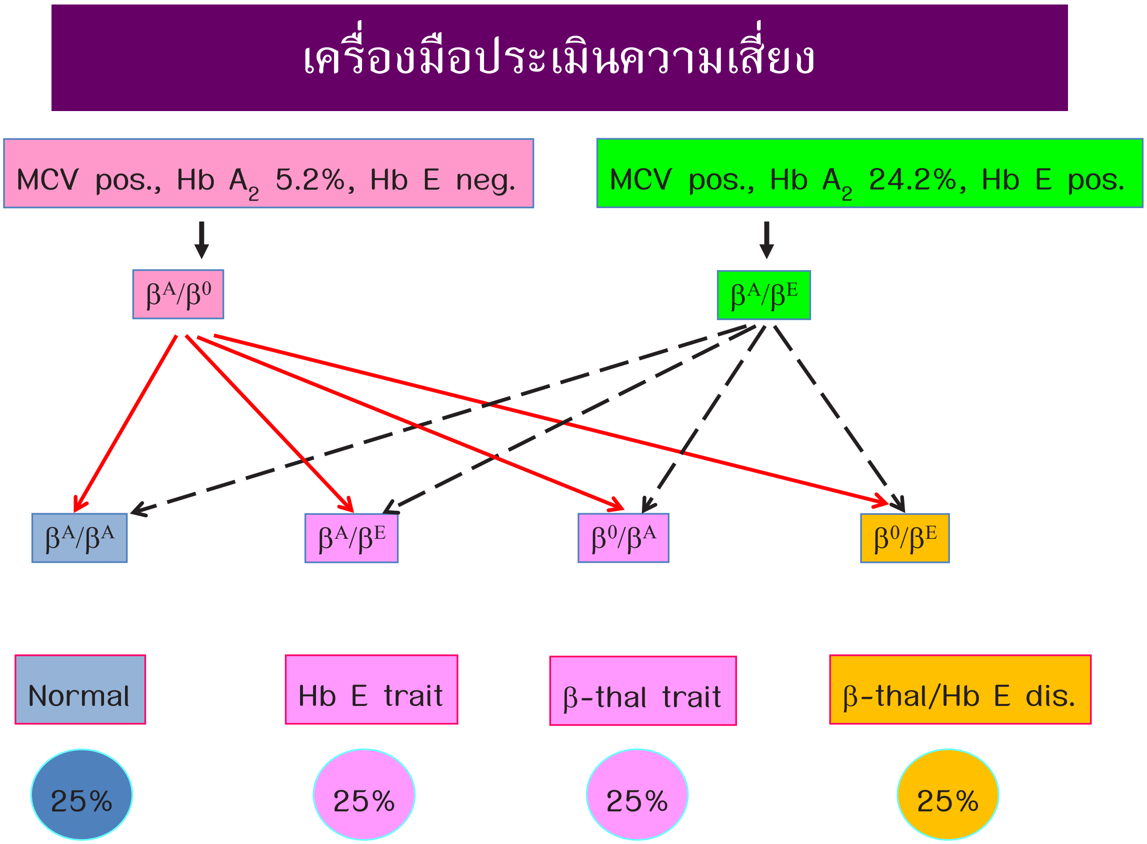
6. ถ้าในพื้นที่ใดพื้นที่หนึ่ง มีพาหะของเบต้าธาลัสซีเมียอยู่ร้อยละ 6 ของประชากร และมีพาหะของ Hb E อยู่ร้อยละ 12.8 ของประชากร หมายความว่าใน 100 คนของผู้ที่มาฝากครรภ์จะมียีนเบต้าผิดปกติอยู่ 6 ยีนในจำนวนทั้งหมด 200 ยีน (ใน 1 คน มี 2 ตำแหน่งของยีนหรือ 2 allele) ในขณะเดียวกันมีความผิดปกติที่เป็น Hb E (ซึ่งเป็นความผิดปกติบนโครงสร้างของยีนเบต้าเช่นกัน) อยู่ 12.8 ยีน เมื่อคำนวณบนหลักการของ Hardy - Wienberg Law[7] จะได้ข้อมูลดังนี้

- b-trait = ร้อยละ 6
- Hb E = ร้อยละ 12.8
- $(p + q) + r = 1$
- p = ความถี่ของยีน b-thal = 0.03
- q = ความถี่ของยีน Hb E = 0.064
- $(p+q)^2+2(p+q)r+r^2 = 1$
- $p^2+2pq+q^2+2(p+q)r+r^2 = 1$
- 2pq = ความถี่ของยีน b-thal/ Hb E = 2 x 0.03 x 0.064 = 0.0038
- โอกาสพบผู้ป่วย b-thal/ Hb E = 38 : 10,000
- โอกาสพบคู่เสี่ยง = 4 x 38 : 10,000 = 152 : 10,000
- p = อุบัติการณ์ยีนผิดปกติชนิดที่หนึ่ง ในที่นี้คือ b-thal
- q = อุบัติการณ์ยีนผิดปกติชนิดที่สอง ในที่นี้คือ Hb E
- r = อุบัติการณ์ยีนปกติ

7. ข้อมูลที่ใช้คำนวณในข้อที่ 4-6 ดังกล่าวเป็นข้อมูลของเขตภาคเหนือตอนบน จะเห็นได้ว่าโดยภาพรวม ในเขตพื้นที่ภาคเหนือตอนบนนี้ ในทุกๆ 10,000 การตั้งครรภ์ จะมีโอกาสที่จะพบผู้ป่วยรายใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงรวม 75 ราย กล่าวคือควรจะตรวจพบคู่เสี่ยงทั้งหมด 4 เท่าของจำนวนการเกิดโรคนั่นคือ 300 คู่เสี่ยง (แต่ถ้าใช้ฐานข้อมูลเฉพาะที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จะอยู่ที่ 240 คู่เสี่ยง ดังที่ได้ใช้อธิบายในตารางที่ 2 แล้ว)

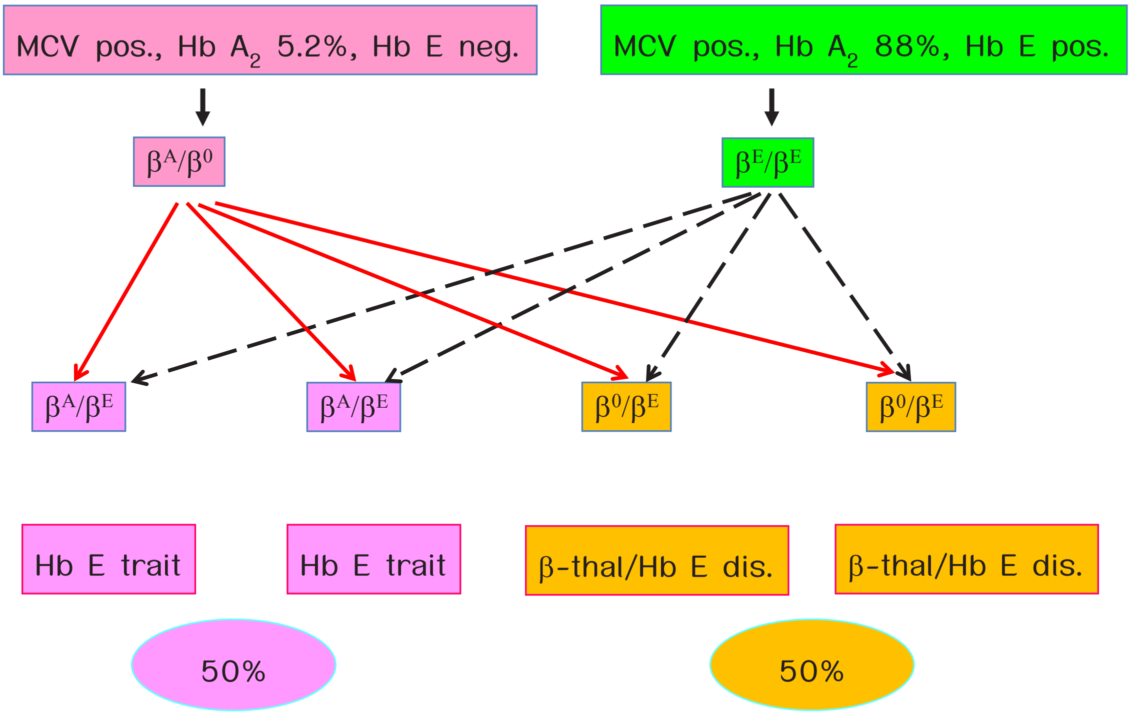
8. เมื่อได้ข้อมูลที่แสดงถึงคู่เสี่ยงแล้ว ถ้าตามผลต่อเนื่องไปจนได้ข้อมูลของการนำไปสู่การวินิจฉัยก่อนคลอด จะทำให้ทราบประสิทธิภาพของการส่งต่อผู้ที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคไปยังศูนย์บริการที่สามารถตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ รวมทั้งถ้าตามผลการวินิจฉัยก่อนคลอดได้ จะสามารถประเมินผลย้อนกลับได้ว่าการคัดกรองทั้งกระบวนการได้ผลดีหรือไม่ กล่าวคือถ้าสามารถส่งต่อคู่สมรสเสี่ยงดังกล่าวได้เท่าไหร่ นั่นหมายถึงกระบวนการนี้มีระบบที่ดีพอตั้งแต่คัดกรองเบื้องต้น ตรวจยืนยันจนได้ผลเป็นคู่เสี่ยงและยังอยู่ในช่วงเวลาที่ทันต่อการไปตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดซึ่งมีอายุครรภ์เป็นตัวกำกับ อีกทั้งถ้าผลการวินิจฉัยก่อนคลอดอยู่ในเกณฑ์ที่สอดคล้องกับหลักการการถ่ายทอดโรค autosomal recessive กล่าวคือทารกมีโอกาสเป็นโรคจากคู่เสี่ยงประมาณร้อยละ 25 ถ้าผลที่ออกมาไม่สอดคล้องควรหาเหตุผลอธิบายเพื่อจะหาจุดอ่อนของโครงการในการปรับปรุงพัฒนาต่อไป

9. มีบางกรณีที่การคาดการณ์ผลของทารกในครรภ์ไม่ตรงไปตรงมากับหลักการของเมนเดลที่ระบุว่าร้อยละ 25 ของทารกในครรภ์จะมีโอกาสเป็นโรครุนแรง ซึ่งจะเป็นจริงในกรณีที่การเป็นพาหะไม่ซับซ้อนเช่นโรคยีนเดี่ยวชนิดยีนด้อย (autosomal recessive) โดยทั่วไปซึ่งพบได้ไม่บ่อย แต่สำหรับโรคธาลัสซีเมียซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย การเป็นพาหะบางชนิดก็พบได้มาก รวมทั้งในบางกรณีเช่น ฮีโมซัยกัสอี โดยความหมายคือผิดปกติทั้ง 2 ตำแหน่งของยีนเบต้า จัดว่าอยู่ในข่ายของการเป็นโรค แต่อาการน้อยมากจนถึงไม่พบว่ามีอาการใดๆ ดังนั้นเมื่อฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะเบต้า อีกฝ่ายหนึ่งเป็น Hb EE ทารกในครรภ์จึงเสี่ยงต่อการเป็นโรคเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50 ไม่ใช่ร้อยละ 25 แบบทั่วๆ ไป เมื่อรวมข้อมูลในภาพรวมจึงเป็นไปได้ว่าโอกาสตรวจพบทารกในครรภ์ที่เป็นโรคโดยเฉพาะโรค b-thalassemia/ Hb E สูงกว่าร้อยละ 25 ดังแสดงเพิ่มเติมให้เข้าใจง่ายยิ่งขึ้นในรูปที่ 8 และ รูปที่ 9
10. เมื่อได้ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์บนพื้นฐานของอุบัติการณ์การเป็นพาหะของประชากรในแต่ละเขตพื้นที่ เราจึงสามารถคำนวณหาโอกาสการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง รวมทั้งโอกาสการตรวจพบคู่เสี่ยงในแต่ละพื้นที่ ในการประเมินผลการดำเนินงานจึงสามารถกำหนดเป็นเป้าหมายได้ว่าต้องการผลสำเร็จที่ระดับใด และผลการปฏิบัติงานที่แท้จริงบรรลุตามเป้าหมายหรือไม่ ผู้เขียนได้รับมอบหมายจากกระทรวงสาธารณสุขผ่านสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในการวิเคราะห์ผลลัพธ์การดำเนินงานของปี พ.ศ.2556 ได้ข้อมูลตามตารางที่ 4-6 ดังนี้ (เป็นข้อมูลที่ใช้ประชุมคณะกรรมการเพื่อควบคุมป้องกันความพิการแต่กำเนิด ไม่ได้ตีพิมพ์และขออนุญาตจากคณะกรรมการแล้ว)



รูปที่ 8 แสดงการถ่ายทอดจากคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรค b-thal/Hb E ในกรณีที่ฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะของเบต้าและอีกฝ่ายเป็นพาหะของ Hb E ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดโรคขึ้นร้อยละ 25

เครื่องมือประเมินความเสี่ยง



รูปที่ 9 แสดงการถ่ายทอดจากคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรค b-thal/Hb E ในกรณีที่ฝ่ายหนึ่งเป็นพาหะของเบต้าและอีกฝ่ายเป็นโฮโมซัยกัสฮีโมโกลบิน อี ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดโรคขึ้นร้อยละ 50

จากการประเมินผลผ่านการวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าว ทำให้พบว่าการเข้าถึงบริการการคัดกรองของหญิงตั้งครรภ์ส่วนมากทำได้ดีมีค่าเฉลี่ยทั้งประเทศร้อยละ 75.9 และมีผลที่อาจจะผิดปกติที่ร้อยละ 32.8 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลเดิมที่พบว่าประชากรของไทยจะมีโอกาสเป็นพาหะร้อยละ 30 แต่เมื่อประเมินต่อไปถึงประสิทธิภาพของการกำหนดคู่เสี่ยงดังตารางที่ 5 ทำให้พบว่าปัญหาสำคัญของโครงการนี้อยู่ที่การกำหนดคู่เสี่ยงได้ต่ำกว่าความเป็นจริงตามข้อมูลอุบัติการณ์ของพาหะที่ใช้คำนวณ โดยมีค่าเฉลี่ยของการค้นหาคู่เสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 40.7 แต่อาจจะยังมีข้อมูลที่คลาดเคลื่อนเพราะมีบางพื้นที่ได้ค่าต่ำมากเช่นร้อยละ 14.5 ในขณะที่บางพื้นที่ค้นหาได้เกินกว่าความเป็นจริงเช่นร้อยละ 146.4 อย่างไรก็ตามน่าจะได้มีโอกาสวิเคราะห์ถึงสาเหตุเพื่อนำไปสู่การปรับปรุงและพัฒนาต่อไป

เมื่อมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่องถึงผลการวินิจฉัยก่อนคลอดจากคู่เสี่ยงต่างๆ ซึ่งโดยหลักการแล้วน่าจะอยู่ที่ร้อยละ 25 หรือใกล้เคียง อย่างไรก็ตามพบว่ามีข้อมูลการวินิจฉัยว่าทารกในครรภ์เป็นโรคที่ค่าเฉลี่ยร้อยละ 58.98 ซึ่งมีบางพื้นที่เท่านั้นที่ได้ข้อมูลใกล้เคียงความเป็นจริงเช่นเขต 1 ที่ค่าร้อยละ 33.9 ซึ่งข้อมูลนี้ควรได้รับการวิเคราะห์ถึงสาเหตุเช่นเดียวกันเพื่อหาโอกาสปรับปรุงและพัฒนากระบวนการต่อไป

ตารางที่ 4 *แสดงผลการดำเนินงานในโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งตามเขตบริการสุขภาพของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในประเด็นผลลัพธ์ตามเป้าหมายการคัดกรองเบื้องต้น*

เขต	เป้าหมายคัดกรอง	ANC	ผิดปกติ	ร้อยละผิดปกติ
เขต 1	66799	52046	21970	42.21
เขต 2	41265	32700	10615	32.46
เขต 3	34961	28633	6479	22.63
เขต 4	59695	37263	16662	44.72
เขต 5	61572	44326	16668	37.6
เขต 6	68773	41767	18983	45.45
เขต 7	62074	48534	14306	29.48
เขต 8	67953	54112	15297	28.27
เขต 9	80804	61063	18740	30.69
เขต 10	55090	45626	11109	24.35
เขต 11	52824	41915	8613	20.55
เขต 12	55355	48730	9101	18.68
ทั้งหมด	707165	536948	176488	32.87

โดยสรุปแล้ว โครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ได้ดำเนินการมาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว การติดตามประเมินผลควรดำเนินการให้ชัดเจนตรงประเด็นเพื่อหาโอกาสปรับปรุงและพัฒนาในส่วนที่ยังทำได้ไม่ดีมากนัก จากการได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับโครงการนี้ของผู้เขียนรวมทั้งได้มีโอกาสได้ใช้ความรู้ ความเข้าใจในเนื้อหาต่างๆ ของเรื่องนี้เข้ามาบูรณาการในวิธีคิดเพื่อการประเมินผลโครงการ ดังที่ผู้เขียนได้มีโอกาสนำเสนอแนวทางต่างๆ ดังกล่าวในการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติประจำปีหลายครั้ง การประเมินผลเหล่านี้ทำให้ได้ข้อสรุปในเบื้องต้นว่าปัญหาหลักๆ ของโครงการนี้ที่ทำให้ยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควรทั้งๆที่องค์ความรู้ในเรื่องนี้มีมากพอ น่าจะอยู่ที่การกำหนดคู่เสี่ยงที่ยังไม่สามารถทำได้ตามเป้าหมาย ส่งผลให้อัตราการเข้าสู่กระบวนการวินิจฉัยก่อนคลอดต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ส่วนการวินิจฉัยก่อนคลอดนั้นส่วนมากทำในสถาบันการแพทย์ใหญ่ๆ ซึ่งมีผู้ที่ให้บริการครบถ้วนจึงมักจะไม่มีปัญหาในการดำเนินการ เมื่อวิเคราะห์ปัญหาในการกำหนดคู่เสี่ยงว่าได้น้อยกว่าที่ควรจะเป็น จะพบว่ามีปัจจัยหลายด้าน เช่น การตรวจหญิงตั้งครรภ์และสามีตามลำดับขั้นตอน สร้างความยุ่งยากในการแปลผลซึ่งต้องแปลผลเป็นคู่ว่าเป็นคู่เสี่ยงหรือไม่ การต้องตรวจยืนยันมักจะต้องส่งไปตรวจยังที่ๆ มีศักยภาพสูงกว่า ทำให้ล่าช้าต่อการกำหนดคู่เสี่ยงรวมทั้งในช่วงแรกๆ ของการดำเนินการยังมีปัจจัยเรื่องค่าใช้จ่ายมาเกี่ยวข้องด้วย (ในปัจจุบันปัญหานี้ได้รับการแก้ไขแล้ว) ในความเห็นของผู้เขียนจึงได้เสนอลำดับขั้นการตรวจคัดกรองเพื่อกำหนดคู่เสี่ยงดังแสดงในรูปที่ 10 อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันเริ่มมีความสนใจที่อาจจะปรับเปลี่ยนโครงการคัดกรองและตรวจหาคู่เสี่ยงด้วยการใช้ระบบ fast track กล่าวคือ เมื่อหญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ หลังจากให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์เรียบร้อยแล้ว ให้เจาะเลือดทั้งหญิงตั้งครรภ์และสามี แล้วนำส่งไปยังศูนย์ที่รับการตรวจเพื่อ

ตารางที่ 5 *แสดงผลการดำเนินงานในโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งตามเขตบริการสุขภาพของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในประเด็นการค้นหาคู่เสี่ยงและประสิทธิภาพการค้นหาคู่เสี่ยง (โดยได้คำนวณการคาดการณ์ผลจากข้อมูลที่ได้จากฐานของกรมอนามัยซึ่งแบ่งเขตตามศูนย์อนามัย)*

เขต	เขตใหม่	จำนวนคู่การคัดกรอง	ผลบวก	คู่เสี่ยง (ร้อยละ)	คู่เสี่ยงที่คาดการณ์ (ร้อยละ)	ประสิทธิภาพ (ร้อยละ)
เขต 1	เชียงใหม่	52046	394	0.76	2.28	33.3
เขต 2	พิษณุโลก	32700	263	0.8	2.32	34.5
เขต 3	นครสวรรค์	28633	306	1.07	2.4	44.6
เขต 4	สระบุรี	37263	228	0.61	4.2	14.5
เขต 5	ราชบุรี	44326	205	0.46	1	46
เขต 6	ระยอง	41767	194	0.46	2.2	20.9
เขต 7	ขอนแก่น	48534	994	2.05	1.4	146.4
เขต 8	อุดรธานี	54112	775	1.43	1.4	102.1
เขต 9	นครราชสีมา	61063	1019	1.67	3.52	47.4
เขต 10	อุบลราชธานี	45626	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	0.6	ไม่มีข้อมูล
เขต 11	สุราษฎร์ธานี	41915	182	0.43	0.52	82.7
เขต 12	สงขลา	48730	147	0.3	0.52	57.7
ทั้งหมด		536948	4707	0.88	2.16	40.7

ยืนยันการเป็นหรือไม่เป็นคู่เสี่ยงของคู่สมรสนั้นๆ รวมทั้งให้ศูนย์ดังกล่าวระบุชนิดของ mutation(ถ้าจำเป็น) แล้วระบุให้ชัดเจนด้วยเลยว่าควรส่งตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดหรือไม่ แนวคิดนี้เพิ่งเกิดขึ้นในช่วงการประชุมวิชาการประจำปี ธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 20 ประจำปี พ.ศ.2557[8] ซึ่งคงต้องพิจารณาถึงความเป็นไปได้และความคุ้มค่า คุ้มทุนต่อไป

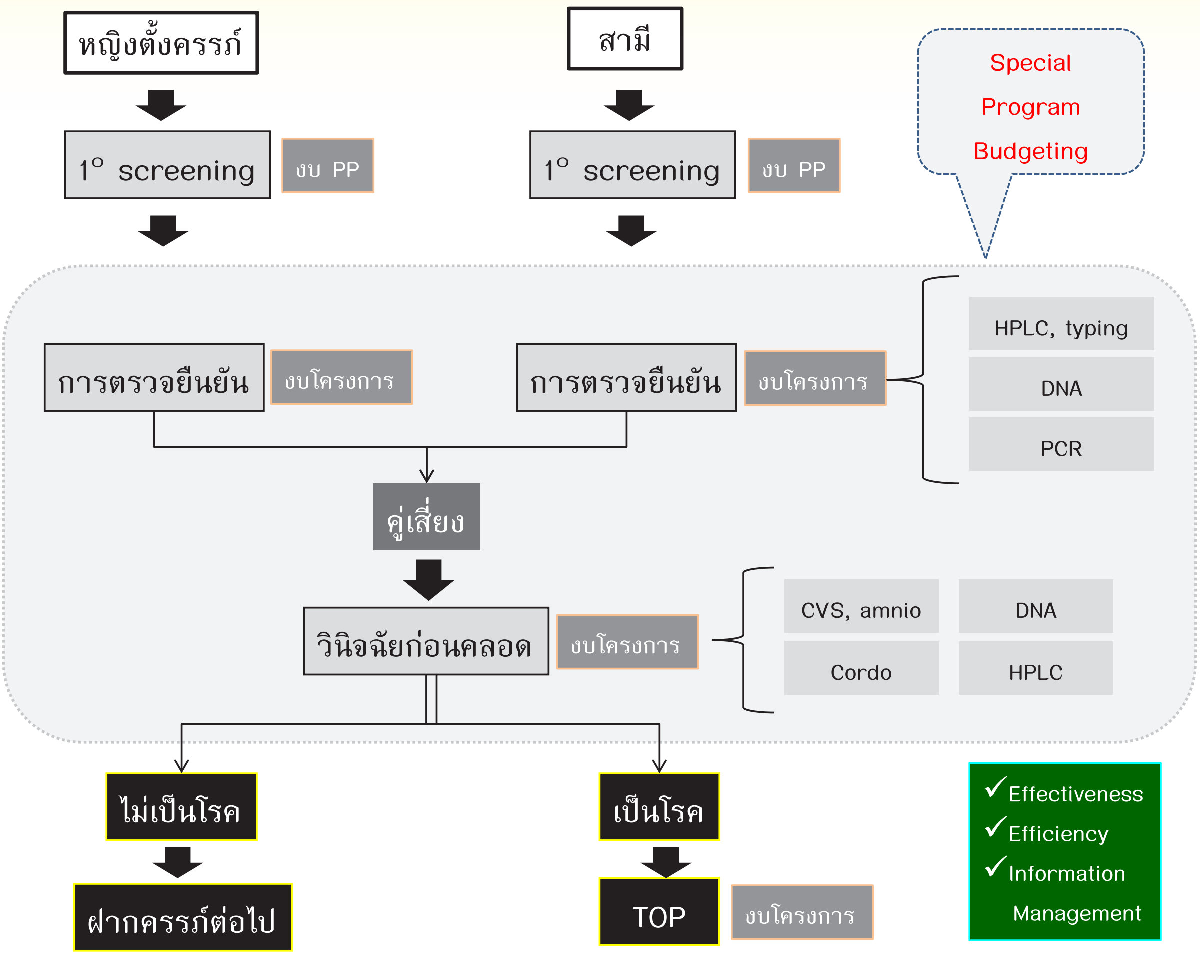
นอกจากนี้จากประสบการณ์ของผู้เขียนในการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียนี้ มีปัจจัยความสำเร็จพอจะสรุปได้หลังจากได้ร่วมประเมินผลโครงการมาอย่างต่อเนื่องรวมทั้งเป็นข้อคิดเห็นในการพัฒนางาน ดังนี้

1. สร้างความชัดเจนเรื่องความรับผิดชอบในงานแต่ละด้านของกระบวนการ
   - การนำพาหญิงตั้งครรภ์มาเข้าระบบเร็วที่สุดผ่านระบบที่มีอยู่เช่นโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลหรือสถานีอนามัย เป็นต้น
   - สถานบริการที่จะตรวจกรองเบื้องต้นเช่นการตรวจ MCV และการตรวจกรอง Hb E
   - สถานที่จะตรวจยืนยันจนทราบว่าเป็นหรือไม่เป็นคู่เสี่ยง โดยไม่ต้องให้ค่อยๆส่งทีละการทดสอบซึ่งมีแนวโน้มจะล้มเหลวและไม่ทันการณ์
   - ระบุสถานที่จะต้องส่งตัวไปทำการวินิจฉัยก่อนคลอดให้ชัดเจนตามเขตพื้นที่

ตารางที่ 6 แสดงผลการดำเนินงานในโครงการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งตามเขตบริการสุขภาพของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในประเด็นผลการวินิจฉัยก่อนคลอด

เขต	จำนวนการเจาะน้ำคร่ำ	จำนวนที่เป็นโรค	จำนวนการตัดชิ้นเนื้อรก	จำนวนที่เป็นโรค	จำนวนการเจาะเลือดสายสะดือ	จำนวนที่เป็นโรค	ทั้งหมด	จำนวนที่เป็นโรคทั้งหมด	ร้อยละที่เป็นโรค
เขต 1	77	54	62	31	356	83	495	168	33.9
เขต 2	64	52	-	-	12	12	76	64	84.2
เขต 3	49	42	1	1	4	4	54	47	87
เขต 4	18	6	-	-	9	9	27	15	55.6
เขต 5	10	10	-	-	1	-	11	10	90.9
เขต 6	3	2	3	3	48	46	54	51	94.4
เขต 7	40	39	5	5	47	44	92	88	95.7
เขต 8	21	18	-	-	9	9	30	27	90
เขต 9	26	5	1	1	13	10	40	16	40
เขต 10	23	14	1	1	7	7	31	22	70.9
เขต 11	63	63	1	1	3	3	67	67	100
เขต 12	2	2	-	-	1	1	3	3	100
ทั้งหมด	396	307	74	43	510	228	980	578	58.98

2. มีศูนย์ทางห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจหาคู่เสี่ยงโดยมีการกำหนดขีดความสามารถให้ชัดเจน
3. ควรทำการตรวจให้กับหญิงตั้งครรภ์ทุกสิทธิ์ รวมทั้งคู่สมรสที่เป็นไม่ได้เป็นชาวไทยด้วยกลไกต่างๆ ทางกระทรวงมหาดไทย
4. ควรมีระบบในการรวบรวมข้อมูลในแต่ละศูนย์ทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว
5. ควรมีการบริหารจัดการในศูนย์ฯเพื่อการแปลผลคู่เสี่ยงที่ถูกต้อง แม่นยำและประหยัด คุ้มค่า คุ้มทุน (มีทีมบุคลากรที่มีความรู้ความสามารถ)
6. มีเครือข่ายการส่งต่อให้ชัดเจนเป็นรูปธรรม
7. มีผู้รับผิดชอบรวบรวมข้อมูลของภาพรวมทั้งหมดของประเทศเพื่อประเมินผลและหาโอกาสช่วยเหลือในพื้นที่ที่ยังมีปัญหาในการดำเนินงาน
8. พัฒนาระบบการตรวจกรองด้วยการทำวิจัยเพื่อตอบโจทย์ที่ยังเป็นปัญหา การวิจัยเพื่อหาการตรวจที่ง่ายขึ้น เช่น IC strip test สำหรับ a-thal 1 การทดสอบที่ง่ายและสะดวกขึ้นในกลุ่ม b mutation
9. พัฒนางานด้านการวินิจฉัยก่อนคลอดชนิดไม่ลุกล้ำร่างกาย(non-invasive prenatal diagnosis)
10. พัฒนางานด้านการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ ที่มีประสิทธิภาพและเป็นระบบมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 10 แสดงแผนผังการดำเนินงานการควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมีย (งบ PP หมายถึงงบด้านส่งเสริมสุขภาพที่มีอยู่ในระบบแล้ว งบโครงการ หมายถึง งบประมาณที่เพิ่มเติมพิเศษจากโครงการนี้ TOP หมายถึงการยุติการตั้งครรภ์) *(Amnio: amniocentesis, CVS: chorionic villi sampling, Cordo: cordocentetsis, HPLC: high performance liquid chromatography, PCR: polymerase chain reaction, TOP: termination of pregnancy)*

เอกสารอ้างอิง

(1) Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Autosomal dominant and recessive inheritance. In: Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, editors. Medical genetics. 4th ed. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2010. p. 56-75.

2) Charoenkwan P, Taweephol R, Sirichotiyakul S, Tantiprabha W, Sae-Tung R, Suanta S, et al. Cord blood screening for alpha-thalassemia and hemoglobin variants by isoelectric focusing in northern Thai neonates: correlation with genotypes and hematologic parameters. Blood Cells Mol Dis 2010;45(1):53-7.

3) อำรัส วงศ์คำ, ถวัลยวงศ์ รัตนศิริ, รัตนา คำวิลัยศักดิ์, ปิยะมาศ ศักดิ์ศิริวุฒิโฒ, มาลินี ไพบูลย์, พรรณวดี ชาติวิเศษ. การตรวจกรองธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ที่ห้องตรวจครรภ์โรงพยาบาลศรีนครินทร์. Srinagarind Med J 2013;28(2):170-7.

4) Maternal-fetal medicine. สถิติประจำปี 2546-2556 อนุสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2546-2556.

5) ชเนนทร์ วนาภิรักษ์. การปรับใช้นโยบายการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในระดับรากหญ้า. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 14 ประจำปี 2551 วันที่ 25-27 มิถุนายน 2551 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพฯ.

6) วิชัย เทียนถาวร, จินตนา พัฒนพงศ์ธร, สมยศ เจริญศักดิ์, รัตน์ติกา แซ่ตั้ง, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี. ความชุกของพาหะธาลัสซีเมียในประเทศไทย. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549;16:307-12.

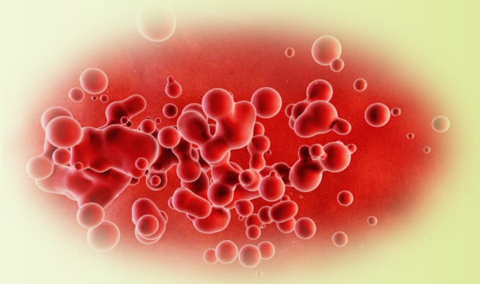
7) Dudek RW. Genetics. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2010. 71-84.

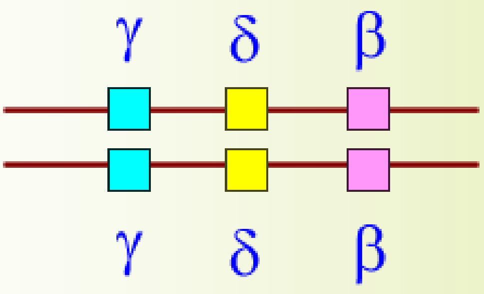
8) ชเนนทร์ วนาภิรักษ์. Burden in thalassemia : prevention aspect. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 20 ประจำปี 2557 วันที่ 17-19 ธันวาคม 2557 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์ กรุงเทพฯ.

ดัชนี

การควบคุมโรคธาลัสซีเมีย ชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด

Prenatal Control of Severe Thalassemia





ก

การควบคุมโรคธาลัสซีเมีย 39, 40
  ประสบการณ์ 37, 46
  ปัญหา 49
การควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย 247
  การติดตามประเมินผล 248
  แนวทางการประเมินผล 247
  ผลการดำเนินงาน 260, 261, 262
การเจาะดูดน้ำคร่ำ 89
  ข้อบ่งชี้ 89
  ดูดได้น้ำคร่ำปนเลือด 98
  ดูดไม่ได้น้ำคร่ำ 98
  เทคนิค 90
  ในครรภ์แฝด 97
  ปัญหา 98
  ภาวะแทรกซ้อน 96
    การสูญเสียทารก 96
    อันตรายจากเข็มที่ใช้เจาะ 96
  อายุครรภ์ที่ทำ 94
การเจาะเลือดสายสะดือ 101, 103
  การเตรียมพร้อม 104
  การสูญเสียทารก 109
  ข้อแนะนำ 110
  ข้อบ่งชี้ 103
  ขั้นตอน 104
  แบบฝึกจำลอง 111
    ข้อเสนอแนะ 116
  ประสบการณ์การฝึกอบรม 117
  ภาวะแทรกซ้อน 109
  อายุครรภ์ 104
การตรวจคัดกรอง 55, 63
  Prospective screening 55
  Retrospective screening 55
  เบื้องต้น 56
การตรวจคัดกรองพาหะชนิด Hb E 59
การตรวจปริมาณการสังเคราะห์ globin chain 184
การตรวจยืนยันพาหะ 62, 63
การตรวจวิเคราะห์ปริมาณการสร้างของ hemoglobin 184
การตรวจวิเคราะห์ยีน 62
การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน 184
การตัดชิ้นเนื้อรก 75
  การปนเปื้อนเซลล์จากมารดา 82
  การสูญเสียทารก 80
  ข้อควรระวัง 75
  ข้อบ่งชี้ 75, 76
  ข้อห้าม 75
  ประสบการณ์ 82
  ปัญหา 82
  ผ่านทางปากมดลูก 77
    ขั้นตอน 77
  ผ่านทางหน้าท้อง 78
  ภาวะแทรกซ้อน 80
    ภาวะทุพลภาพของแขนและขา 81
  วิธีการ 76
การปลูกถ่ายไขกระดูก 12
การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด 197
การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด 197
  ทารกในครรภ์ 199
  ในผู้ป่วยเด็ก 197
  ผู้ป่วยผู้ใหญ่ 197
การระบายน้ำเหลืองผิดปกติ 123
การวัดความยาวตับ 141
การวิเคราะห์ดีเอ็นเอ 163
การวิเคราะห์สนิปส์ 164
การวินิจฉัยก่อนการฝังตัว 159
  การดูดเซลล์ตัวอ่อนไปตรวจ 162
  ขั้นตอน 162
  ประสบการณ์ 166
  โรคธาลัสซีเมีย 165
การวินิจฉัยก่อนคลอด 42
  ชนิดไม่รุกล้ำร่างกาย 171
    โรคธาลัสซีเมีย 176
การให้คำปรึกษาก่อนสมรส 232
การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ 227
  กรณีที่เป็นคู่เสี่ยง 239
  กรณีที่เป็นพาหะ 236
  ขณะมาฝากครรภ์ครั้งแรก 232
  ขั้นตอนและข้อมูล 231
  คุณสมบัติของผู้ให้คำปรึกษา 229, 231
  ปัญหาที่พบได้บ่อย 243
  โรคธาลัสซีเมีย 229
  วิธีการ 229
  หลักการ 228
  หลังยุติการตั้งครรภ์ 242
  หลังวินิจฉัยก่อนคลอด 241

ข

ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง 68

ค

ครรภ์แฝดน้ำ 127
คู่เสี่ยง 15, 17, 40
เครื่องมือประเมินความเสี่ยง 258

จ

เจาะดูดน้ำคร่ำทิ้ง 90

ช

ชั้นใต้ผิวหนังบวม 127

ซ

เซลล์ต้นกำเนิด 12, 195
  การแบ่งกลุ่ม 195
เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน 196
เซลล์ต้นกำเนิดทารก 196
เซลล์ต้นกำเนิดผู้ใหญ่ 196

ต

ตับโต 127

ท

ทารกในครรภ์
  ь-thalassemia/Hb E disease 187
  ь-thalassemia major 187
  Hb Bart's hydrops 187
  homozygous Hb E 191
  พาหะชนิด Hb E trait 191
ทารกบวมน้ำ 121, 122
  การจำแนก 122
  พยาธิสรีรวิทยา 123
  ลักษณะทางคลินิก 122
  หัวใจล้มเหลว 123
  อัลตราซาวด์ดอพเลอร์ 144

น

น้ำคร่ำ 89
  องค์ประกอบ 89
น้ำในช่องท้อง 127
น้ำในช่องปอด 127
น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ 127
แนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น ь-thalassemia/Hb E disease 28
แนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น Hb H disease 25
แนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่เป็น homozygous ь-thalassemia 31

ป

ปฏิกิริยาลูกโซ่จากเซลล์เดียว 163

ม

ม้ามโต 127

ย

ยีนโกลบิน 5

ร

รกหนา 127
โรคธาลัสซีเมีย 3, 38
  การตรวจยืนยันพาหะ 57, 62
  การรักษา 10
  การวินิจฉัย 9
  การวินิจฉัยก่อนคลอด 13
    เทคนิคทางสูติศาสตร์ 13
  การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ 11

ความรู้พื้นฐาน 181
ความสำคัญ 205
ชนิดรุนแรง 208
นโยบายในการป้องกันและควบคุม 205
จังหวัดเชียงใหม่ 212
ยุทธศาสตร์ 206
ในหญิงตั้งครรภ์ 12
เบต้า-ธาลัสซีเมีย 8
เบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี 9
แอลฟา-ธาลัสซีเมีย 6
ฮีโมโกลบินบาร์ท 7
ฮีโมโกลบิน เอช 7
โฮโมซัยกัสเบต้า-ธาลัสซีเมีย 8
โรคฮีโมโกลบินบาร์ท 119, 121
การตรวจอัลตราซาวด์ติดตาม 152
การทำงานของหัวใจ 150
พยากรณ์โรค 153
พยาธิสรีรวิทยา 123
อัลตราซาวด์ 124
การตรวจวัดขนาดหัวใจ 135
การวัดความยาวตับ 141
การวัดความหนาของรก 138
การวัดเส้นรอบวงม้าม 142
ในครรภ์ระยะแรก 132
อัลตราซาวด์มาร์คเกอร์ 133

ส

สตรีตั้งครรภ์ 23
b-thalassemia/Hb E disease 27
Hb H disease 23
homozygous b-thalassemia 29
homozygous Hb E 31
พาหะธาลัสซีเมีย 23
สายโกลบิน 3
สายสะดือบวม 130

ห

หัวใจโต 124

ฮ

ฮีโมโกลบิน 3
คอนสแตนท์ สปริง 7
โครงสร้าง 5
ฮีโมโกลบิน เอช 7
โฮโมซัยกัสฮีโมโกลบินอี 31

A

acid elusion test 186
adult stem cell 196
AH Bart's 10
amniocentesis 13, 89, 90, 185
dry tap 98
early 95
fetal loss 96
needle injuries 96
twins 97
amnioreduction 90
anisopoikilocytosis 8
ascites 127
autosomal recessive 3

B

benefit : cost ratio 210
blastocyst biopsy 163
b-thalassemia/Hb E disease 27

C

cardiomegaly 124
cardio-thoracic (C/T) ratio 135
cell free fetal DNA 185
chorionic villi sampling 13, 73, 75, 185
complication 80
limb reduction defect 81
fetal loss 80
maternal cell contamination 82
transabdominal approach 78
transcervical approach 77
compound heterozygote 7, 9
cordocentesis 13, 101, 103, 185
fetal loss 109
learning curve 109
step 104

cordocentesis model 111
counselling 227, 228
  non-directive 228
country action plan for birth defect 206
couple at risk 40, 248, 253
  expected 253
couple at risk detection rate 248

D

DCIP test
  KKU-DCIP 61
decision making model 227
designer baby 198
diagnostic test 57
  Hb A_2 62
  hemoglobin typing 62
DNA analysis 62
ductus venosus 130

E

embryo biopsy 162
embryonic stem cell 196

F

fetal cell in maternal circulation 172
fetal DNA in maternal plasma 173
fetal sex determination 177
fetal stem cell 196
fluorescence in situ hybridization 164
funipunctur 103

G

genetic counselling 227
  basic tenet 228
  principle 228
globin 3
globin gene 5
  alpha 181
  beta 181
  gamma 182
graft versus host disease 195

H

Hardy-Wienberg law 255
Hb Bart's disease 121
  nuchal translucency 132
  venous Doppler 148
Hb Constant Spring 7
Hb E screen 40
Hb E screen test 61
Hb H disease 7, 23
  Hb H Constant Spring 24
Hb typing 186
hematopoietic stem cells 197, 200
hemoglobin A 181
hemoglobin A_2 181
hemoglobin F 181
hemoglobinopathy 5
hemoglobin typing 62
high performance liquid chromatography 41
homozygous ь-thalassemia 29
homozygous Hb E 31
human leukocyte antigens 195
hydrops fetalis 122
  Hb Bart's 7
  high output 123
  immune 122
  low-output 123
  non-immune 122
hypochromia 8

I

IC Strip 64, 67
immunochromatographic strip 41, 64

K

karyotype 89
Kleihaeur-Betke test 186

L

liver length 141

M

mean corpuscular hemoglobin 59
mean corpuscular volume 40, 59
microcytosis 8
middle cerebral artery 144
middle cerebral artery-peak systolic velocity 144
multipotent cell 196
myocardial performance index 150

N

national policy 205
new case registration 250
nuchal translucency 151

O

osmotic fragility test 40, 57

P

patient autonomy 228
pericardial effusion 127
placental thickness 138
placentomegaly 127
pleural effusion 127
pluripotent cell 195
polar body biopsy 163
polyhydramnios 127
pregnancy 23
  dilutional effect 23
preimplantation genetic diagnosis 13, 159, 184
preimplantation genetic screening 159
prenatal diagnosis 42
  non-invasive 171, 172
prospective screening 55
pseudoascites 127

S

screening test
  a-thal-1 56
  b-thal 56
  HbE trait 56
  steps 68
single cell PCR 163
single nucleotide polymorphisms 164
Southeast Asian deletion
  $--^{SEA}$ 62
splenic artery 147
splenic artery - peak systolic velocity 147
splenic circumference 142
stem cell 195
  classification 195
steps of screening 68
subcutaneous edema 127

T

Tei index 150
termination of pregnancy 42
Thai-deletion
  $--^{THAI}$ 62
thalassemia 3, 38
  a-thalassemia 6
  b-thalassemia 8
  b-thalassemia/hemoglobin E disease 9
  diagnostic Test 41, 44
  genetic counseling 11
  homozygous b-thalassemia 8
  prospective screening 40
  retrospective screening 40
  screening test 40, 43, 44, 45, 46
thalassemia intermedia 11
thalassemia major 10
thalassemia minor 11
thalassemia prevention and control program 208
thalassemia trait 11
totipotent cell 195
transplantation 12
  allogeneic 196
  autologous 196
  bone marrow 12
  hematopoietic stem cell 197

adult 197
bone marrow 197
in utero 199
pediatric 197
peripheral blood 197
umbilical cord blood 198
stem cell 12
syngeneic 197

U

umbilical cord blood banking 198
private 199
public 198
unipotent cell 196