

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความยาวกระดูกงูทารกในครรภ์โดยการวัดด้วยอัลตราซาวด์สามมิติในมารดาไทย
ความเสี่ยงสูง อายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์
Fetal nasal bone length by three-dimensional ultrasound in high risk
Thai pregnant women during 16 to 21 weeks' gestation
at Buri Ram Hospital

ศิริประภา ตันเตชสาธิต, พ.บ.*

Siraprapa Tantechasatid, M.D.*

*กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

*Department of Obstetrics and Gynecology, Buri Ram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31000

Corresponding author, E-mail address: jtorie002@gmail.com

Received: 19 May 2023. Revised: 26 May 2023. Accepted: 5 Jul 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ดาวน์ซินโดรม เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติทางโครโมโซมที่พบบ่อยในทารก มีวิธีการตรวจคัดกรองดาวน์ซินโดรมในมารดาตั้งครรภ์หลายวิธี อัลตราซาวด์ในช่วงไตรมาสที่สองเป็นวิธีคัดกรองที่ใช้อย่างแพร่หลาย การตรวจวัดความยาวกระดูกงูทารกที่สั้นเมื่อนำไปเทียบกับช่วงอ้างอิงมาตรฐานที่เปอร์เซนไทล์ที่ 5 ของแต่ละเชื้อชาติเป็นหนึ่งในในการตรวจคัดกรองที่ได้จากการอัลตราซาวด์ในช่วงไตรมาสนี้ และเมื่อวัดกระดูกงูทารกด้วยอัลตราซาวด์แบบสามมิติจะทำให้ได้แนวระนาบกลางของใบหน้าทารกที่ถูกต้องและแม่นยำสำหรับการวัดความยาวกระดูกงูทารกมากขึ้น
- วัตถุประสงค์** : เพื่อหาความยาวบริเวณกระดูกงูทารก โดยใช้อัลตราซาวด์สามมิติในการวัด ที่ช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ในมารดาไทยความเสี่ยงสูงที่จังหวัดบุรีรัมย์
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงสูงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการเก็บภาพและวัดความยาวกระดูกงูทารกด้วยอัลตราซาวด์สามมิติ โดยสูติแพทย์ สาขาเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ 1 คน นำค่าที่ได้มาวิเคราะห์ความน่าเชื่อถือในตัวผู้ทำการอัลตราซาวด์ (Intra-observer reliability) ด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Intraclass correlation coefficient) จากนั้นวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวกระดูกงูทารกและอายุครรภ์ด้วยการวิเคราะห์แบบถดถอย (regression analysis) ส่วนช่วงอ้างอิงของความยาวกระดูกงูทารกแสดงด้วยค่าเปอร์เซนไทล์ที่คำนวณจากสมการถดถอย
- ผลการศึกษา** : หญิงตั้งครรภ์ที่ตรงเกณฑ์และเข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 196 ราย และพบว่าความสัมพันธ์ของความยาวกระดูกงูทารกและอายุครรภ์เป็นแบบเชิงเส้น ดังสมการ ความยาวกระดูกงูทารก (มิลลิเมตร) = $-9.91672 + 0.11076$ อายุครรภ์ (วัน) เปอร์เซนไทล์ที่ 5 ของความยาวกระดูกงูทารกที่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์เท่ากับ 2.11 มิลลิเมตร และเพิ่มขึ้นเป็น 5.69 มิลลิเมตรที่อายุครรภ์ 21 สัปดาห์
- สรุป** : ความยาวกระดูกงูทารกในมารดาไทยที่มีความเสี่ยงสูง มีค่ามากขึ้นตามอายุครรภ์ ในช่วงระหว่าง 16 ถึง 21 สัปดาห์ โดยค่าความยาวกระดูกงูทารกมีค่าสั้นกว่าความยาวกระดูกงูทารกที่วัดด้วยอัลตราซาวด์สองมิติ
- คำสำคัญ** : ความยาวกระดูกงูทารก อัลตราซาวด์สามมิติ ช่วงอ้างอิงมาตรฐาน มารดาไทย ความเสี่ยงสูง

ABSTRACT

- Background** : Down syndrome (DS) is the common cause of chromosomal anomalies in newborns. One of the most useful DS screening methods is second trimester ultrasound (US) examination. Among many ultrasound markers, short nasal bone length (NBL) which defined as the fifth percentile of NBL reference range is the powerful US marker for DS screening. Using three-dimensional (3D) US can help easier acquired mid-sagittal plane for NBL measurement.
- Objective** : To generate reference range of fetal three-dimensional nasal bone length (NBL) at 16 to 21 weeks' gestation in Thai high risk pregnancies.
- Methods** : A prospective, cross-sectional study in Thai high risk pregnant women was conducted at 16 to 21 weeks' gestation. NBL was collected by 3D US. The ultrasound was performed by one operators (maternal fetal medicine (MFM) staff). Intraclass correlation coefficient was used to calculate for intra-observer. Regression analysis was used to determine the association between NBL and gestational age (GA). Reference ranges of NBL were represented by percentile values.
- Results** : 196 high risk pregnant women are included. Linear correlation was observed between NBL and GA ($\text{NBL (mm)} = -9.91672 + 0.11076 \times \text{GA (days)}$; R^2 0.82). The fifth percentile of NBL were 2.11 mm at 16 weeks and increased to 5.69 mm at 21 weeks.
- Conclusion** : NBL were increased with gestational age during 16 to 21 weeks of gestation in Thai high risk pregnant women. When compare to two-dimensional US, NBL measured from 3D US is shorter.
- Keywords** : fetal nasal bone length, three-dimensional ultrasound, reference ranges, high risk Thai pregnant women.

หลักการและเหตุผล

ดาวน์ซินโดรม (Down syndrome; DS) ถือเป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางโครโมโซมที่พบบ่อยที่สุดในทารกที่มีความพิการแต่กำเนิด⁽¹⁾ โดยสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์การเกิด DS อยู่ที่ 1 ใน 700 ทารกเกิดมีชีพ⁽²⁾ ทารก DS จะมีความผิดปกติทางกายภาพ เช่น ศีรษะเล็ก จมูกแบน ตาขี้ ล้าคอสั้น เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีพัฒนาการทางสมองช้า (mental retardation) รวมทั้งความผิดปกติแต่กำเนิดในระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น หัวใจ เม็ดเลือด และระบบภูมิคุ้มกัน⁽³⁾ การตรวจคัดกรอง DS สามารถทำได้หลายวิธีตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ เช่น การตรวจคัดกรองจากเลือดของมารดา หรือ การตรวจอัลตราซาวด์ จากการศึกษาพบว่า

ในหญิงไทยที่ตั้งครรภ์มีทัศนคติที่ดีต่อการตรวจคัดกรอง DS และจะยอมรับการตรวจคัดกรองหากได้รับข้อมูลอย่างเพียงพอ⁽⁴⁾ ซึ่งการตรวจคัดกรองภาวนีจะนำไปสู่การให้คำปรึกษาเชิงพันธุศาสตร์ (genetic counseling) ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางโครโมโซมของทารก รวมไปถึงการตัดสินใจในการตรวจวินิจฉัยต่อไปด้วย⁽⁵⁾

ในปัจจุบัน ได้มีการนำอัลตราซาวด์มาใช้ในการตรวจคัดกรองภาวะความผิดปกติทางโครโมโซมในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์อย่างแพร่หลาย สำหรับ DS สามารถคัดกรองความผิดปกติจากการอัลตราซาวด์ได้มากกว่าร้อยละ 70 โดยที่ผลบวกлож (false positive rate)

เท่ากับร้อยละ 1⁽⁶⁾ โดยในช่วงไตรมาสที่สอง สามารถตรวจหาความผิดปกติได้จากหลายอย่าง เช่น thickening nuchal fold, cardiac hyperechogenic focus, mild ventriculomegaly, choroid plexus cysts, renal pyelectasis, intestinal hyperechogenicity, single umbilical artery, short femur-humerus length, hand/foot alterations, structure fetal malformation และ congenital heart disease⁽⁷⁾

จากการสังเกตเด็กทารก DS จะพบลักษณะจมูกแบน หรือ flat nasal bridge ต่อมาจึงได้มีการศึกษาโดยใช้อัลตราซาวด์เพื่อวัดความยาวจมูกทารกหรือ nasal bone length (NBL) โดยพบว่า NBL จะเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ที่มากขึ้น สำหรับทารก DS จะมี NBL สั้นกว่าเมื่อเทียบกับเด็กปกติ⁽⁸⁾ การตรวจพบ NBL ที่สั้นจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อ DS ในทารก⁽⁹⁾ โดยพบว่าเมื่อเปรียบเทียบจากค่าอ้างอิงมาตรฐาน และให้จุดตัด (cut-off value) ของ NBL ที่สั้นกว่าปกติที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 จะมีความไวในการคัดกรอง เท่ากับร้อยละ 59.1 มีผลลบลงที่ร้อยละ 5.1 และเมื่อนำ NBL มาพิจารณาประกอบกับค่าตัวแปรอื่น เช่น อายุมารดาหรืออายุครรภ์ ยังทำให้มีความไวต่อการคัดกรอง DS ลดผลบวกลง และช่วยหลีกเลี่ยงการตรวจวินิจฉัยแบบไม่จำเป็นได้อีกด้วย⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้การนำ NBL มาใช้ในการตรวจคัดกรอง DS ควรใช้ในรูปแบบของ multiple of median จากช่วงอ้างอิงมาตรฐานแล้วนำมาเทียบเพื่อหาภาวะ hypoplasia NBL ที่ถือเป็นภาวะเสี่ยงต่อ DS โดยการคัดกรองและเปรียบเทียบในลักษณะนี้จะเพิ่มความจำเพาะต่อการคัดกรอง DS โดยไม่ลดความไวต่อการคัดกรองลง⁽¹¹⁾

หลังจากมีการพัฒนาระบบการอัลตราซาวด์สามมิติ จึงได้มีผู้ทำการศึกษา โดยนำเอาอัลตราซาวด์สามมิติมาใช้วัด NBL ในการตรวจคัดกรอง DS พบว่าการวัดด้วยอัลตราซาวด์สามมิติจะได้ความยาวที่สั้นลงเมื่อเทียบกับอัลตราซาวด์สองมิติเดิม แต่การตรวจวัดค่าตัวแปรสามารถทำได้ง่ายขึ้น ได้ภาพที่ถูกต้องสำหรับการวัดมากขึ้น⁽¹²⁾ เนื่องจากอัลตราซาวด์สามมิติจะมีการประมวลผลภาพอัลตราซาวด์ในทุกระนาบทั้งแนวระนาบ (sagittal) แนวขวาง (cross sectional) แนวหน้าหลัง (coronal) และผู้ทำอัลตราซาวด์สามารถ

ปรับแต่งภาพ เพื่อให้ได้ภาพหน้าของทารกที่อยู่ในแนวระนาบกลางที่ถูกต้อง การวัดค่าความยาวจมูกทารกก็จะสามารถวัดได้ในภาพอัลตราซาวด์ที่ถูกต้อง ซึ่งการวัด NBL ในภาพหรือท่าของทารกที่ไม่ถูกต้องจะทำให้ได้ค่าที่แตกต่างจากค่าปกติ และไม่ถูกต้อง⁽¹³⁾ นอกจากนี้เมื่อนำมา NBL ของทารกแต่ละเชื้อชาติมาเปรียบเทียบพบว่า ค่าตัวแปรจะมีความแตกต่างกับไปตามแต่ละเชื้อชาติ ดังนั้นในแต่ละเชื้อชาติ ควรมีค่าอ้างอิงมาตรฐานสำหรับเชื้อชาติของตนเอง⁽¹⁴⁾ สำหรับประเทศไทย ได้มีผู้ทำการศึกษาโดยการวัด NBL ในช่วงอายุครรภ์ 15-23 สัปดาห์โดยใช้อัลตราซาวด์สองมิติ พบว่า มีความยาวเฉลี่ย 3.6 มิลลิเมตร ที่อายุครรภ์ 15 สัปดาห์และ 7.3 มิลลิเมตร ที่อายุครรภ์ 23 สัปดาห์⁽¹⁵⁾ และเนื่องจากปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาเพื่อหาค่าของ NBL สำหรับประชากรไทยโดยใช้อัลตราซาวด์สามมิติสำหรับค่า NBL ซึ่งอาจจะมีความแตกต่างจากค่าอ้างอิงของกลุ่มประชากรอื่น

ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงต้องการนำเอาอัลตราซาวด์สามมิติมาใช้ในการวัดค่าความยาวจมูก สำหรับทารกไทย ความเสี่ยงสูงในช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ เพื่อประโยชน์ในการคัดกรอง DS เบื้องต้นด้วยค่าความยาวจมูกทารกที่น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 จากค่าอ้างอิงมาตรฐาน และเพื่อใช้ผลการตรวจในการวางแผนการรักษารวมทั้งการให้คำปรึกษาเชิงพันธุศาสตร์ แก่มารดา ก่อนการเจาะน้ำคร่ำและได้ผลการตรวจน้ำคร่ำได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาและหาช่วงอ้างอิงมาตรฐาน โดยใช้ อัลตราซาวด์สามมิติในการวัดความยาวกระดูกจมูกทารก ในมารดาไทยที่ตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูงช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์

รูปแบบการศึกษา

กรอบแนวคิดการวิจัย

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการวัดความยาวกระดูกจมูกทารก พบตัวแปรต้นที่ส่งผลต่อความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์หลายตัวแปร นำมาสู่กรอบแนวคิดการวิจัย (ภาพที่ 1)

- เชื้อชาติ
- อายุครรภ์
- ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์
- ผู้วิจัย เก็บภาพอัลตราซาวด์และทำการวัดความยาวกระดูกงูทารก
- มิติของอัลตราซาวด์

ความยาวกระดูกงูทารกในครรภ์

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

เชื้อชาติ คือ หญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์เป็นเชื้อชาติไทย

อายุครรภ์ คือ หญิงตั้งครรภ์มีอายุครรภ์ตั้งแต่ 16 สัปดาห์ 0 วัน จนถึง 21 สัปดาห์ 6 วัน ซึ่งได้จากการคำนวณจากวันแรกของประจำเดือนครั้งสุดท้ายก่อนการตั้งครรภ์ และมีการยืนยันวันกำหนดคลอดและอายุครรภ์ด้วยการทำอัลตราซาวด์ในช่วงไตรมาสแรกอีกครั้ง ความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ คือ หญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง หมายถึง หญิงตั้งครรภ์ที่ผลการตรวจคัดกรอง DS จากเลือดของมารดาเป็นความเสี่ยงสูง และ/หรือมีประวัติการตั้งครรภ์ทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมในครรภ์ก่อน และ/หรือหญิงตั้งครรภ์มีอายุมากกว่า 35 ปีในวันกำหนดคลอด

มิติของอัลตราซาวด์ คือ การเก็บประมวลภาพในรายงานนี้ หมายถึง อัลตราซาวด์สามมิติ ที่มีการเก็บภาพ 3 ระนาบของทารก (coronal, sagittal และ cross sectional) แล้วมาประมวลภาพพื้นผิวทารกในครรภ์

ผู้วิจัย เก็บภาพอัลตราซาวด์ และผู้วัดความยาวกระดูกงูทารก คือ สูติแพทย์ 1 ราย ซึ่งผ่านกระบวนการตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ และมีการวัดความแม่นยำในการทำภาพอัลตราซาวด์ด้วยกระบวนการทางสถิติแล้ว

วิธีการดำเนินงานวิจัย

ประชากร คือ หญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูงที่มาใช้บริการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจโครโมโซมทารกในช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์

กลุ่มตัวอย่าง คือ หญิงไทยตั้งครรภ์ที่มาใช้บริการเจาะน้ำคร่ำ เพื่อตรวจโครโมโซมทารกที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ตั้งแต่ 1 มกราคม-31 มีนาคม พ.ศ.2566

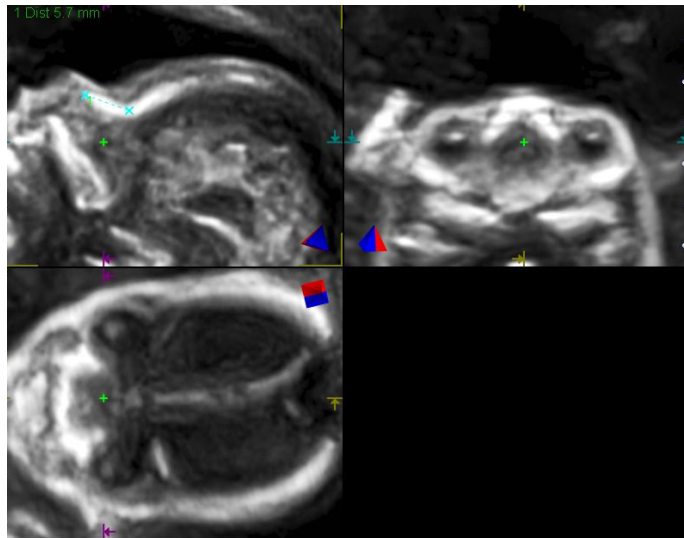
การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามคุณสมบัติ คือ เป็นหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ที่มีเชื้อชาติไทย เป็นครรภ์เดี่ยว (singleton pregnancy) อายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ มีความเสี่ยงสูง สามารถเก็บภาพอัลตราซาวด์บริเวณกระดูกงูทารกได้ชัดเจนไม่พบความผิดปกติทางโครงสร้างอื่นๆ ของทารก และมีผลการตรวจน้ำคร่ำเป็นปกติ กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณโดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) ที่ระดับ 0.05 และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ที่ 0.05 ในส่วนของความเบี่ยงเบนมาตรฐานเฉลี่ยของความยาวกระดูกงูทารกของแต่ละอายุครรภ์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม⁽¹⁶⁾ เมื่อได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างของแต่ละอายุครรภ์แล้วนำมารวมกัน รวมทั้งมีการสำรองข้อมูลสูญหายอีกร้อยละ 10 จึงได้เป็นขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 80 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย เครื่องอัลตราซาวด์จำนวน 1 เครื่อง Toshiba Apalio 500 scanner ; RAB 9CV2 probe (6Hz) โดยเครื่องอัลตราซาวด์สามารถบันทึกภาพอัลตราซาวด์ที่ทำในระบบ 3 มิติ เพื่อนำมาประมวลผลในภายหลัง (offline) ได้

ผู้ทำการวัดและเก็บภาพอัลตราซาวด์จะทำการเก็บภาพอัลตราซาวด์ 3 มิติของบริเวณกระดูกงูทารกโดยการเก็บภาพจะทำบริเวณใบหน้าแนวนานแบ่งครึ่งซ้ายขวา (mid-sagittal) ของทารกในระยะที่ทารกไม่มีการเคลื่อนไหว และให้มุมของใบหน้าทำมุมกับหัวอัลตราซาวด์ไม่เกิน 45 องศา บันทึกภาพไว้ แล้วนำมาประมวลผลและวัดความยาวกระดูกงูทารกในครรภ์แบบ Offline ซึ่งการวัดความยาว จะทำโดยเปิดภาพอัลตราซาวด์ในระบบ multiplanar ซึ่งจะทำได้

ภาพใบหน้าของทารกใน 3 ระนาบพร้อมกัน ทำการขยายขนาดของภาพให้เห็นส่วนของใบหน้าใหญ่ที่สุด (2/3 ของจอภาพ) จากนั้นลบภาพทารกในมุมต่างๆ เพื่อให้ได้ภาพของใบหน้าทารกในแนวล่างโดยใช้ลูกตาของทารกเป็นจุดหมุน ภาพที่ได้แนวล่างของใบหน้า จะทำให้เห็นภาพของจมูกทารกในแนวตัดขวาง (Transverse plane)

เป็นรูปวีหั่วคว่ำ จากนั้นทำการวัดความยาวจมูกทารกโดยวัดจากบริเวณจุด nasion (จุดที่ frontal bone มาเชื่อมต่อกับ nasal bone) ยาวมาถึง จุดปลายสุดของจมูกทารก (distal end of white ossification line) (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2. Three-dimensional nasal bone length

การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

เครื่องอัลตราซาวด์มีการดูแล และบำรุงเครื่องโดยตรงกับทางบริษัทผู้จัดจำหน่าย และมีการปรับปรุงระบบในมีความทันสมัย เพื่อให้ภาพมีความคมชัด และสามารถประมวลผลภาพได้ชัดเจน

ผู้ทำการเก็บภาพ และวัดความยาวกระดูกจมูกทารก มีการฝึกฝนการเก็บภาพกระดูกจมูกทารกในครรภ์ และฝึกการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกผ่านทางสถาบันที่มีการอบรมในระดับอนุสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารก และก่อนที่จะเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัยนี้ได้มีการประเมินความเที่ยงตรงในการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ เป็นจำนวนร้อยละ 20 ของขนาดกลุ่มตัวอย่าง เท่ากับ 16 ราย และวัดหาค่าความแปรปรวนในการวัด (Intraobserver reliability of measurement) โดยคำนวณด้วยหลัก intra-class correlation coefficients (ICCs)

จริยธรรมในการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ตามมาตรฐานการปฏิบัติงานจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ กระทรวงสาธารณสุข ในวันที่ 24 พฤศจิกายน พ.ศ.2565 รหัสการรับรองทางจริยธรรม บร 0033.102.1/52

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. คัดเลือกผู้ที่จะเข้าร่วมการวิจัย โดยคัดเลือกจากหญิงตั้งครรภ์ชาวไทยทุกรายที่มาเข้ารับการเจาะน้ำคร่ำในช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์ ที่ตรงตามเกณฑ์การวิจัย

2. ผู้ทำการวิจัย ขอความยินยอมจากผู้ป่วยในการเก็บข้อมูลความยาวจมูกทารก และข้อมูลผลน้ำคร่ำ

3. เก็บบันทึกภาพความยาวจมูกทารกด้วยอัลตราซาวด์สามมิติผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด

4. บันทึกข้อมูลภาพลงในฐานข้อมูล

5. วัดหาค่าความแปรปรวนในการวัดและการใช้เครื่องมือของผู้ที่จะทำการวัดในงานวิจัย (Intraobserver reliability of measurement) โดยเก็บข้อมูลค่าความยาวกระดูกงูทารกด้วยอัลตราซาวด์สามมิติในผู้ป่วยรายเดียวกันที่วัดโดยผู้ทำการวิจัย 1 คน จำนวน 16 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20 ของจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด)

6. ทำการวัดค่าความยาวบริเวณกระดูกงูทารกที่เก็บในฐานข้อมูลทั้งหมดโดยผู้ทำการวิจัย

7. เก็บข้อมูลผลการตรวจน้ำหนัก

8. บันทึกข้อมูลทั้งหมดลงในแบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้น โดยข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์จะเป็นทารกที่มีผลโครโมโซมปกติเท่านั้น

9. นำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เพื่อหาช่วงอ้างอิงของความยาวกระดูกงูทารกในช่วงอายุครรภ์ 16-21 สัปดาห์

10. วิจัยผลการศึกษา

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้อธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย การนำข้อมูลไปใช้ และขอความร่วมมือในการทำแบบอัลตราซาวด์และการเก็บข้อมูล ให้อิสระในการปฏิเสธการตรวจหรือหยุดการตรวจตามความสมัครใจ โดยไม่มีผลกระทบต่อหญิงตั้งครรภ์และทารก โดยข้อมูลทุกอย่างในการตรวจและการเก็บข้อมูลจะถือเป็นความลับและจะนำเสนอผลการศึกษาในภาพรวม

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไป (n = 196)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุมารดา (ปี), mean ($\pm$ SD)	31.86 ($\pm$ 7.35)
อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean ($\pm$ SD)	18.28 ($\pm$ 1.04)
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)*	24.31 ($\pm$ 4.37)
ภูมิลำเนา (จังหวัด)	
บุรีรัมย์	186 (95.0%)
สุรินทร์	3 (1.5%)
นครราชสีมา	3 (1.5%)
อุบลราชธานี	1 (0.5%)
มหาสารคาม	1 (0.5%)
อำนาจเจริญ	1 (0.5%)
ชลบุรี	1 (0.5%)

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. Regression analysis สำหรับวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุครรภ์กับความยาวกระดูกงูทารก และสร้างสมการความสัมพันธ์ของอายุครรภ์และความยาวกระดูกงูทารกขึ้น จากนั้นนำค่าที่ได้จากสมการมาสร้างเป็นช่วงอ้างอิงมาตรฐานของความยาวกระดูกงูที่โครโมโซมปกติ

2. Mean และ standard deviation สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลอายุของมารดา อายุครรภ์ และ BMI ของผู้เข้าร่วมวิจัย

3. Frequency และ percentage สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลถิ่นที่อยู่ของมารดา และท่าของทารก

4. Intraclass correlation coefficient สำหรับวิเคราะห์ข้อมูลค่าความแปรปรวนในการวัดและการใช้เครื่องมือของผู้ที่จะทำการวัดในงานวิจัย (Intra-observer reliability)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ในการวิจัยครั้งนี้ ได้มีการเก็บข้อมูลและภาพอัลตราซาวด์ที่ตรงตามเกณฑ์ทั้งหมด 196 ราย มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 31.86 ($\pm$ 7.35) ปี มีอายุครรภ์ในวันที่รับการเก็บภาพอัลตราซาวด์เฉลี่ย 18.28 ($\pm$ 1.04) สัปดาห์ น้ำหนักของหญิงตั้งครรภ์เฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักปกติ ภูมิลำเนาของหญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่อยู่ในจังหวัดบุรีรัมย์ คิดเป็นร้อยละ 95 ส่วนทารกในครรภ์ วันที่เก็บข้อมูลภาพอัลตราซาวด์ ส่วนใหญ่ทารกมีส่วนนำเป็นศีรษะ คิดเป็นร้อยละ 52.8 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไป (n = 196) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
ส่วนนำของทารก	
ศีรษะ	103 (52.8%)
ก้น	64 (32.6%)
ขวาง	29 (14.6%)

ความเที่ยงตรงในการวัดความยาวกระดูก งอกทารกในครรภ์

ผู้ทำการวัดมี 1 คน มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (intraclass correlation coefficient) 0.992 ค่าผลต่างค่าเฉลี่ยของข้อมูล (mean difference) -0.025 โดยที่

ค่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -0.040 ถึง 0.012 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้วัดมีความเที่ยงตรงในการวัดแต่ละครั้ง (ตารางที่ 2)

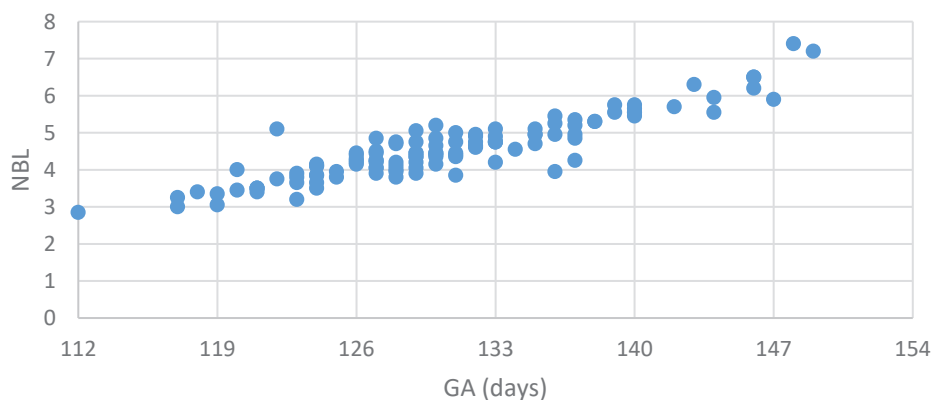
ตารางที่ 2. Intra-observer variability of operator1 (O1)

Operator	ICC (95% CI)	Mean difference (95% CI)	p-value
O1	0.992 (0.990 - 0.994)	-0.025 (-0.040 - 0.012)	0.15

ความสัมพันธ์ระหว่างความยาวกระดูก งอกทารกในครรภ์และอายุครรภ์

ทั้งสองมีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้น (linear correlation) กล่าวคือ ความยาวกระดูกงอกทารกจะยาวมากขึ้นตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และสามารถแสดงสมการความสัมพันธ์ได้ ดังนี้

ความยาวกระดูกงอกทารก (มิลลิเมตร)
 $= -9.91672 + 0.11076 \times \text{อายุครรภ์ (วัน)}$
 ซึ่งสมการความสัมพันธ์นี้มีความแม่นยำในการทำนายอยู่ที่ 0.82 (R^2 0.82, $p < 0.001$) (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3. Scatter plot between NBL (mm) and Gestational age (days)

การศึกษาความยาวกระดูกงอกแบ่งตามช่วงอายุครรภ์ตั้งแต่ 16 จนถึง 21 สัปดาห์ โดยแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย เปอร์เซนไทล์และค่าเบี่ยงเบน (ตารางที่ 3)

โดยความยาวกระดูกงอกทารกตามอายุครรภ์ในช่วง 16 สัปดาห์ ถึง 21 สัปดาห์ มีความยาวมากขึ้นตามอายุครรภ์

ตารางที่ 3 3D Nasal bone length by percentile between 16 and 21 weeks of gestation

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จำนวน (%)	Percentile (mm)			SD
		5 th	50 th	95 th	
16	8 (4.1%)	2.11	2.49	2.87	0.38
17	32 (16.3%)	2.82	3.26	3.70	0.44
18	79 (40.3%)	3.54	4.04	4.54	0.50
19	54 (27.6%)	4.25	4.81	5.37	0.56
20	20 (10.2%)	4.97	5.59	6.21	0.62
21	3 (1.5%)	5.69	6.37	7.05	0.68

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการประยุกต์นำเอาเทคนิคของอัลตราซาวด์สามมิติ มาใช้ในการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ เพื่อหาความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 16 ถึง 21 สัปดาห์ ในประชากรไทยจากการศึกษาพบว่า การนำอัลตราซาวด์สามมิติมาใช้ในการเก็บภาพและวัดความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ช่วยทำให้การทำงานง่ายมากขึ้น ทั้งในแง่ของการเก็บภาพเนื่องจากสามารถเก็บภาพมาใช้งานในแบบ offline ได้ และในส่วนของการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกสามารถใช้ multiplanar mode ของอัลตราซาวด์สามมิติปรับภาพในแนวต่างๆ ทั้งใน axial plane, sagittal plane และ coronal plane เพื่อให้ได้ภาพของกระดูกจมูกทารกแบบ mid-sagittal view ผู้ทำการศึกษาค้นพบว่า การใช้อัลตราซาวด์สามมิติทำให้การปรับภาพทำได้ง่ายขึ้น และได้ภาพในแบบ mid-sagittal view อย่างแม่นยำมากขึ้น (ภาพที่ 1) ข้อสังเกตนี้คล้ายคลึงกับรายงานการศึกษานี้^(12,13)

ในส่วนของความสัมพันธ์ระหว่างความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์และอายุครรภ์ พบว่า มีความสัมพันธ์ในเชิงเส้น (linear correlation) กล่าวคือ เมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ความยาวกระดูกจมูกทารกจะเพิ่มขึ้นด้วย โดยสามารถแสดงเป็นสมการได้ดังนี้ ความยาวกระดูกจมูกทารก (มิลลิเมตร) = $-9.91672 + 0.11076 \times \text{อายุครรภ์ (วัน)}$ เช่นเดียวกับในรายงานการศึกษา ซึ่งทำการศึกษาโดยใช้อัลตราซาวด์สามมิติวัดความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ และพบว่า ทั้ง 2 ตัวแปรมีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นเช่นกัน^(12,13,16)

สำหรับช่วงอ้างอิงของความยาวกระดูกจมูกทารกที่วัดโดยอัลตราซาวด์สามมิติ เดิมได้มีการศึกษาในคนเอเชีย โดยทำการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกในหญิงตั้งครรภ์ชาวไต้หวันที่อายุครรภ์ 16 ถึง 22 สัปดาห์⁽¹⁶⁾ ซึ่งการศึกษาเดิมและการศึกษานี้มีเทคนิคการเก็บภาพและการวัดความยาวกระดูกจมูกทารกคล้ายคลึงกัน เมื่อนำผลการศึกษามาเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ พบว่า ช่วงอายุครรภ์ 16 ถึง 18 สัปดาห์ ความยาวกระดูกจมูกทารกในการศึกษานี้สั้นกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับในแง่ของค่าเฉลี่ย ในขณะที่ช่วงอายุครรภ์ 19 ถึง 22 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของความยาวกระดูกจมูกทารกจากการศึกษานี้ มีความยาวมากกว่าการศึกษานี้⁽¹⁶⁾ ซึ่งความแตกต่างที่เกิดขึ้นน่าจะเกิดจากความแตกต่างทางเชื้อชาติและเผ่าพันธุ์ ตรงกับรายงานการศึกษานี้ ที่พบว่า เชื้อชาติและเผ่าพันธุ์มีผลต่อความยาวกระดูกจมูกทารก ดังนั้นแต่ละเชื้อชาติจึงควรมีช่วงอ้างอิงและสมการความสัมพันธ์ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับชาตินั้นๆ⁽¹⁴⁾

ข้อมูลของประเทศไทย มีผู้ศึกษาความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์โดยใช้อัลตราซาวด์สองมิติ ในปีพ.ศ. 2552⁽¹⁵⁾ ได้ทำการศึกษา หญิงตั้งครรภ์ 15 ถึง 23 สัปดาห์ในพื้นที่จังหวัดสงขลา เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผลการศึกษานี้ พบว่า เปอร์เซนต์ไต้ที่ 5 ของความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 16 ถึง 18 สัปดาห์ ที่วัดโดยอัลตราซาวด์สองมิติ มีค่ายาวกว่าค่าที่ได้จากอัลตราซาวด์สามมิติ ซึ่งข้อสังเกตนี้ตรงกับรายงานการศึกษา⁽¹²⁾ ที่พบว่า การใช้อัลตราซาวด์สามมิติวัดความยาวกระดูกจมูกทารก จะได้ค่าสั้นกว่าการวัดด้วยอัลตราซาวด์สองมิติ นอกจากความแตกต่างของเทคนิค

การเก็บภาพอัลตราซาวด์แล้ว การศึกษาในประเทศไทย ทั้งสองนี้ยังมีพื้นที่ทำการศึกษาที่ต่างกัน รายงานของ ปีพ.ศ. 2552 ดังกล่าว⁽¹⁵⁾ ทำการศึกษาในพื้นที่ภาคใต้ ส่วนการศึกษานี้ทำในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ดังนั้นด้วยความแตกต่างของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา อาจทำให้เกิดความแตกต่างของความยาวกระดูก จมูกทารกที่วัดได้

สำหรับค่าความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ ของการศึกษานี้ ควรนำไปศึกษาต่อในกลุ่มทารกในครรภ์ ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือ DS เพื่อวิเคราะห์ ค่าความอ่อนไหว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และอัตราการตรวจพบ (detection rate) ของ DS และความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นๆ นอกจากนี้อาจทำ การศึกษาแบบหลายพื้นที่ทั่วประเทศ เพื่อให้ได้ กลุ่มตัวอย่างที่ครอบคลุมประชากรไทยโดยรวม หากได้ ค่าอ้างอิงที่แม่นยำและครอบคลุมประชากรไทย จะมีประโยชน์ในการค้นหาภาวะกระดูกจมูกทารกสั้น (nasal bone hypoplasia) ที่พบใน DS หรือความ ผิดปกติทางพันธุกรรมอื่นๆ ได้ โดยหลังจากตรวจพบ ภาวะกระดูกจมูกทารกสั้น ร่วมกับทารกอาจมีความ ผิดปกติทางโครงสร้างอื่นๆ จะสามารถใช้ข้อมูลนี้ นำไปสู่การให้คำแนะนำในการวางแผนการตรวจวินิจฉัย และการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์แก่หญิงตั้งครรภ์ และครอบครัวได้ดีขึ้น

สรุป

การศึกษานี้ได้หาความยาวกระดูกจมูกทารก ในหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูงในช่วงอายุครรภ์ 16 ถึง 21 สัปดาห์ โดยใช้อัลตราซาวด์สามมิติ พบว่า การใช้ อัลตราซาวด์สามมิติทำให้การเก็บภาพและการวัด ความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ทำได้ง่าย และได้ภาพ ที่ถูกต้องแม่นยำ ส่วนความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์ ที่วัดได้ มีความสัมพันธ์กับอายุครรภ์ในเชิงเส้น เมื่ออายุ ครรภ์มากขึ้น ความยาวกระดูกจมูกทารกในครรภ์เพิ่มขึ้น ด้วย ความยาวกระดูกจมูกทารกที่วัดได้จากอัลตราซาวด์ สามมิติมีขนาดสั้นกว่าที่วัดได้จากอัลตราซาวด์สองมิติ

เอกสารอ้างอิง

1. สุภาภรณ์ ดิสนิเวทย์, สมจิตร จารูรัตนศิริกุล, ประสิน จันวิทัน, วาริชา เจนจินตามัย. ความพิการ แต่กำเนิดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาล สงขลา นครินทร์. สงขลา นครินทร์เวชสาร 2546; 21(4):267-76.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Facts about Down syndrome: Down syndrome is a condition in which a person has an extra chromosome. [Internet]. 2019. [cited 2023 Jun 30]. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html>
3. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91(11):4997-5001. doi: 10.1073/pnas.91.11.4997.
4. Pruksanusak N, Suwanrath C, Kor-Anantakul O, Prasartwanakit V, Leetanaporn R, Suntharasaj T, et al. A survey of the knowledge and attitudes of pregnant Thai women towards Down syndrome screening. J Obstet Gynaecol Res 2009;35(5):876-81. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01035.x.
5. Egan JF. The genetic sonogram in second trimester down syndrome screening. Clin Obstet Gynecol 2003;46(4):897-908. doi: 10.1097/00003081-200312000-00022.
6. Parra-Cordero M, Quiroz L, Rencoret G, Pedraza D, Muñoz H, Soto-Chacón E, et al. Screening for trisomy 21 during the routine second-trimester ultrasound examination in an unselected Chilean population. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30(7): 946-51. doi: 10.1002/uog.5178.

7. Rumi Kataguir M, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *J Pregnancy* 2014;2014:785730. doi: 10.1155/2014/785730.
8. Naraphut B, Uerpairakit B, Chaithongwatthana S, Tannirandorn Y, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15 to 24 weeks' gestation in A high risk Thai population. *J Med Assoc Thai* 2006;89(7):911-7. PMID: 16881420
9. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21(12): 1387-94. doi: 10.7863/jum.2002.21.12.1387.
10. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(2):156-60. doi: 10.1002/uog.31.
11. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Cahill A, Dunn L, Macones GA. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4): 361.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.031.
12. Vos FI, De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Tromp E, Bilardo CM. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(6): 636-41. doi: 10.1002/uog.10058.
13. Persico N, Molina F, Borenstein M, Azumendi G, Nicolaidis KH. Nasal-bone length in euploid fetuses at 16-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(3): 285-90. doi: 10.1002/uog.7745.
14. Zelop CM, Milewski E, Brault K, Benn P, Borgida AF, Egan JF. Variation of fetal nasal bone length in second-trimester fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med* 2005;24(11):1487-9. doi: 10.7863/jum.2005.24.11.1487.
15. Sutthibenchakul S, Suntharasaj T, Suwanrath C, Kor-anantakul O, Geater A. A Thai reference for normal fetal nasal bone length at 15 to 23 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2009;28(1):49-53. doi: 10.7863/jum.2009.28.1.49.
16. Yang PY, Wu JL, Yeh GP, Tsung-Che Hsieh C. Three-dimensional ultrasonography measurement of fetal nasal bone length during the midtrimester in Taiwanese women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51(3):354-8. doi: 10.1016/j.tjog.2012.07.006.