

# รายงานสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด สำหรับโรคธาลัสซีเมีย ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

ชาดากานต์ ฝิโลประการ พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, ว.ว.เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์\*

## บทคัดย่อ

รายงานนี้นำเสนอข้อมูลสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย ที่ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 ในระยะเวลา 2 ปีนี้ มีหัตถการการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจดีเอ็นเอทารกในครรภ์ทั้งหมด 6 ครั้ง และมีการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์เพื่อตรวจ Hemoglobin (Hb) typing ทั้งหมด 8 ครั้ง ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการในสตรีหรือทารก รายใด จากผลการตรวจพบว่าทารกในครรภ์ 5 รายเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis ในจำนวนนี้ 3 รายได้รับการยุติการตั้งครรภ์ ส่วนอีก 2 รายขาดการติดต่อ มีทารก 2 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease และได้รับการยุติการตั้งครรภ์เช่นเดียวกัน ผลการตรวจทารกที่เหลืออีก 7 ราย พบว่าเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียหรือมีภาวะปกติ ทารกทั้ง 7 รายนี้ได้รับการดูแลในระยะก่อนคลอดตามมาตรฐานต่อไปจนกระทั่งคลอด

## Abstract

### Pregnant Women Undergoing Prenatal Diagnosis for Thalassemia in BMA Medical College and Vajira Hospital: Case Series

Chadakarn Phaloprakarn MD

Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital

In this case series, data on pregnant women who underwent invasive prenatal diagnosis for thalassemia at the Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital between January 2006 and December 2007 were reported. During the 2-year period, there were six amniocentesis for fetal DNA study and eight cordocentesis for hemoglobin (Hb) typing. None of the procedure-related complications was observed. Five fetuses were diagnosed as Hb Bart's hydrops fetalis; 3 were terminated while the other 2 cases were lost to follow-up. Two

\* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

fetuses who were diagnosed as  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease were also terminated. The remaining 7 fetuses were identified as thalassemia trait or normal condition. Standard antenatal care was applied to these fetuses until delivery.

**Key words:** hemoglobin Bart's hydrops fetalis, prenatal diagnosis, thalassemia

## บทนำ

ธาลัสซีเมียเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย<sup>1</sup> สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของยีน ทำให้มีการสังเคราะห์สายโกลบินที่มีโครงสร้างผิดปกติหรือมีปริมาณลดลง<sup>1</sup> ในทางคลินิกโรคธาลัสซีเมียแบ่งออกเป็นหลายชนิดตามความรุนแรงของพยาธิสภาพในผู้ป่วย ชนิดที่มีความสำคัญเนื่องจากก่อให้เกิดพยาธิสภาพรุนแรงต่อทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอด<sup>2</sup> ได้แก่ Hemoglobin (Hb) Bart's hydrops fetalis, Homozygous  $\beta$ -thalassemia และ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease ในประเทศไทยจากรายงานของกระทรวงสาธารณสุข พบผู้ป่วยรายใหม่ของธาลัสซีเมียทั้ง 3 ชนิดนี้ประมาณ 5,000 ราย ต่อปี<sup>3</sup> หากคิดค่ารักษาพยาบาลจะมีค่าใช้จ่ายถึงปีละ 350 ล้านบาท<sup>3</sup> จึงนับได้ว่าเป็นโรคที่ทำให้มีการสูญเสียงบประมาณของประเทศชาติเป็นจำนวนมากในการดูแลผู้ป่วย

การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด เป็นองค์ประกอบหนึ่งของกระบวนการป้องกันและควบคุมทารกเกิดใหม่ที่ป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมีย การวินิจฉัยทารกในครรภ์สำหรับโรคธาลัสซีเมีย เริ่มในปี พ.ศ. 2517 จากการเจาะเลือดทารกในครรภ์มาตรวจหาปริมาณของสายโกลบินเพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของเฮโมโกลบิน<sup>4</sup> ข้อดีของการตรวจวิธีนี้คือ ค่าใช้จ่ายไม่สูงนัก (1,270 บาท) แต่มีข้อเสียคือ เป็นหัตถการที่

ทำยากต้องใช้ความชำนาญ มีอัตราเสี่ยงต่อการแท้งค่อนข้างสูงคือประมาณร้อยละ 2-3<sup>5</sup> และต้องรออายุครรภ์ประมาณ 18 สัปดาห์ขึ้นไปจึงทำได้ การพัฒนาการเจาะน้ำคร่ำมาตรวจดีเอ็นเอทารกเพื่อวินิจฉัยการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมียวิธีนี้มีข้อดีคือ ทำได้ง่าย และอัตราเสี่ยงต่อการแท้งต่ำคือประมาณร้อยละ 0.5<sup>6</sup> แต่มีข้อเสียคือค่าใช้จ่ายสูง (7,000 บาท) และการตรวจวินิจฉัยต้องรอทำในไตรมาสที่ 2 เช่นเดียวกับการเจาะเลือดทารกในครรภ์ ต่อมาได้มีการพัฒนาการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อรกในไตรมาสแรก ซึ่งจะได้ปริมาณของเนื้อเยื่อทารกเพิ่มขึ้น แต่มีข้อเสียคือ ต้องทำโดยสูติแพทย์ผู้ชำนาญ โดยที่มีความเสี่ยงต่อการแท้งประมาณร้อยละ 1<sup>7</sup>

การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียที่ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล (วพบ.) นั้น ในระยะแรกใช้วิธีเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์เพื่อตรวจ Hb typing ซึ่งสามารถส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลได้ วิธีนี้เป็นการใช้เข็มเจาะน้ำไขสันหลังเบอร์ 21 เจาะผ่านหน้าท้องมารดาเข้าไปในโพรงมดลูกโดยให้ปลายเข็มอยู่ที่ตำแหน่งสายสะดือบริเวณที่เกาะกับรกหรือตัวเด็ก จากนั้นจึงดันปลายเข็มให้ทะลุเข้าไปอยู่ในเส้นเลือดแดงหรือดำของสายสะดือ (รูปที่ 1) ต่อมา ได้มีการประสานงานกับห้องปฏิบัติการนอกโรงพยาบาลเพื่อส่งตรวจดีเอ็นเอ



รูปที่ 1 การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย โดยวิธีเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์เพื่อตรวจ Hb typing

ทารกในครรภ์ จึงทำให้มีทางเลือกในการวินิจฉัยเพิ่มขึ้นโดยวิธีเจาะน้ำคร่ำ ซึ่งวิธีนี้เป็นการใช้เข็มเจาะน้ำไขสันหลังเจาะผ่านหน้าท้องมารดาเข้าไปในโพรงมดลูกและดูดน้ำคร่ำออกมา (รูปที่ 2) ในทางปฏิบัติ ณ ปัจจุบัน การเลือกวิธีตรวจวินิจฉัยในแต่ละรายนั้น ขึ้นกับปัจจัยด้านอายุครรภ์ ตำแหน่งของรกและสายสะดือ รวมทั้งการตัดสินใจของสตรีตั้งครรภ์ภายหลังได้รับคำปรึกษาแนะนำถึงความเสี่ยงจากการทำหัตถการ ระยะเวลาที่รอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ข้อจำกัดในการแปลผลการตรวจ ตลอดจนค่าใช้จ่ายของการทำหัตถการทั้ง 2 ชนิด

รายงานนี้ได้รวบรวมข้อมูลสตรีตั้งครรภ์ ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียในระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมา (เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นฐานข้อมูลสำหรับประกอบการให้คำปรึกษาแนะนำคู่สมรสที่ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง รวมทั้งเป็นข้อมูลพื้นฐานในการพัฒนาระบบการวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียของหน่วยงานให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

## รายงานผู้ป่วย

สตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย ที่ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วพ. ระหว่าง เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 มีจำนวนทั้งสิ้น 13 ราย ในจำนวนนี้ มี 1 ราย ที่ตั้งครรภ์ 2 ครั้งในช่วงเวลาดังกล่าว ดังนั้นจึงมีการวินิจฉัยทารกในครรภ์ทั้งสิ้น 14 ครั้ง

สตรีตั้งครรภ์มีอายุระหว่าง 19-38 ปี (เฉลี่ย 28.1 ปี) มี

8 รายที่ไม่เคยคลอดบุตรมาก่อน สตรี 4 รายเคยคลอดบุตรมาก่อน แต่ไม่มีรายใดที่มีบุตรคนก่อนเป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง สำหรับรายที่ตั้งครรภ์ 2 ครั้งในช่วงเวลาที่ศึกษาก็เป็นรายที่ไม่เคยมีบุตรมาก่อน

จากการทำหัตถการการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดทั้ง 14 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า 6 ครั้ง (ร้อยละ 42.9) เป็นการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจดีเอ็นเอทารกในครรภ์ อายุครรภ์เฉลี่ยที่ตรวจเท่ากับ 18.5 สัปดาห์ การเจาะน้ำคร่ำในแต่ละรายประสบความสำเร็จโดยใช้เข็มเจาะผ่านหน้าท้องสตรีตั้งครรภ์เพียง 1 ครั้ง (single puncture) และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการในรายใด ทารกในครรภ์ 1 ราย ที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia (รายที่ 1.1) ผลการตรวจพบว่าเป็น  $\beta$ -thalassemia trait โดยมีการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมียที่ตำแหน่ง IVS I-5 (G→C) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ยังสร้างสายเบต้าโกลบินได้บ้าง ในรายนี้ มารดาได้ตั้งครรภ์ต่อไปจนเจ็บครรภ์คลอดเมื่อครบกำหนด ทารกหลังคลอดแข็งแรงดี ส่วนทารกอีก 5 ราย ที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease นั้น ผลการตรวจพบว่าปกติ 1 ราย และเป็น Hb E trait 2 ราย ทารกอีก 2 รายมีมารดาคนเดียวกัน (รายที่ 1.5 และ 1.6) และตรวจพบว่าเป็นโรค โดยมีการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมียที่ตำแหน่ง codons 41/42 (-TCTT) ซึ่งเป็นชนิดที่รุนแรง ร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมียที่ตำแหน่ง codon 26 (Hb E) ทำให้ไม่สามารถสร้างสายเบต้าโกลบินได้ ภายหลังจากที่สตรีตั้งครรภ์และสามีได้รับคำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ ทารกทั้ง 2 รายได้รับการยุติการตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 23 และ 22 สัปดาห์ตามลำดับ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ

สำหรับการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์จำนวน 8



รูปที่ 2 การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย โดยวิธีเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจดีเอ็นเอทารก

ตารางที่ 1 Hb typing ของสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส อายุครรภ์ที่ทำหัตถการ และผลการวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย (n = 14)

หัตถการ	ผล Hb typing ของ สตรีตั้งครรภ์	ผล Hb typing ของ คู่สมรส	อายุครรภ์ที่ทำ หัตถการ (สัปดาห์)	ผลการวินิจฉัยทารก ในครรภ์
การเจาะน้ำคร่ำ (n = 6)				
1.1	$\beta$ -thalassemia trait	$\beta$ -thalassemia trait	18	$\beta$ -thalassemia trait
1.2	Hb E trait	$\beta$ -thalassemia trait	19	Normal
1.3	Hb E trait	$\beta$ -thalassemia trait	18	Hb E trait
1.4	$\beta$ -thalassemia trait	Hb E trait	18	Hb E trait
1.5	$\beta$ -thalassemia trait	Hb E disease	19	$\beta$ -thalassemia/Hb E disease
1.6	$\beta$ -thalassemia trait	Hb E disease	19	$\beta$ -thalassemia/Hb E disease
การเจาะเลือดจากสายสะดือทารก (n = 8)				
2.1	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	31	Hb Bart's hydrops fetalis
2.2	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	29	Hb Bart's hydrops fetalis
2.3	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	31	Hb Bart's hydrops fetalis
2.4	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	25	Hb Bart's hydrops fetalis
2.5	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	$\alpha$ -thalassemia can not be excluded	21	Hb Bart's hydrops fetalis
2.6	Hb E trait	$\beta$ -thalassemia trait	19	Normal*
2.7	Hb E trait	$\beta$ -thalassemia trait	23	$\beta$ -thalassemia trait*
2.8	$\beta$ -thalassemia trait	$\beta$ -thalassemia/Hb E disease	20	$\beta$ -thalassemia trait*

\* แปลผลจากปริมาณของ Hb A

ครั้ง (ร้อยละ 57.1) เพื่อตรวจ Hb typing นั้น อายุครรภ์เฉลี่ยที่ตรวจคือ 24.9 สัปดาห์ มี 7 รายที่การเจาะประสบความสำเร็จโดยใช้เข็มเจาะผ่านหน้าท้อง 1 ครั้ง ส่วนอีก 1 ราย มีการเจาะผ่านหน้าท้อง 2 ครั้ง (two punctures) เนื่องจากทารกมีการเคลื่อนไหวทำให้ตำแหน่งของสายสะดือบริเวณที่จะเจาะซึ่งเป็นส่วน free loop มีการขยับไปจากเดิมมาก สตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่ได้รับการทำหัตถการนี้ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ในจำนวนทารก 8 รายนี้ มี

5 ราย ได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่ามีความบวมหน้า (อยู่ในช่วงอายุครรภ์ 20-31 สัปดาห์) และจากการประเมินผลเลือดบิดามารดาพบว่ามีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis ผลการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกทั้ง 5 รายพบว่ามีความผิดปกติ (ระดับเฮโมโกลบินอยู่ระหว่าง 3.4-6.6 กรัมต่อเดซิลิตร) โดยมี Hb Bart's อยู่ระหว่างร้อยละ 92.9-99.5 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis

ค่าทางโลหิตวิทยาของทารกทั้ง 5 รายได้แสดงในตารางที่ 2 มีสตรีตั้งครรภ์ 1 ราย (รายที่ 2.3) เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษแทรกซ้อนขึ้นจากการที่ทารกมีภาวะบวม น้ำขณะอายุครรภ์ 31 สัปดาห์ แต่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ สตรี 3 ราย (รายที่ 2.1–2.3) ได้รับการยุติการตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 32, 31 และ 31 สัปดาห์ ตามลำดับ โดยคลอดทางช่องคลอด และไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ทารกทั้ง 3 รายเสียชีวิตทันทีภายหลังคลอด สตรีตั้งครรภ์อีก 2 รายไปคลอดที่โรงพยาบาลอื่นและไม่สามารถติดตามได้ สำหรับทารกอีก 3 รายที่ได้รับการเจาะเลือดจากสายสะดือเช่นกัน มี 2 รายที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease (รายที่ 2.6 และ 2.7) และอีก 1 รายที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียทั้งชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia และ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease (รายที่ 2.8) รายที่ 2.6 มีปริมาณ Hb A เท่ากับร้อยละ 4.4 (เกณฑ์ปกติของทารกในครรภ์ เท่ากับร้อยละ 4–7) และตรวจไม่พบ Hb E จึงอาจเข้าได้กับภาวะ Hb typing ปกติ ส่วนรายที่ 2.7

ตรวจพบ Hb A เท่ากับร้อยละ 3.2 และตรวจไม่พบ Hb E ซึ่งแปลผลการตรวจว่าอาจเข้าได้กับภาวะ  $\beta$ -thalassemia trait สำหรับรายที่ 2.8 นั้น บิดาตรวจพบว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease โดยไม่เคยได้รับการวินิจฉัยหรือเคยมีอาการผิดปกติมาก่อน ในรายนี้ผลการตรวจทารกก่อนคลอดพบ Hb A ร้อยละ 3.2 และตรวจไม่พบ Hb E ซึ่งอาจเข้าได้กับภาวะ  $\beta$ -thalassemia trait ค่าทางโลหิตวิทยาของทารกทั้ง 3 รายได้แสดงในตารางที่ 2 มารดาของทารกทั้ง 3 รายนี้ได้ตั้งครรภ์ต่อไปจนเจ็บครรภ์คลอดเมื่อครบกำหนด จากการติดตามจนถึงปัจจุบัน (เดือนมีนาคม พ.ศ. 2551) ทารกรายที่ 2.6 และ 2.7 มีอายุ 5 เดือน และ 1 เดือน ตามลำดับ และยังคงตรวจไม่พบภาวะซีดในทารกทั้งคู่ ส่วนรายที่ 2.8 มีอายุ 1 ปี 9 เดือน มีภาวะซีดเล็กน้อย ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาเมื่ออายุ 11 เดือน มีระดับเฮโมโกลบิน 10.2 กรัมต่อเดซิลิตร และค่าเฉลี่ยขนาดเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume; MCV) เท่ากับ 66.4

ตารางที่ 2 ค่าทางโลหิตวิทยาของทารกที่ได้รับการตรวจ Hb typing จากเลือดจากสายสะดือทารก (n = 8)

ราย	Hb (g/dL)	MCV (fl)	Hb F (%)	Hb A (%)	Hb A2/E (%)	Hb Bart's (%)	Hb type
2.1	6.6	102.6	< 0.5	–	–	99.5	Bart's
2.2	5.7	87.8	< 0.5	–	–	99.0	Bart's
2.3	4.0	98.8	< 0.5	–	–	98.6	Bart's
2.4	3.4	106.2	< 0.5	–	–	92.9	Bart's
2.5	4.9	100.9	< 0.5	–	–	94.9	Bart's
2.6	11.0	135.0	92.1	4.4	–	–	FA*
2.7	12.5	119.0	88.6	3.2	–	–	FA*
2.8	12.1	125.4	90.4	3.7	–	–	FA*

MCV = mean corpuscular volume

\*วินิจฉัยแบบ phenotype ส่วนการวินิจฉัยในตารางที่ 1 เป็นการวินิจฉัยแบบกลุ่มของโรค (syndrome)

## วิจารณ์

ในปัจจุบัน หัตถการการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียมี 3 วิธี<sup>5-7</sup> ได้แก่ การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อรก การเจาะน้ำคร่ำ และการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ วิธีการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อรกมีข้อดีคือสามารถทำได้ตั้งแต่ในไตรมาสแรก จึงมีประโยชน์ในรายที่ตรวจพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง เนื่องจากจะช่วยให้กระบวนการยุติการตั้งครรภ์ทำ

ได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย<sup>7</sup> อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธีนี้ยังไม่มี การให้บริการในวชน. เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องของเครื่องมือตัดชิ้นเนื้อรก ดังนั้นการจัดหาเครื่องมือตรวจจึงเป็นหนทางหนึ่งในการพัฒนาคุณภาพการบริการให้ดียิ่งขึ้น ส่วนการเจาะน้ำคร่ำนั้นเป็นการวินิจฉัยทารกในครรภ์อีกวิธีหนึ่งที่ทำได้ง่ายและเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่ทั้งนี้แล้ว ในปัจจุบันห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลยังไม่สามารถตรวจดีเอ็นเอได้ ทำให้ต้องส่งตรวจนอกโรงพยาบาล จึงอาจมีผลให้ค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยสูงกว่าการตรวจได้เองในสถาบัน

สำหรับการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์เป็นวิธีที่มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าแต่มีความยากและต้องใช้เวลาในการฝึกฝน<sup>5</sup> การทำหัตถการนี้อาจไม่ประสบความสำเร็จหากสายสะดือทารกมีขนาดเล็กหรือตำแหน่งของรกและสายสะดืออยู่บริเวณด้านหลังของโพรงมดลูก

ในระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมา (เดือนมกราคม พ.ศ. 2549–เดือนธันวาคม พ.ศ. 2550) การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมีย ในภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วพบ. ยังมีจำนวนไม่มากนัก โดยมีการทำหัตถการทั้งหมดเพียง 14 ครั้ง (เฉลี่ย 7 ครั้งต่อปี) เมื่อเทียบกับสถาบันอื่น พบว่ามีจำนวนน้อยกว่าของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่ ซึ่งรายงานการทำหัตถการ 15 ครั้งในเวลา 3 เดือน (เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2544–เดือนตุลาคม พ.ศ. 2544)<sup>8</sup> (เฉลี่ย 60 ครั้งต่อปี) แต่ยังมีจำนวนมากกว่าของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ซึ่งรายงานการทำหัตถการเพียง 10 ครั้งในระยะเวลา 3 ปี (เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545–เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548)<sup>9</sup> (เฉลี่ย 3.3 ครั้งต่อปี) สำหรับเหตุผลที่การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียในวพบ. มีจำนวนไม่มากนัก ส่วนหนึ่งเกิดจากสตรีตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ช้า ทำให้อายุครรภ์มากเกินกว่าที่จะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้แล้ว อีกเหตุผลหนึ่งอาจเนื่องมาจากในกรุงเทพมหานครมีโรงพยาบาลเป็นจำนวนมากที่มีศักยภาพในการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ได้นอกจากนี้โรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์หลายแห่งยังมีความพร้อมในการทำหัตถการบางชนิด (การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อรก) ได้มากกว่าที่ วพบ. จึงมีความเป็นไปได้ที่สตรีตั้งครรภ์ส่วนหนึ่งอาจเลือกเข้ารับบริการที่โรงพยาบาลอื่นซึ่งสามารถตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ได้ตั้งแต่ในไตรมาสแรก

จากข้อมูลในรายงานนี้พบว่า การทำหัตถการการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจดีเอ็นเอทั้ง 6 ครั้งในวพบ. มีอัตราการประสบความสำเร็จ (success rate) ร้อยละ 100 และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 0 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานโดยทั่วไปว่าการเจาะน้ำคร่ำเป็นหัตถการที่ทำได้ง่ายและเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย<sup>6</sup> ส่วนการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ที่ทำทั้ง 8 ครั้งนั้น มีอัตราการประสบความสำเร็จ (success rate) ของการทำหัตถการเท่ากับร้อยละ 100 เช่นเดียวกัน ซึ่งเท่ากับอัตราในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่<sup>10</sup> อย่างไรก็ตาม เมื่อสำรวจรายละเอียดของกลุ่มสตรีตั้งครรภ์แล้ว พบว่าอายุครรภ์เฉลี่ยที่มีการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกใน วพบ. สูงกว่าของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่ (24.9 สัปดาห์และ 20.0 สัปดาห์ ตามลำดับ) จากข้อมูลดังกล่าว ถึงแม้ว่าโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่งจะมีอัตราการประสบความสำเร็จเท่ากัน แต่มีความเป็นไปได้ที่การทำหัตถการใน วพบ. น่าจะมีความง่ายกว่าเนื่องจากทารกมีอายุครรภ์มากกว่า ในแง่ของภาวะแทรกซ้อน

จากการทำหัตถการ จากรายงานนี้ไม่พบว่ามีรายใดที่ได้รับการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์แล้วมีการอักเสบติดเชื้อ แท้งบุตร หรือมีการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ข้อมูลที่ได้แสดงให้เห็นว่าการทำหัตถการนี้ใน วพบ. ได้มาตรฐานและมีความปลอดภัย

โดยทั่วไปแล้ว Hb typing ในผู้ใหญ่ปกติจะเป็นชนิด A<sub>2</sub>A (ประกอบด้วย Hb A ร้อยละ 95 Hb A<sub>2</sub> ร้อยละ 2–3.5 และ Hb F น้อยกว่าร้อยละ 1.5)<sup>11</sup> ส่วน Hb typing ของทารกปกติที่อายุครรภ์ 18–22 สัปดาห์จะเป็นชนิด FA (ประกอบด้วย Hb A ร้อยละ 4–7 และที่เหลือเป็น Hb F)<sup>11</sup> การวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis โดยการตรวจ Hb typing นั้น จะพบปริมาณ Hb Bart's มากกว่าร้อยละ 90 (พบได้ตั้งแต่ในไตรมาสแรกของอายุครรภ์)<sup>11,12</sup> ดังเช่นทารก 5 ราย (ตารางที่ 2) ในรายงานนี้ ส่วนการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease จะตรวจพบปริมาณ Hb A<sub>2</sub> มากกว่าร้อยละ 3.5 แต่ทั้งนี้แล้วเนื่องจาก Hb A<sub>2</sub> จะเริ่มสร้างขึ้นภายหลังคลอด<sup>11</sup> ดังนั้นการตรวจ Hb typing ทารกในครรภ์จะยังตรวจไม่พบเฮโมโกลบินชนิดนี้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่มีกรกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะตรวจไม่พบปริมาณ Hb A เลยหรือตรวจพบในปริมาณที่น้อยมาก ซึ่งพยาธิสภาพนี้สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์<sup>11</sup>

ในทางคลินิก โรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis นั้นมีความรุนแรงสูง โดยทารกทุกรายที่เป็นโรคจะมีภาวะซีดมากและเสียชีวิตในครรภ์หรือทันทีภายหลังคลอด นอกจากพยาธิสภาพของทารกแล้ว ปัญหาสำคัญของโรคนี้คือภาวะแทรกซ้อนในมารดาจากภาวะครรภ์เป็นพิษ การคลอดยากจากทารกบวมน้ำหรือการตกเลือดหลังคลอด<sup>1</sup> ในปัจจุบัน ได้มีการนำคลื่นเสียงความถี่สูงมาใช้ตรวจหาทารกที่มีความเสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrops fetalis กันอย่างกว้างขวาง<sup>13,14</sup> โดยทารกที่มีความเสี่ยงจะตรวจพบภาวะหัวใจโต และ/หรือรกบวมหนา ได้ตั้งแต่ช่วงต้นของไตรมาสที่ 2 ทั้งนี้ ทารกที่ตรวจพบลักษณะดังกล่าว ควรได้รับการเจาะเลือดจากสายสะดือส่งตรวจ Hb typing เพื่อยืนยันการวินิจฉัยต่อไป<sup>11</sup> สำหรับประโยชน์ของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงนั้น จะช่วยให้การวินิจฉัย Hb Bart's hydrops fetalis ทำได้เร็วขึ้นโดยไม่ต้องรอจนทารกมีภาวะบวมน้ำ ผลที่ตามมาจะช่วยให้กระบวนการยุติการตั้งครรภ์ทำได้เร็วขึ้น อันจะเป็นการช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในมารดาลงได้ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของกระบวนการวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่วพบ. คือสตรีส่วนใหญ่มาฝากครรภ์ช้า ดังจะเห็นได้จากในรายงานนี้ ที่มีสตรีตั้งครรภ์ถึง 3 ราย (รายที่ 2.1–2.3) ที่ได้รับการวินิจฉัยทารกในครรภ์สำหรับ

โรคธาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis เมื่ออายุครรภ์เข้าสู่ไตรมาสที่ 3 แล้ว และในจำนวนนี้มี 1 รายที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษแทรกซ้อนขึ้น ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่านอกจากกระบวนการวินิจฉัยทารกก่อนคลอดที่มีประสิทธิภาพแล้ว การเผยแพร่ความรู้แก่ประชาชนให้ตระหนักถึงความสำคัญของการมาฝากครรภ์ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อยก็เป็นส่วนสำคัญในการป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นในมารดาได้

นอกจากการวินิจฉัย Hb Bart's hydrops fetalis แล้ว จะเห็นได้ว่าเมื่อนำการตรวจ Hb typing มาใช้กับทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease นั้น การแปลผลการตรวจทำได้ไม่ยากนักเนื่องจากไม่สามารถตรวจวัดค่า Hb A<sub>2</sub> ได้ในทางปฏิบัติจึงจำเป็นต้องใช้ค่า Hb A เพื่อพิจารณาความรุนแรงของโรคแทน จากการศึกษาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>11</sup> พบว่า Hb typing ของทารกในครรภ์ที่เป็น  $\beta$ -thalassemia trait จะมี Hb A ร้อยละ 1.3-3.8 ในรายที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia จะไม่พบ Hb A เลย และในรายที่เป็น  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease จะไม่พบ Hb A เช่นกัน แต่จะพบ Hb E ร้อยละ 0.5-1.5 ส่วนการศึกษาของโรงพยาบาลมาราชนครเชียงใหม่<sup>15</sup> พบว่า Hb typing ของทารกในครรภ์ที่เป็น  $\beta$ -thalassemia trait จะมี Hb A ร้อยละ 0.8-2.8 (เฉลี่ยร้อยละ 1.8) ส่วนรายที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia จะไม่พบ Hb A เลย สำหรับในรายงานนี้มีทารก 3 รายที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease และ/หรือ Homozygous  $\beta$ -thalassemia และได้รับการตรวจ Hb typing จากเลือดจากสายสะดือ ผลการตรวจพบว่าทารกทั้ง 3 ราย มี Hb A อยู่ในระดับพอสมควร (ร้อยละ 3.2-4.4) และไม่พบ Hb E เลย ซึ่งเข้าได้กับภาวะปกติหรือ  $\beta$ -thalassemia trait จากการติดตามหลังคลอด ไม่พบภาวะซีดรุนแรงในทารกทั้ง 3 ราย ข้อมูลที่ได้นี้สนับสนุนรายงานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และของโรงพยาบาลมาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้เพื่อเลือกยุติการตั้งครรภ์เฉพาะในรายที่ผลการตรวจ Hb typing แปลได้ว่าทารกในครรภ์มีภาวะซีดรุนแรงจริงเท่านั้น

ในระยะหลัง ได้มีรายงานการตรวจดีเอ็นเอจากน้ำคร่ำเพื่อวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous  $\beta$ -thalassemia หรือ  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease มากขึ้น<sup>11,15</sup> การตรวจดีเอ็นเอมีข้อดีคือเป็นการวิเคราะห์ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมีย ทำให้ประเมินพยากรณ์ของโรคได้ชัดเจน ในรายงานนี้มีทารก 2 รายที่ผลการตรวจดีเอ็นเอพบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนธาลัสซีเมีย

ที่ตำแหน่ง codons 41/42 (-TCTT) และที่ codon 26 ซึ่งสัมพันธ์กับรายงานของโรงพยาบาลมาราชนครเชียงใหม่ ที่ทำการตรวจ Hb typing จากเลือดทารกในครรภ์ และไม่พบ Hb A เลยในทารกที่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าว<sup>15</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ชนิดนี้มีความรุนแรงมาก ด้วยเหตุที่การยุติการตั้งครรภ์เป็นประเด็นที่มีผลกระทบต่อภาวะทางจิตใจของบิดามารดา มีผลทางด้านกฎหมาย และจริยธรรม ในทางคลินิก วิธีการตรวจดีเอ็นเอจึงมีประโยชน์อย่างมาก เพราะจะมีส่วนช่วยในการตัดสินใจเลือกยุติการตั้งครรภ์เฉพาะในรายที่เป็นโรคชนิดรุนแรงเท่านั้น

ในแง่ของประสิทธิผล-ต้นทุน (cost-effectiveness) ของการป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในระยะเวลา 2 ปีของรายงานนี้ ประเมินการค่าใช้จ่ายทั้งหมดในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ประมาณ 4,000 ราย และคู่สมรสประมาณ 1,200 ราย และการตรวจวินิจฉัยสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสประมาณ 240 คู่ สำหรับโรคธาลัสซีเมียเท่ากับ 1,086,400 บาท ค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยทารกก่อนคลอด 14 ครั้งเท่ากับ 52,160 บาท ค่ายุติการตั้งครรภ์ 7 รายเท่ากับ 21,000 บาท รวมค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น 1,159,560 บาท ทั้งนี้สามารถป้องกันทารกเกิดใหม่ที่ป่วยเป็นโรคชนิด Hb Bart's hydrops fetalis ได้ 5 ราย ซึ่งถ้ามีการตั้งครรภ์ต่อไปจนถึงคลอดจะทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายประมาณ 125,000 บาท<sup>3</sup> และสามารถป้องกันทารกเกิดใหม่ชนิด  $\beta$ -thalassemia/Hb E disease ที่มีความรุนแรงได้ 2 ราย ซึ่งจะทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา 3,600,000 บาท (เฉลี่ยอายุขัยร้อยละ 15 ปี และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาต่อเดือนร้อยละ 10,000 บาท)<sup>3</sup> เมื่อหักต้นทุนค่าใช้จ่ายแล้ว พบว่าการวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในระยะเวลา 2 ปีที่วพบ. นี้ ถึงจะมีจำนวนไม่มาก แต่ก็ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการรักษาผู้ป่วยในระยะยาวได้ถึง 2.56 ล้านบาท

## สรุป

รายงานนี้แสดงให้เห็นว่า การตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงโดยการเจาะน้ำคร่ำและการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ที่ทำใน วพบ. นั้นได้มาตรฐานและมีความปลอดภัย การวินิจฉัยทารกก่อนคลอดและการยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ตรวจพบว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจะช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในระยะยาวสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดใหม่ได้เป็นจำนวนมาก ทั้งนี้กระบวนการวินิจฉัยทารกก่อนคลอดจะได้ประสิทธิผลเต็มที่ถ้าสตรีตั้งครรภ์มาฝากครรภ์แต่เนิ่น

## เอกสารอ้างอิง

1. สุทัศน์ ฟูเจริญ, ปราณี (วินิจจะกุล) ฟูเจริญ. Thalassemia and hemoglobinopathy. ใน: ถนอมศรี ศรีชัยกุล, แสงสุรีย์ จูฑา, บรรณาธิการ. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: ที.พี.พรินท์, 2537; หน้า 202-42.
2. กิตติ ต่อจรัส, วิชัย และสมบัติ, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี และคณะ. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. ใน: ธาณินทร อินทรกำธรชัย, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโลหิตวิทยาในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: บิยอนด์เอ็นเตอร์ไพรซ์, 2543; หน้า 27-38.
3. คณะอนุกรรมการประเมินสถานการณ์โรคธาลัสซีเมีย. ใน: บุญเชียร ปานเสถียรกุล, บรรณาธิการ. สถานการณ์ปัจจุบันและกลวิธีในการป้องกันและควบคุมโรคเลือดในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: นำอักษรการพิมพ์, 2533; หน้า 5-43.
4. Kan YW, Golbus M, Trecartin R. Prenatal diagnosis of homozygous beta-thalassaemia. Lancet 1975; 2: 790-1.
5. เขื่อน ดันนินันดร. การเก็บตัวอย่างเลือดทารกในครรภ์. ใน: เขื่อน ดันนินันดร, บรรณาธิการ. การวินิจฉัยทารกก่อนคลอด. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส. พรินต์เฮาส์, 2542; หน้า 208-67.
6. เขื่อน ดันนินันดร. การเจาะคูดมภ์น้ำคร่ำ. ใน: เขื่อน ดันนินันดร, บรรณาธิการ. การวินิจฉัยทารกก่อนคลอด. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส. พรินต์เฮาส์, 2542; หน้า 144-73.
7. เขื่อน ดันนินันดร. การเก็บตัวอย่างเนื้อรก. ใน: เขื่อน ดันนินันดร, บรรณาธิการ. การวินิจฉัยทารกก่อนคลอด. กรุงเทพมหานคร: โอ.เอส. พรินต์เฮาส์, 2542; หน้า 174-207.
8. Wanapirak C, Muninthorn W, Sanguansermisri T, Dhananjayanonda P, Tongsong T. Prevalence of thalassemia in pregnant women at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Med Assoc Thai 2004; 87: 1415-8.
9. Ratanasiri T, Charoenthong C, Komwilaisak R, Changtrakul Y, Fucharoen S, Wongkham J, et al. Prenatal prevention for severe thalassemia disease at Srinagarind Hospital. J Med Assoc Thai 2006; 89 Suppl 4: S87-93.
10. 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: 728-33.
11. ชีระ วัชรปรีชานนท์. โรคธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์. ใน: เขื่อน ดันนินันดร, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์มารดาและทารก. กรุงเทพมหานคร: สร้างสื่อ และสุขภาพการพิมพ์, 2544; หน้า 113-42.
12. Sanguansermisri T, Thanaratanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Sirivatanapa P, Wanapirak C, et al. Prenatal diagnosis of hemoglobin Bart's hydrops fetalis by HPLC analysis of hemoglobin in fetal blood samples. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32: 180-5.
13. Lam YH, Ghosh A, Tang MHY, Lee CP, Sin SY. Second-trimester hydrops fetalis in pregnancies affected by homozygous alpha-thalassemia-1. Prenat Diagn 1997; 17: 267-9.
14. Ko TM, Tseng CH, Hsu PM, Hwa HL, Lee TY, Chuang SMI. Ultrasonographic scanning of placental thickness and the prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassemia 1 in the second trimester. Prenat Diagn 1995; 15: 7-10.
15. Sanguansermisri T, Thanaratanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanapirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. Hemoglobin 2001; 25: 19-27.