

บทความพิเศษ

Thalassemia in Pregnancy : Problem and Solving

ปัญญา สนั่นพานิชกุล พบ.*

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia syndromes) เป็นโรคโลหิตจางพันธุกรรมอันเนื่องมาจากความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบิน ทำให้สร้างน้อยลง (thalassemia) และหรือสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathy) เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติ และมีอายุสั้น (hemolytic anemia) โรคธาลัสซีเมียมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive กล่าวคือ ทั้งบิดาและมารดาของผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียจะมียีนธาลัสซีเมียแฝง หรือเรียกว่าเป็นพาหะของธาลัสซีเมีย (thalassemia trait, carrier, heterozygote) หรือเป็นโรคธาลัสซีเมียโรคนี้ พบ

ได้ทั่วโลก และพบมากในประเทศไทยด้วยเช่นกัน ความผิดปกตินี้มีหลายชนิดขึ้นกับความผิดปกติของยีน ผู้ที่มียีนแฝงอยู่ เรียกว่า เป็นพาหะ (trait or carrier) จะไม่เป็นโรคและไม่มีอาการ

ธาลัสซีเมียจึงอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางพันธุกรรม (genotypic diagnosis) คือแอลฟาธาลัสซีเมีย และ เบต้าธาลัสซีเมีย ดังตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2 แต่การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย จำเป็นต้องตัดสินบนพื้นฐานของความรุนแรงของโรค (phenotypic diagnosis) ว่าเป็นโรคโลหิตจางรุนแรงเพียงใด ดังตารางที่ 3

* กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรมและวางแผนครอบครัว โรงพยาบาลพระปกเกล้า

ตารางที่ 1 Alpha-thalassemia syndromes ที่สำคัญหรือพบบ่อยในประเทศไทย¹

ชื่อโรคหรือภาวะ	ความผิดปกติของยีน (genotype)	อาการแสดง (Phenotype)	นิยามของโรคหรือภาวะ นี้โดยการตรวจชนิด ฮีโมโกลบิน (Hb typing)
Hb Bart's hydrops	(- - / - -)	เด็กมักเสียชีวิตตั้งแต่ใน ครรภ์หรือตายคลอด	Cord blood Hb Bart's >80%
Hb H disease	(- - / - α)	โลหิตจางปานกลาง มักไม่ ต้องให้เลือดเป็นประจำ	Cord blood Hb Bart's=10-30% อายุ > 1ปีพบ Hb H= 4-20%
Hb H – Constant Spring (Hb H-CS)	(- -/ $\alpha^{CS}\alpha$)	โลหิตจางปานกลาง บางคนอาจต้องให้เลือด เป็นประจำ	Hb CS= 2-3% & Hb H= 10-15%
Homozygous Hb CS	($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$)	โลหิตจางเล็กน้อยถึงปาน กลาง มักไม่ต้องให้เลือด เป็นประจำ	Hb CS ~ 5%
α -thal 1 trait	(- -/ $\alpha\alpha$)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ หรือ โลหิตจางเล็กน้อย เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (MCV ต่ำ)	Cord blood Hb Bart's= 2-10% อายุ > 1 ปี พบ normal A_2A
α -thal 2 trait	(- $\alpha\alpha$)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ เม็ด เลือดแดงมีขนาดปกติ	Normal Hb A_2A

ตารางที่ 2 Beta -thalassemia syndromes ที่สำคัญหรือพบบ่อยในประเทศไทย¹

ชื่อโรคหรือภาวะ	ความผิดปกติของยีน (genotype)	อาการแสดง (Phenotype)	นิยามของโรคหรือภาวะนี้โดยการตรวจชนิดฮีโมโกลบิน (Hb typing)
Homozygous β -thal	(β^0/β^0) , (β^0/β^+) หรือ (β^+/β^+)	โลหิตจางมาก มักต้องให้เลือดเป็นประจำ	Hb A ₂ F; ไม่พบ HbA
β -thalassemia/Hb E	(β^0/β^E) หรือ (β^+/β^E)	โลหิตจางปานกลางถึงมาก บางคนให้เลือดเป็นประจำ แต่บางคนไม่ต้องให้	Hb EF or Hb EFA
Homozygous Hb E (HbEE)	(β^E/β^E)	โลหิตจางเล็กน้อย	Hb E (E=80-100%)
Hb E trait	(β^E/β)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (MCV ต่ำ) หรือขนาดปกติ	Hb EA (E=25-35%)
β -thalassemia trait	(β^0/β) or (β^+/β)	ระดับฮีโมโกลบินปกติ หรือโลหิตจางเล็กน้อย เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (MCV ต่ำ)	Hb A ₂ A (A ₂ >3.5%)

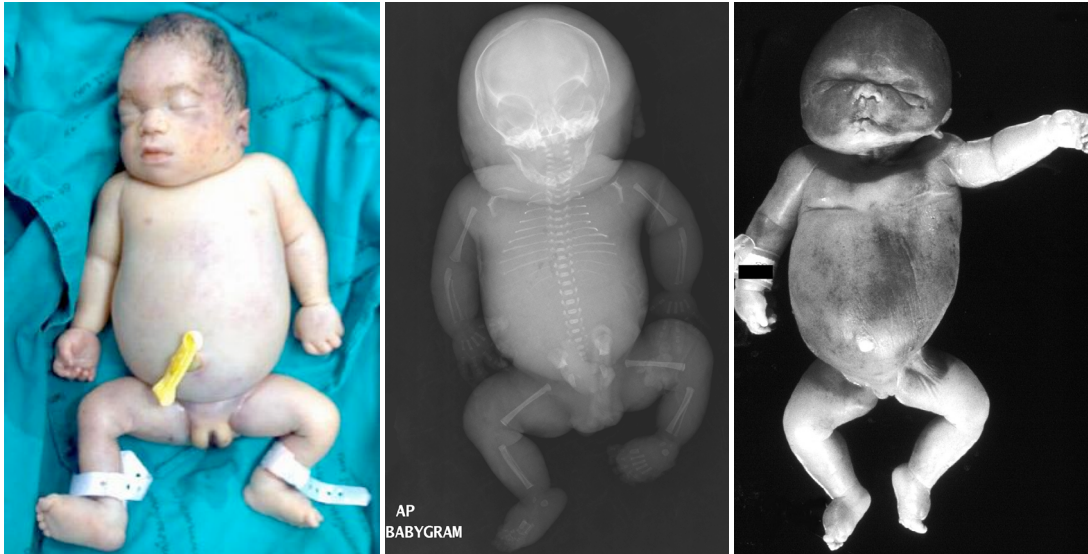
ตารางที่ 3 แสดงอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามความรุนแรงของธาลัสซีเมีย ชนิดต่าง ๆ¹

ความรุนแรง	อาการทางคลินิก	ระดับความเข้มข้นเลือด ในสภาวะปกติ (baseline Hb/Hct)	โรคหรือภาวะต่าง ๆ
รุนแรงที่สุด (most severe)	ทารกจะตายในครรภ์ หรือตายในเวลาไม่นาน หลังคลอด มารดามี ภาวะแทรกซ้อนของการ ตั้งครรภ์ได้แก่ ครรภ์เป็นพิษ	ไม่อยู่รอดถึงวัยเด็ก	Hb Bart's hydrops fetalis
รุนแรงมาก (severe)	มีอาการซีดจนต้องได้รับ เลือดภายใน 2 ปีแรก น้ำหนักตัวและ ความยาว (ความสูง) ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน หน้าตาเปลี่ยน ซีด เหลือง ตับม้ามโต	Hb $\leq$ 7 g/dL (Hct $\leq$ 20 %)	β -thal/ β -thal (ส่วนใหญ่) และ β -thal/Hb E disease (บางราย)
รุนแรง ปานกลาง (moderate)	อาจมีม้ามโตมาก	Hb $>$ 7 – 9 g/dL (Hct $>$ 20 – 27 %)	β -thal/ β -thal (บางราย) β -thal/ Hb E (ส่วนใหญ่) Hb H disease (บางราย)
รุนแรงน้อย (mild)	ม้ามโตเล็กน้อย หรือ ไม่โต	ระดับ Hb $\geq$ 9 g/dl (Hct $\geq$ 27 %)	β -thal/ Hb E บางราย, Hb H disease ส่วนใหญ่, Hb A-E-Bart's disease, Homozygous Hb CS
ไม่มีอาการ (Asymptom-atic)	ไม่มีภาวะซีด และไม่มี อาการทางคลินิก	ระดับ Hb ปกติ (low normal)	พาหะของธาลัสซีเมีย หรือ ฮีโมโกลบินผิดปกติ ต่างๆ Homozygous α -thal 2, Homozygous Hb E

ความสัมพันธ์ของพันธุกรรมและความรุนแรงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย ที่สำคัญมีดังนี้

1. Bart's hydrops fetalis หรือ homozygous α -thalassemia 1 มี genotype เป็น α -thal 1/ α -thal 1 หรือ - - / - - เป็นชนิดที่รุนแรงที่สุด

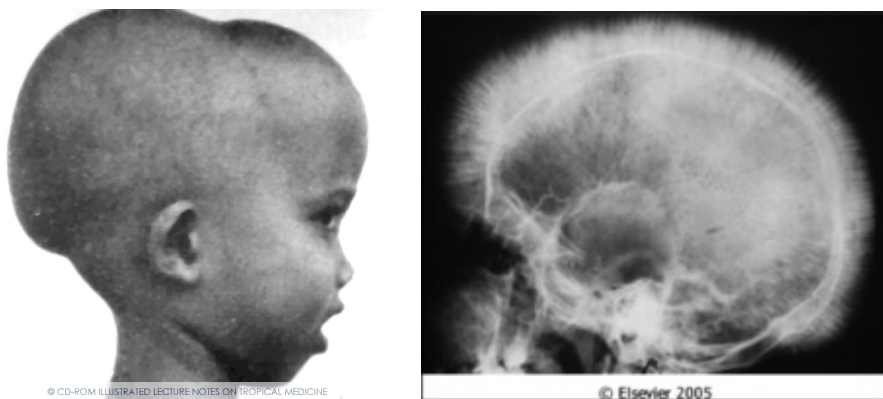
เด็กทารกจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือตายทันทีหลังคลอด (ตายคลอด) อาจมีปัญหาคือพบในมารดาระหว่างตั้งครรภ์คือ ครรภ์เป็นพิษ ความดันโลหิตสูง บวม การคลอดผิดปกติและตกเลือดหลังคลอด พบสาเหตุของ hydrops fetalis เกิดจาก Hb Bart's hydrops fetalis ร้อยละ 36.58²



รูปที่ 1 แสดง Bart's hydrops fetalis หรือ homozygous α -thalassemia 1

2. Homozygous β -thalassemia (β -thal/ β -thal) มีโลหิตจางมาก ระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 3-6 กรัมต่อเดซิลิตร มักเริ่มมีอาการซีดตั้งแต่ขวบปีแรก หากไม่ได้รับการรักษาจะมี ตับ ม้ามโต กระดูกขยายกว้างทำให้รูปใบหน้าเปลี่ยน

แบบ thalassemic facies ร่างกายเจริญเติบโตช้า จำเป็นต้องให้เลือด และเมื่อถึงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ มักมีภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกินได้แก่ ตับแข็ง เบาหวาน และหัวใจล้มเหลว



รูปที่ 2 แสดงภาพเด็กที่เป็นโรคเลือดชนิด β -thalassemia (β -thal/ β -thal) มีใบหน้าแบบ thalassemic facies

3. β -thalassemia/Hb E (β -thal/ E) อาการ เช่นเดียวกับ homozygous β -thalassemia ทางคลินิกมีตั้งแต่เล็กน้อย ปานกลางจนถึงรุนแรงมาก



รูปที่ 3 แสดงภาพเด็กที่เป็นโรคเลือดชนิด β -thalassemia (β -thal/E) ที่มีอาการมาก มีตับโต

4. Hb H disease (α -thal 1/ α -thal 2, or α -thal 1/Hb CS) ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลางได้แก่ ชีต เหลือง ตับม้ามโต แต่ถ้ามีไขสูง จะมีภาวะซีดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้มีอาการทางสมองและหัวใจวายได้

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงได้แก่ β -thalassemia major และ β -thalassemia/Hb E ที่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า **transfusion dependent thalassemia** การรักษาประกอบด้วยการให้เลือดตลอดชีวิต ซึ่งจะทำให้มีธาตุเหล็กเกินส่งผลทำให้อวัยวะของผู้ป่วย เช่น ตับ หัวใจ และต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำควรจะต้องได้รับยาขับธาตุเหล็กควบคู่กันไปเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน การรักษาให้หายขาดได้คือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) ที่มีข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่ายที่สูง และความเข้ากันได้ของผู้รับและผู้ให้ ทั้งยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากจนถึงชีวิตได้ ดังนั้น ในปัจจุบัน การรักษาส่วนใหญ่ก็ยังเป็นการรักษาตามอาการ การแก้ปัญหาจึงมุ่งไปในเรื่องการป้องกันและควบคุมโรคโดยการตรวจคัดกรองพาหะของโรคธาลัสซีเมียในคู่สามีและภรรยาทุกคู่

ที่ตั้งครรภ์อยู่ หรือที่กำลังวางแผนจะตั้งครรภ์ การควบคุมโรคธาลัสซีเมียให้ได้ผลจริงจึง³ จะต้องประกอบด้วยงาน 2 ส่วน คือ

1. การป้องกัน มิให้มีผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเกิดขึ้นใหม่ และ
2. การรักษา ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เกิดมาแล้วให้ดีที่สุด

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประเทศไทย อุบัติการณ์ของประชากรไทยที่มีถิ่นพำนักของโรคนี้พบประมาณร้อยละ 30-40 และมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้ร้อยละ 1 หรือประมาณ 600,000 คนต่อประชากร 60 ล้านคน โดยมีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นมากกว่า 12,000 คนต่อปี ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยแต่ละปีเป็นจำนวนมาก

กระทรวงสาธารณสุขได้มีนโยบายที่ชัดเจนในการที่จะพยายามควบคุม และป้องกันโรคธาลัสซีเมีย 3 โรคต่อไปนี้⁴ คือ

- Hb Bart's hydrops fetalis
- Homozygous β - thalassemia
- β - thalassemia / Hb E disease

การตรวจหาพาหะของธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินที่ผิดปกติ⁵⁻⁸ มีจุดประสงค์เพื่อหาผู้ที่ เป็นพาหะของ β - thalassemia, α - thalassemia และ Hb E เพื่อการควบคุมและป้องกันโรคที่เป็นเป้าหมาย 3 โรค ดังที่ได้กล่าวแล้วนั้น การตรวจคัดกรองที่ใช้ในโรงพยาบาลพระปกเกล้าคือ

1. การทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดงชนิดหลอดเดี่ยว (One tube osmotic fragility test หรือ OF) ที่พบผลบวกร้อยละ 90 ของพาหะ β - thalassemia, ร้อยละ 93 ของพาหะ α - thalassemia -1 และให้ผลบวกกลวง ร้อยละ 5 ในคนปกติ รวมทั้งในภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

2. การทดสอบฮีโมโกลบินไม่เสถียรโดยการตกตะกอนสีด้วย DCIP (dichlorophenol-indolphenol precipitation test) เพื่อตรวจกรองพาหะของ Hb E และ Hb H โดยพบว่าใน Hb E ให้ผลบวกร้อยละ 90

3. ดัชนีเม็ดเลือดแดง (red cell indices) ประกอบด้วย MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin) โดยผู้ใหญ่เพศชายที่เป็นพาหะจะมีค่า MCV < 80 FL

ส่วน MCH ของผู้ที่เป็นพาหะจะต่ำกว่า 27 pg.

เมื่อผลการตรวจคัดกรองบ่งชี้ว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงแล้ว ต้องทำการตรวจยืนยันโดยวิธีมาตรฐานต่อไปได้แก่

- 1) การตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin analysis) โดยวัดปริมาณของ Hb A₂ โดยที่พาหะของ β - thalassemia จะมีค่า Hb A₂ มากกว่าร้อยละ 3.5

- 2) การตรวจวิเคราะห์ยีนด้วยวิธี PCR (Polymerase chain reaction) สำหรับวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะของ α - thalassemia

- 3) การตรวจ serum ferritin เพื่อแยกภาวะการขาดเหล็กออกจากพาหะของธาลัสซีเมีย

เมื่อได้คู่เสี่ยงแล้วก็จะเข้าสู่กระบวนการให้คำปรึกษา และแนะนำการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด โดยการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ประกอบด้วย

- 1) การตรวจครรภ์ด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง วินิจฉัยได้เฉพาะ Hb Bart's hydrops fetalis เป็นวิธีการที่สะดวกและปลอดภัยแต่มีข้อเสียคือ บางครั้งวินิจฉัยได้เมื่ออายุครรภ์ที่มาก จึงเพิ่มความเสี่ยงมารดาที่จะเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ



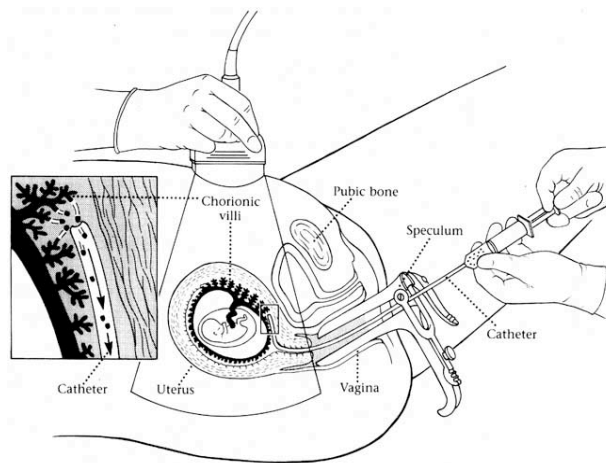
รูปที่ 4 ภาพเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง แสดง ascites ในทารกที่เป็น Bart's hydrops fetalis



รูปที่ 5 ภาพเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง แสดง pleural effusion ในทารกที่เป็น Bart's hydrops fetalis

2) การตรวจชิ้นเนื้อรก (chorionic villous sampling, CVS) มีข้อดีคือ สามารถตรวจ วินิจฉัย ได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ คือ 10-13 สัปดาห์ แต่มีความเสี่ยงที่จะแท้งสูงประมาณร้อยละ 1 และผลที่ได้เป็นข้อมูลระดับยีน ซึ่งต้องการความละเอียด

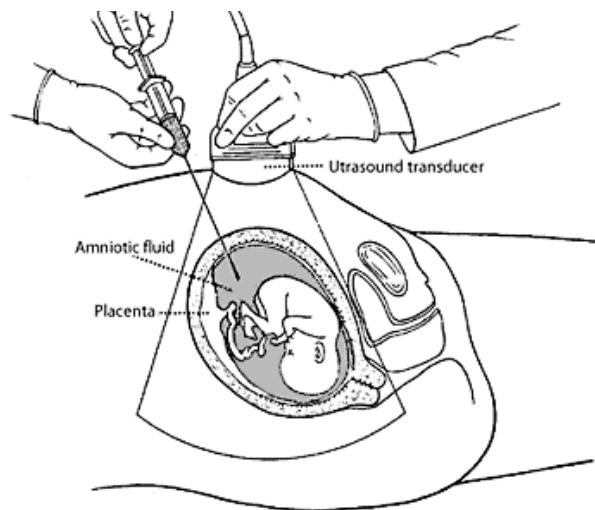
รอบคอบในการเก็บตัวอย่างและแปลผล ทำให้มีข้อจำกัดสำหรับโรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี ที่จะต้องส่งตัวอย่างไปตรวจที่โรงเรียนแพทย์ใน กรุงเทพมหานคร เท่านั้น



รูปที่ 6 แสดงการตรวจชิ้นเนื้อรก

3) การตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) มักทำตั้งแต่อายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ ข้อมูลที่ได้เป็นการตรวจทางระดับยีน เช่นเดียวกับการตรวจ

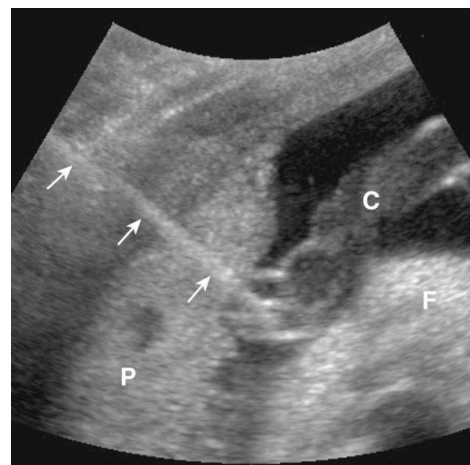
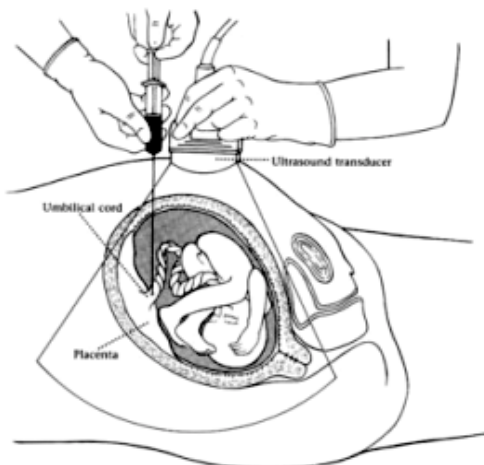
ชิ้นเนื้อรก ภาวะแทรกซ้อน เช่นการแท้งพบได้ประมาณ ร้อยละ 0.2-0.33⁹



รูปที่ 7 การตรวจน้ำคร่ำ

4) การเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) เป็นการตรวจเลือดจากทารกโดยตรงตรวจได้ทั้งระดับยีนและทางโลหิตวิทยาของทารก พบภาวะแทรกซ้อนได้ ร้อยละ

1-2.5⁹ ขึ้นกับความชำนาญของผู้ทำ ซึ่งจากการรวบรวมข้อมูลที่ได้ทำการเจาะเลือดทารกจากสายสะดือ จำนวน 212 รายที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า พบมีการแท้งบุตร 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.94¹⁰



รูปที่ 8 การเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) ; ลูกศรชี้ที่เข็มเจาะ ;

P=placenta, C=cord, F=fetus

กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรมโรงพยาบาลพระปกเกล้าได้ดำเนินการตามนโยบายดังกล่าวของกระทรวงสาธารณสุขมาตั้งแต่ปี พ.ศ.2541 ซึ่งในช่วงแรกของการดำเนินโครงการ ยังไม่สามารถเจาะเลือดจากสายสะดือทารกได้จึงต้องส่งต่อผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลชลบุรี จนกระทั่งมีนาคม 2545¹⁰ การดำเนินการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียในทารกก่อนคลอดของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ได้ใช้วิธีการเจาะเลือดจากสายสะดือ

ทารกในครรภ์เรื่อยมา เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถทำได้ปลอดภัย¹⁰ และมีค่าใช้จ่ายที่ต่ำกว่าการตรวจวินิจฉัยแบบอื่น

ข้อมูลของโรงพยาบาลพระปกเกล้าตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ.2545 จนถึง เดือน มกราคม พ.ศ. 2555¹¹ พบว่า มีคู่สมรสที่ทารกมีความเสี่ยงจะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงจำนวน 212 คู่ แยกเป็นชนิดของพาหะหรือชนิดโรคธาลัสซีเมียได้ ดังแสดงในตารางที่ 4

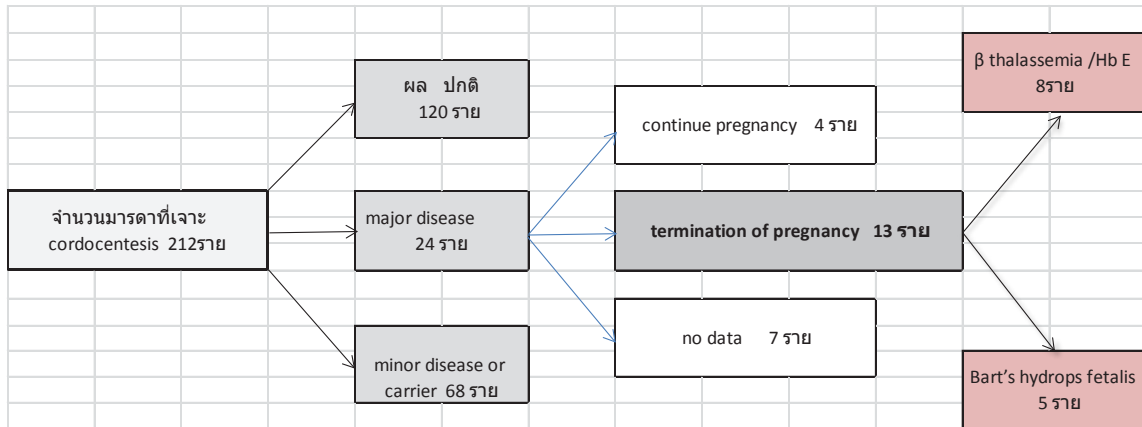
ตารางที่ 4 ตารางชนิดของฮีโมโกลบินที่ตรวจพบของคู่เสี่ยงโรคธาลัสซีเมีย¹¹

Hb typing	บิดา	มารดา	%	%ของมารดา
1.ไม่ทราบผล	100	98	46.70%	
2.α thal 1 trait	18	20	53.30%	28.07%
3.α thal 2 trait	5	8		
4.Hb H disease	2	2		
5.Hb H + Hb CS	0	2		
6.β thal trait	30	37		62.28%
7.β thal/Hb E	6	4		
8.Hb E disease	6	4		
9. Hb E trait	31	26		9.65%
10.normal	14	11		
รวมจำนวน	212	212	100%	100%

จากตารางที่ 4 มีจำนวนคู่เสี่ยงทั้งหมดที่ได้เจาะ cordocentesis จำนวน 212 ราย เมื่อพิจารณาถึงชนิดของความผิดปกติที่เป็นมูลเหตุให้ต้องดำเนินการ จะพบว่าไม่มีการบันทึกข้อมูลถึงร้อยละ 46.7 ซึ่งบ่งบอกถึงปัญหาในการจัดเก็บข้อมูลที่ดี เมื่อพิจารณาในคู่เสี่ยงที่มาเจาะ cordocentesis นั้นกลับพบว่าผล hemoglobin typing ของมารดาเป็นปกติ ถึงร้อยละ 9.65 ซึ่งเป็นสิ่งบ่งบอกถึงความผิดพลาดในการแปลผลทำให้มารดาตั้งครรภ์ต้องถูกเจาะ cordocentesis โดยไม่จำเป็นและเป็นการเพิ่มความเสี่ยงทั้งต่อ

มารดาและทารก¹¹ และเมื่อพิจารณารายละเอียดของความผิดพลาดในการแปลผลนั้นก็พบว่า เกิดจากการไม่สามารถวินิจฉัยความเป็นพาหะของ α - thalassemia ถึงร้อยละ 70¹¹ นอกจากนั้น เมื่อพิจารณาในแผนภูมิที่ 1 ที่แสดงผลการดำเนินงานหลังเจาะ cordocentesis พบว่า มารดาที่มีบุตรในครรภ์เป็น major disease กลับตัดสินใจตั้งครรภ์ต่อ 4 ราย ใน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.7 ซึ่งแม้ patient autonomy ไม่ใช่การตัดสินใจที่ยอมรับไม่ได้ แต่การให้ความรู้ ความเข้าใจที่ถูกต้องแก่คู่เสี่ยงเป็นสิ่งที่ควรเพิ่มความสนใจ

แผนภูมิที่ 1 แสดงผลการดำเนินงานหลังเจาะ cordocentesis ตั้งแต่ มี.ค.2545 –ม.ค. 2555 ¹¹



ปัญหาที่พบ รวมทั้งแนวทางแก้ไข สรุปได้ดังแสดงในตาราง

ปัญหา	แนวทางแก้ไข
1. การจัดเก็บข้อมูลแบบเดิมที่เป็นการจดบันทึกลงในสมุดที่นำมาซึ่งปัญหาคือความคลาดเคลื่อนของข้อมูลเนื่องจากความไม่เข้าใจและจากลายมือ ความชำรุด สูญหายของข้อมูล 2. ไม่สามารถตามสามีของหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นพาหะของโรคเลือดจางธาลัสซีเมียมาเจาะเลือดได้	1. จัดเก็บในคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมจัดเก็บเพื่อความถูกต้อง และความสะดวกในการเรียกดูข้อมูล และเก็บข้อมูลเพื่องานวิจัย 2.1 เพิ่มกระบวนการให้ความรู้ เรื่องโรคธาลัสซีเมีย โดยทำเป็นภาพยนตร์สั้น, VDO, โปสเตอร์ เพื่อให้คู่สมรสที่มีความเสี่ยงได้ตระหนักและเข้าใจโรค พยาธิสภาพของโรคและความเสี่ยงของทั้งมารดาและบุตร 2.2 เจาะเลือดทั้งสามีและภรรยาพร้อมกันในครั้งนี้แรกที่มาฝากครรภ์ โดยไม่ต้องรอผลของหญิงตั้งครรภ์ว่าจะผิดปกติหรือไม่ 2.3 บันทึกเบอร์โทรศัพท์ของสามี และเบอร์โทรศัพท์ของที่ทำงาน เพื่อการติดตามมาเจาะเลือด

ปัญหา	แนวทางแก้ไข
3. ความผิดพลาดที่อาจเกิดจากผลบวก ลบของการตรวจคัดกรอง	3. เพิ่มการใช้ค่า Red cell indices คือ MCV (mean corpuscular volume) ในการพิจารณาเพิ่มขึ้นจากค่า OF และ DCIP ในการวินิจฉัยกลุ่มเสี่ยง
4. ความผิดพลาดในการวินิจฉัย α - thalassemia 1 carrier	4.1 พิจารณาส่งตรวจ PCR (polymerase chain reaction) ของคู่สามี-ภรรยา α-thalassemia 1 carrier เพื่อตรวจวิเคราะห์ DNA 4.2 ติดต่อห้องปฏิบัติการที่สามารถรายงานผลได้รวดเร็วขึ้น ถูกต้อง และมีค่าใช้จ่ายที่ลดลง 4.3 พิจารณาจัดซื้อชุดทดสอบการเป็นคู่เสี่ยงธาลัสซีเมียของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้มีการคิดค้นและพัฒนาชุดทดสอบ DMSc α-thalassemia 1 สำหรับตรวจหาความผิดปกติของยีน α-thalassemia 1 ได้ครบทั้ง 2 ชนิด ที่พบในประเทศไทยทั่วทุกภาค คือ ชนิด Southeast Asia (SEA) และชนิดไทย ซึ่งชุดทดสอบดังกล่าวเป็นนวัตกรรมครั้งแรกของโลกที่มีการพัฒนาชุดทดสอบ สำหรับตรวจหาความผิดปกติทั้ง 2 ชนิด ดังกล่าวพร้อมกัน โดยอาศัยหลักการของการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอและการตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติของยีน (Relative Quantitative PCR) หรือชุดตรวจแบบ Immunochromatographic strip test (IC strip test) ที่สามารถตรวจ α-thalassemia 1 trait, homozygous α-thalassemia 2 และ Hb H disease ได้ถูกต้อง 100% ซึ่งทำให้ลดค่าใช้จ่ายจาก 1,200 บาท (PCR) เหลือ 120 บาทต่อราย เท่านั้น 4.4 ติดต่อหาแหล่งเงินทุนสนับสนุนในการดำเนินการในกลุ่มสมรสที่สงสัยว่าอาจจะเป็น α-thalassemia 1 carrier แต่มีปัญหาร้องค่า

ปัญหา	แนวทางแก้ไข
	ใช้จ่าย เช่นจากมูลนิธิโรงพยาบาลพระปกเกล้า เพื่อให้ได้เข้าถึงการตรวจวินิจฉัยด้วย PCR ก่อน เพื่อลดอัตราการเจาะ cordocentesis ที่ไม่จำเป็นลง เป็นต้น
5. ความผิดพลาดในการแปลผลฮีโมโกลบิน จาก hemoglobin analysis	5.1 ส่งเสริมการศึกษาของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ 5.2 หมั่นเช็ค – ตรวจสอบคุณภาพของเครื่อง HPLC อยู่เป็นระยะ กำหนดระบบควบคุมคุณภาพ(QC) ที่มีมาตรฐานเชื่อถือได้ 5.3 พัฒนาความรู้บุคลากรทุกระดับตั้งแต่ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพยาบาล แพทย์ โดยให้การ ศึกษา และจัดอบรมเป็นระยะๆ 5.4 ปรึกษาและทำงานร่วมกับแพทย์ทางโลหิตวิทยา ในการแปลผลฮีโมโกลบินของกลุ่มสมรส เพื่อลดความ ผิดพลาดจากการนำมารดาที่ไม่ใช่คู่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียมาตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด
6. ความผิดพลาดในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) รวมทั้งความล่าช้าในการวินิจฉัยเนื่องจากมีแพทย์ที่ทำการเจาะ cordocentesis เพียงคนเดียว	6.1 เพิ่มการฝึกฝน โดยจัดซื้อโมเดลสำหรับฝึกการเจาะ cordocentesis จากโรงเรียนแพทย์ เพื่อใช้ฝึกหัดและเพิ่มพูนทักษะในการเจาะเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ 6.2 ฝึกหัดแพทย์ และ แพทย์ใช้ทุนในการเจาะ cordocentesis โดยเริ่มฝึกฝนจากโมเดลที่จัดซื้อในข้อ6.1 6.3 จัดหาเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีคุณภาพ และ resolution ที่ดี เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ลดภาวะแทรกซ้อน และลดเวลาในการเจาะ cordocentesis

ปัญหา

แนวทางแก้ไข

6.4 ส่งแพทย์ฝึกอบรมต่อยอดอนุสาขาเวชศาสตร์มารดาและทารก ซึ่งทางกลุ่มงานสูติหรือเวชกรรมได้โควต้า แพทย์ 2 คน อยู่ในระหว่างการฝึกอบรม มีกำหนดจะจบการฝึกอบรมในปี 2556 ซึ่งในช่วงเวลานั้นคงจะมีแพทย์ในจำนวนที่มากพอสำหรับงานบริการ

6.5 เปลี่ยนวันที่ทำการเจาะ cordocentesis ไปในช่วงเวลาบ่ายของวันอังคาร จากที่ปัจจุบันจะเจาะในเวลาที่พักแพทย์ออกตรวจคลินิกฝากครรภ์ในตอนเช้า ทั้งนี้เพื่อลดภาระความรีบเร่งในการเจาะ cordocentesis แต่จะต้องมีการติดต่อประสานงานกับทางห้องปฏิบัติการด้วย

6.6 ในมารดาตั้งครรภ์อายุมากกว่า 35 ปี และเป็นคู่เสี่ยงโรคธาลัสซีเมีย อาจพิจารณาเจาะน้ำคร่ำตอนอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ เพื่อ chromosome study และค้นหา gene defect สำหรับวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียร่วมด้วย ซึ่งเป็นการเจาะเพียงครั้งเดียวแล้วได้ข้อมูลที่ต้องการทั้งสองอย่าง ซึ่งข้อดีก็คือเป็นการลดความเสี่ยงจากการต้องตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด 2 อย่างคือ เจาะน้ำคร่ำตรวจตอนอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ และนัดมาเจาะ cordocentesis ตอนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือ จะเป็นการนัดมาตอนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ และเจาะตรวจทั้งน้ำคร่ำและ cordocentesis ซึ่งล้วนแล้วแต่เพิ่มความเสี่ยงต่อมารดาและทารกในครรภ์ การเจาะน้ำคร่ำเพียงครั้งเดียวและส่งตรวจทั้งสองอย่างน่าจะเป็นการลดความเสี่ยงลง ปัญหาคือเรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจ (ประมาณ 12,000 บาท) และต้องส่งน้ำคร่ำตรวจที่กรุงเทพฯ (โรงพยาบาลศิริราช) ซึ่งที่ผ่านมามีการเจาะส่งตรวจเพียง 1 รายเท่านั้น (พ.ศ. 2554)

ปัญหา	แนวทางแก้ไข
7. ปัญหา genetic counseling เรื่องโรคธาลัสซีเมีย - คู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงไม่มีความรู้เพียงพอ - พยาบาลที่ให้คำปรึกษามีน้อย และมีการงานประจำล้นมือ - ค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยทารกก่อนคลอด	7.1 ฝึกอบรมพยาบาลให้มีความรู้ในการให้คำปรึกษา เรื่อง โรคธาลัสซีเมีย รวมทั้งการดำเนินงานในโรงพยาบาลอื่นๆ เช่นในโรงเรียนแพทย์ 7.2 เพิ่มจำนวนพยาบาลสำหรับให้ข้อมูล รวมทั้ง genetic counseling แยกออกจากพยาบาลที่ทำงานประจำ ทั้งนี้อาจขอความร่วมมือจากฝ่ายสุขภาพของโรงพยาบาล หรือขอความอนุเคราะห์อาจารย์พยาบาลที่มีการสอนนักศึกษาพยาบาลอยู่เป็นประจำเกือบทั้งปี ให้ร่วมเป็นทีมให้คำปรึกษาแก่ คู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงโรคธาลัสซีเมีย 7.3 ติดต่อหน่วยงาน เช่น กองทุน หรือมูลนิธิสำหรับคู่เสี่ยงโรคธาลัสซีเมีย ที่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด เพื่อให้ทุกคู่สมรสสามารถเข้าถึงบริการในส่วนนี้ได้
8. ข้อคิดเรื่อง termination of pregnancy ในมารดาที่ได้ตรวจวินิจฉัยแล้วว่าทารกในครรภ์เป็นโรค	8. ต้องให้ข้อมูลที่ถูกต้อง และเพียงพอแก่คู่สมรสที่มีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียให้มีส่วนร่วมตัดสินใจว่าจะสิ้นสุดการตั้งครรภ์หรือไม่ บ่อยครั้งที่คู่สมรสไม่เข้าใจโรคดีพอ จะขอตั้งครรภ์ต่อ เช่นในรายบุตรเป็น Hb Bart's hydrops fetalis แต่ทางมารดาและสามีจะขอตั้งครรภ์ต่อไป ซึ่งเรื่องดังกล่าวไม่เป็นผลดีต่อทุกฝ่าย ซึ่งการให้ข้อมูลในทุกๆ ด้านของโรคธาลัสซีเมียโดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงของมารดาที่มีโอกาสเกิดครรภ์เป็นพิษได้เป็นสิ่งที่จะต้องคำนึงถึง

ข้อจำกัดของการตรวจชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน

1. การแปลผลฮีโมโกลบินต้องแปลผลร่วมกับการตรวจคัดกรอง ค่าดัชนีเม็ดเลือดแดงประวัติผู้ป่วยและครอบครัว

2. Hb typing ไม่สามารถยืนยันการเป็นพาหะชนิด alpha thalassemia ได้ แต่การแปลผลร่วมกับการตรวจคัดกรองจะทำให้วินิจฉัยได้ว่าน่าจะเป็น พาหะของ α thalassemia - 1 โดยค่า MCV และ MCH จะลดลง

3. การแปลผลในเลือดทารกในครรภ์ทารกแรกเกิด เด็ก หรือผู้ใหญ่ ใช้หลักการที่ต่างกันเช่น การแยก β thalassemia / Hb E disease ออกจาก E homozygous ของเลือดทารกในครรภ์อาจแยกจากกันได้ยาก จำเป็นต้องมีผล Hb typing ของพ่อและแม่ร่วมด้วยเสมอ

4. ตัวอย่างที่ส่งตรวจต้องใหม่และส่งตรวจเร็วที่สุด ระวังการปนเปื้อนเลือดแม่ และประวัติการรับเลือดมาก่อน

ในการประชุมสัมมนาวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติครั้งที่ 17 (กันยายน 2554) ได้กำหนดแนวทางพัฒนาการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย โดยแบ่งเป็น 3 ระดับคือ

ระดับที่ 1

ผลการตรวจกรองต้องมีความไวสูง อาจมีผลบวกลวงบ้างแต่ไม่ควรมีผลลบลวง ไม่ควรใช้ OF แล้ว

ระดับที่ 2

การตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน ผู้ปฏิบัติงานต้องเป็นผู้แปลผลการวิเคราะห์

ระดับที่ 3

กรณีที่ผลการตรวจ Hb typing ไม่สามารถ

แปลผลได้ ให้ตรวจวิเคราะห์ระดับ DNA

บทสรุป

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา การดำเนินงานตามโครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระปกเกล้า พบคู่เสี่ยงที่ได้รับ การเจาะ cordocentesis 212 ราย ผลการเจาะพบเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรง 24 ราย ในจำนวนนี้มี 13 รายที่ตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ โดยแยกเป็น Hb Bart's hydrops fetalis 5 ราย และ β - thalassemia / Hb E disease 8 ราย ในอนาคต การดำเนินการตามโครงการนี้คงยังต้องทำต่อไป โดยควรมุ่งเน้นที่ การลดความผิดพลาดในการคัดกรองและการแปลผล hemoglobin analysis เพื่อลดการเจาะ cordocentesis ที่ไม่จำเป็นลง รวมทั้งการให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่คู่เสี่ยง ควบคู่กับการพัฒนาการจัดเก็บข้อมูลที่เป็นระบบเพื่อจะสามารถวิเคราะห์ได้ในภายภาคหน้า

การพัฒนาที่ผ่านมาและที่จะดำเนินต่อไป

1. ความรู้ ความเข้าใจ และการปฏิบัติตนของหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรส มีการพัฒนาขึ้นมาก การยอมรับของสังคมโดยรวมเพิ่มสูงขึ้น

2. จำนวนคู่สมรสของหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ยอมรับการตรวจคัดกรองพาหะมีแนวโน้มลดลง

3. การปฏิบัติงานของบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขได้ดำเนินนโยบายในเชิงป้องกันมากขึ้น มีการปฏิบัติงานในเชิงรุก การส่งต่อและการทำงานเป็นทีม

4. มีการพัฒนาความรู้ ความสามารถของระบบการให้คำแนะนำปรึกษา และวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอด ทั้งที่โรงพยาบาลท้องถิ่น โรงพยาบาลจังหวัด และระหว่างโรงพยาบาลศูนย์

5. มีการพัฒนาของห้องปฏิบัติการทางด้านสารพันธุกรรม (deoxyribonucleic acid, DNA) ทำให้การวินิจฉัยที่ไม่สามารถหาความผิดปกติได้ ลดน้อยลง หรืออาจเป็นชุดตรวจสำเร็จรูปสำหรับการตรวจหาพาหะของ α thalassemia 1 เพื่อลดค่าใช้จ่ายของการตรวจลง

6. พัฒนาการจัดเก็บข้อมูลที่เป็นระบบเพื่อจะสามารถรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลได้ถูกต้องมากขึ้น

ข้อจำกัดที่ต้องการการพัฒนา

1. การตรวจชนิดของฮีโมโกลบินที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า ยังแปลผลได้ไม่ถูกต้องทุกราย

2. ประมาณครึ่งหนึ่งของหญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ช้า

3. ส่วนหนึ่งของหญิงตั้งครรภ์ที่เสี่ยงและควรได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดยังไม่ยอมรับการตรวจ

4. หลังสิ้นสุดการตั้งครรภ์ทารกที่เป็นโรคส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัย

บรรณานุกรม

- 1) แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย พ.ศ. 2549 (Clinical practice guidelines for diagnosis and management of thalassemia syndromes) แก้ไขครั้งที่ 2/7 ก.ย.2548 โดย คณะทำงาน มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย.
- 2) Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. - Ratanasiri T - J Med Assoc Thai - 01-

MAY-2009; 92(5): 594-9.

- 3) ปราณี (วินิจจะกุล) ฟูเจริญ, รุ่งรัตน์ ศรีพาณิชย์, สุทัศน์ ฟูเจริญ : การตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินผิดปกติในทารกก่อนคลอด. ใน รศ.พญ.ทัศนีย์ เลื่อนาค, ศ.นพ.สุทัศน์ ฟูเจริญ, ดร.ปราณี ฟูเจริญ และคณะ,บรรณาธิการ. THALASSEMIA : From molecular Biology to Clinical Medicine ประกอบการอบรมเพื่อจัดระบบป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติอย่างมีคุณภาพตามนโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า : โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์แห่งประเทศไทย, 2544 : 179-91.
- 4) Expert Committee. Current situation and strategic plan for prevention and control of blood disease in Thailand . Academic reports. Ministry of Public Health 1989 – 1990 : 5 – 43.
- 5) กิตติ ต่อจรัส. Thalassemia Syndromes. ใน วิชัย ประยูรวิวัฒน์, แสงสุรีย์ จูหา, ถนอมศรี ศรีชัยกุล. บรรณาธิการ. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัย และการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย, กรุงเทพฯ ฯ : นำอักษรการพิมพ์, 2550 : 255-75.
- 6) Ghosh A , et al . Evaluation of a prenatal screening for beta thalassemia carriers in a Chinese population based on the mean corpuscular volume (MCV).Prenatal Diagnosis 1985; 5: 59-65.
- 7) Rogers M. et al. Screening criteria for beta thalassemia trail in pregnant women. J Clin Pathol 1995 ; 48 : 1054 – 6.
- 8) กิตติ ต่อจรัส และ วรวรรณ ตันไพจิตร การ

ตรวจกรองและการวินิจฉัยผู้ที่เป็นพาหะ ใน : จินตนา ศิรินาวิน , วันชัย วนะชีวันาวิน, วรวรรณ ตันไพจิตร และชนินทร์ ลีมวงศ์ บรรณาธิการ. ธารัสซีเมีย . กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2544: 130-7.

- 9) Cunningham FG, Levono KJ , Bloom SL, Hauth JC , Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. McGraw Hill. 2010:299-302.
- 10) ปัญญา สนั่นพานิชกุล. การเจาะเลือดจากสายสะดือทารก 68 รายแรก ของโรงพยาบาลพระปกเกล้า.วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า. 2547; 21 (2):79-85.
- 11) ปัญญา สนั่นพานิชกุล. วิเคราะห์ผลงาน 10 ปี โครงการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลพระปกเกล้า.วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า. 2554; 28 (4):214-22.