

การตรวจคัดกรองเพื่อกำหนดชนิดของพาหะธาลัสซีเมียและหาความเสี่ยง ในหญิงตั้งครรภ์ ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ศาสตรศิลป์ อัมเมกมล พ.บ.*

พิเศก ทองสวัสดิวงศ์ พ.บ.*

สำราญ ไตรคิลานันท์ พ.บ.*

บทคัดย่อ: วัตถุประสงค์ เพื่อหาอัตราการตรวจคัดกรองเป็นบวกของโรคธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรส โดยวิธี Thal Screen Test (osmotic fragility test, OF) อัตราคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่ โอกาสและชนิดที่คู่สมรสจะให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเฉพาะ hemoglobin Bart's hydrop fetalis และ β -thalassemia homozygous นำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับหาวิธีการคัดกรองและตรวจยืนยันที่เหมาะสมและมีความเป็นไปได้ในการนำไปปฏิบัติจริง รูปแบบการวิจัย prospective descriptive study วิธีการศึกษา ทำการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกทุกรายที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ถึงธันวาคม 2542 จำนวน 2,019 ราย โดยวิธี Thal Screen Test ตามสามีของหญิงตั้งครรภ์ที่ให้ผลบวกมาตรวจคัดกรองโดยวิธีเดียวกัน คู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่จะถูกส่งเลือดตรวจเพื่อยืนยันชนิดของพาหะด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) และหาสัดส่วนของ hemoglobin A₂ โดยวิธี microcolumn DEAE Sephadex A50 chromatography จากนั้นนำผลที่ได้มาวิเคราะห์หาคู่สมรสที่ทารกในครรภ์มีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ผลการศึกษา พบหญิงตั้งครรภ์ร้อยละ 18.5 (373/2,019 ราย) ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก สามีของหญิงตั้งครรภ์ที่ผลตรวจคัดกรองเป็นบวกมาตรวจ ร้อยละ 64.6 (241/373 ราย) พบมีคู่สมรส 50 คู่ ที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่ คิดเป็นร้อยละ 20.7 (50/241 คู่) ทั้ง 50 คู่ได้ส่งตรวจหาชนิดของพาหะ α -thal trait (ด้วยวิธี PCR) พาหะ β -thal trait และ Hb E (ด้วยวิธีหาสัดส่วนของ hemoglobin A₂ โดยวิธี microcolumn DEAE Sephadex A50 chromatography) พบ คู่สมรส 5 คู่เป็นคู่เสี่ยงที่ทารกในครรภ์มีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรง คิดเป็นร้อยละ 10.0 ของคู่สมรสที่ให้ผลคัดกรองบวกทั้งคู่ (5/50 คู่) หรือร้อยละ 0.25 ของหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด (5/2,019 ราย โดยที่สามีที่มาตรวจคัดกรองร้อยละ 64.6) โดย 2 คู่ มีความเสี่ยงต่อ hemoglobin Bart's hydrop fetalis และ 3 คู่ มีความเสี่ยงต่อ β -thalassemia/HbE disease ในรายงานนี้ไม่พบคู่สมรสที่ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อ β -thalassemia homozygous สรุป โอกาสที่คู่สมรสจะให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเฉพาะ hemoglobin Bart's hydrop fetalis และ β -thalassemia homozygous ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีน้อย 2 รายต่อหญิงตั้งครรภ์ 2,019 ราย (ร้อยละ 0.1 โดยที่สามีที่มาตรวจคัดกรอง ร้อยละ 64.6) ผู้วิจัยได้เสนอวิธีการตรวจคัดกรองที่ประหยัดและมีความเป็นไปได้ในการนำไปปฏิบัติในโรงพยาบาลทั่วไป

Abstract: Severe Thalassemia Syndrome Screening in Pregnant Women at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Sartsin Imernkamol, M.D., Pisek Tongsatwong, M.D., Sumrarn Taitilanun, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 1999;23:143-55.

Objectives. To study the percentage of positive thalassemia screening test in pregnant woman and husband and to find out the couple at risk of having severe thalassemia syndrome fetus (especially β -thalassemia homozygous and α -thalassemia homozygous). **Design.** Prospective descriptive study **Setting.** Department of Obstetrics and Gynecology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital **Methods.** Two thousands and nineteen pregnant women who came to antenatal clinic at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital during July 1999 to December 1999 were screened for thalassemic carriers by using the Thal Screen Test (osmotic fragility test, OF) as screening test and polymerase chain reaction (PCR), HbA₂ level for diagnostic test for couples whom the result of screening were positive to find out the couple at risk of having severe thalassemia syndrome fetus. **Results.** The positive screening test of thalassemia in pregnant women was 18.5% (373/2,019 cases). Among these 373 women 241 (64.6%) husband turned up for blood examined and 50 of 241 (20.7%) had positive screening test. Only 5 couples (5/50 couples, 10.0%) were found to be risk of having severe thalassemia syndrome fetus, two couples having risk of α -thalassemia homozygous, three couples of β -thal/Hb E. In this study we did not found any couple having risk of β -thalassemia homozygous. **Conclusion.** The prevalence of the couple at risk of having severe thalassemia syndrome fetus (especially β -thalassemia homozygous and α -thalassemia homozygous) at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital was only 2:2,019 of pregnant women (0.1%), whose 64.6% of husbands were screened. We suggested an effective clinical practice guideline in thalassemia screening that would be practically used in general hospitals.

โรคธาลัสซีเมียนับเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบมากที่สุดของประเทศไทย ประชากรไทยมีพันธุกรรมและฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นพาหะของโรคสูงถึงร้อยละ 30-40 และร้อยละ 1 คือประมาณ 600,000 คน ป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมียที่รุนแรง⁽¹⁾ ซึ่งได้แก่

1. Hemoglobin Bart's hydrop fetalis (Hb Bart's hydrop fetalis) ทารกจะตายในครรภ์หรือระยะแรกคลอดทุกราย

2. Homozygous β -thalassemia มีอาการรุนแรงตั้งแต่อายุ 3 เดือน ต้องให้เลือดและยาขับเหล็กเป็นประจำ

อายุเฉลี่ย 10 ปี

3. β -thalassemia/hemoglobin E (β -thal/Hb E) อายุเฉลี่ย 30 ปี เป็นโรคที่มีทั้งรุนแรงมากคล้าย homozygous β -thalassemia รุนแรงปานกลางและไม่รุนแรง (คล้าย hemoglobin H disease อายุเฉลี่ย 60 ปี) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดใด ๆ ที่บอกชนิดความรุนแรงของทารกได้

ในแต่ละปีจะมีคู่สมรสให้กำเนิดบุตรที่เป็นผู้ป่วย homozygous β -thalassemia ประมาณ 750 ราย β -thal/Hb E ประมาณ 3,900 ราย และ homozygous α -thalassemia

ประมาณ 1,500 ราย⁽²⁾

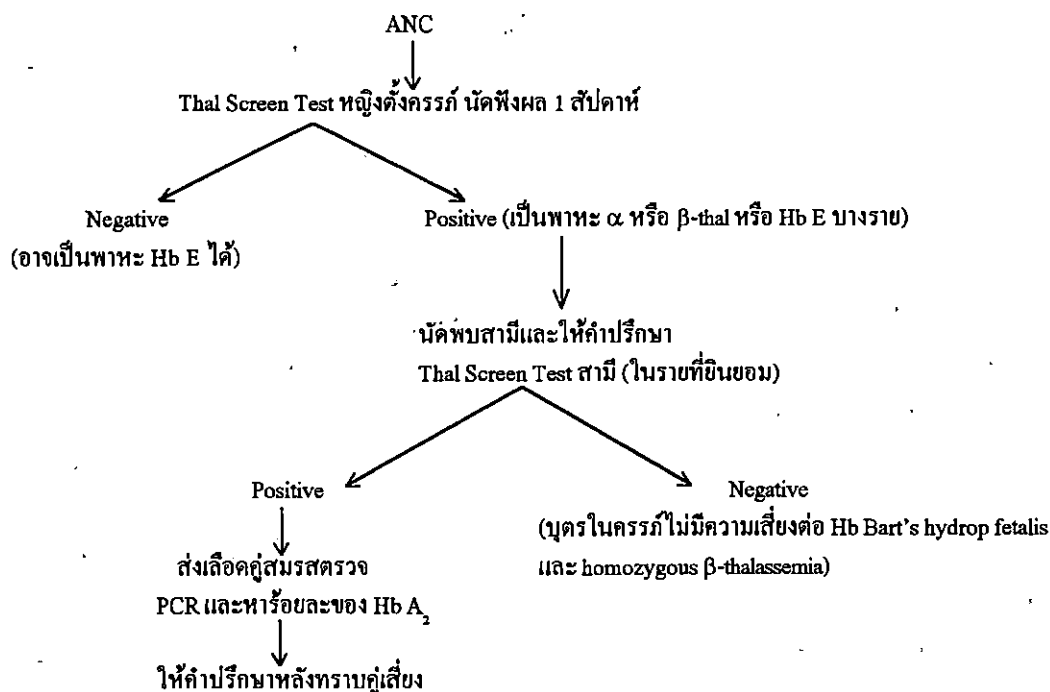
กรมอนามัยได้มีนโยบายที่จะลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคธาลัสซีเมียลงร้อยละ 10 (โดยเฉพาะ thalassemia major) ตามแผนพัฒนาสาธารณสุข ในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 8 (พ.ศ. 2540-2544) โดยมีนโยบายให้ตรวจคัดกรองและค้นหาความเสี่ยงในหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ ส่งตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis) และพิจารณาทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงในกรณีที่ทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง⁽³⁾

การตรวจคัดกรองที่ต้องการครอบคลุมโรครุนแรงทั้ง 3 ชนิดดังกล่าวข้างต้นจะประสบปัญหาเรื่องข้อด้อยของผู้คัดกรองมีจำนวนร้อยละสูงเนื่องจากความสูงของ hemoglobin E สูงถึงร้อยละ 13-50⁽⁴⁾ ทำให้เกิดความสับสนเลือกที่ตามมาในขั้นตอนต่าง ๆ เพื่อให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เป็นโรค β -thal/Hb E และยังนำไปสู่ความยุ่งยากในการให้คำปรึกษาแก่คู่สมรสและแพทย์ผู้ให้คำปรึกษา เพราะยังไม่มีวิธีการตรวจทารกในครรภ์ใด ๆ สามารถ

บอกความรุนแรงของโรคนี้ได้^(5,6)

ทารกที่เป็นโรค Hb Bart's hydrop fetalis แม้จะตายในครรภ์แต่การวินิจฉัยได้แต่แรกและทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อชีวิตมารดาคือภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia-eclampsia)⁽⁷⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจยืนยันหลังการตรวจคัดกรองต้องใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งต้องอาศัยทั้งเครื่องมือ ความชำนาญและค่าใช้จ่ายสูงซึ่งหากร้อยละของการตรวจพบต่ำมากจะไม่คุ้มกับการลงทุน.

คณะผู้วิจัยต้องการศึกษาหาอัตราการตรวจคัดกรองเป็นบวกของโรคธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์และคู่สมรส โดยวิธี Thal Screen Test (osmotic fragility test, OF) ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการคัดกรองพาหะ α -thal 1 และ β -thal trait ได้ ร้อยละ 100 (แต่คัดกรอง Hb E trait ได้เพียงร้อยละ 58)⁽⁸⁾ อัตราคู่สมรสที่ให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่ โอกาสและชนิดที่คู่สมรสจะให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง Hb Bart's



แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง

hydrop fetalis และ homozygous β -thalassemia เพื่อนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับวิธีการคัดกรองและตรวจยืนยันที่เหมาะสมและมีความเป็นไปได้ในการนำไปปฏิบัติจริงสำหรับโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และอาจนำไปประยุกต์ใช้กับจังหวัดใกล้เคียงซึ่งมีความชุกของพาหะธาลัสซีเมียคล้ายคลึงกัน

ผู้ป่วยและวิธีการ

ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ถึงธันวาคม 2542 หญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ครั้งแรกในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จำนวน 2,019 ราย (โดยไม่คำนึงถึงอายุครรภ์) จะได้รับการเจาะเลือดตรวจคัดกรองโดยวิธี Thal Screen Test ในรายที่ให้ผลบวกจะนัดหญิงนั้นพร้อมสามีมาพบเพื่อให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียและเจาะเลือดสามี (ในรายที่ยินยอม) เพื่อตรวจคัดกรองโดยวิธี Thal Screen Test ถ้าได้ผลบวกเช่นเดียวกับภรรยาจะนัดทั้งคู่สมรสมาเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจหาชนิดของพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิด α -thal 1 โดยวิธี PCR และพาหะของ β -thal และ Hb E โดยการหาสัดส่วนของ Hb A₂ ด้วยวิธี microcolumn DEAE Sephadex A 50 chromatography ทั้งนี้โดยส่งตรวจที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (แผนภูมิที่ 1)

คู่สมรสที่ทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrop fetalis, homozygous β -thalassemia, β -thal/Hb E จะได้รับคำปรึกษาทางพันธุกรรม และพิจารณาส่งต่อเพื่อรับการวินิจฉัยทารกในครรภ์หรือติดตามให้การดูแลทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด

วิธีตรวจและการแปลผล

1. การตรวจคัดกรอง

ใช้ Thal Screen Test (osmotic fragility test, OF) อ่านผลใน 5 นาที ถึง 3 ชั่วโมง

ค่าปกติ (ผลลบ) จะเห็นน้ำยานเป็นสีแดงใสเหมือน

น้ำกลั่น

ค่าผิดปกติ (ผลบวก) น้ำยาจะขุ่น จะเสี่ยงต่อการเป็นพาหะ α -thal 1 หรือ β -thal trait (sensitivity 100%) หรือพาหะ Hb E (sensitivity 58%)

2. การตรวจยืนยัน

1. Hemoglobin A₂ test โดยวิธี microcolumn DEAE Sephadex A50 chromatography การแปลผลค่า Hb A₂^(6,18) ค่า Hb A₂ ร้อยละ 2-4 = ปกติ 4.1-9 = β -thal trait 10-35 = Hb E trait 36-79 = β -thal/Hb E และ > 80 = Hb E homozygous (แปลผลรวมกับ PCR เพื่อหาว่ามีพาหะชนิด α -thal 1 ร่วมด้วยหรือไม่)

2. การวิเคราะห์ DNA โดยวิธี PCR

การวิเคราะห์ DNA ทำโดยใช้ primer α -thal 1 ชนิด South East Asian (SEA type) คนปกติมี PCR product เป็น 314 base pair อย่างเดียว ผู้ที่เป็นพาหะของ α -thal 1 จะพบ PCR product เป็น 314 และ 188 base pair

3. เกณฑ์การระบุชนิดพาหะ โรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ

การแปลผล	Thal Screen Test	Hb A ₂ (%)	PCR
ปกติหรืออาจเป็นพาหะ Hb E	-		
ปกติหรือพาหะ α -thal 2 หรือ iron deficiency	+	<4	-
α -thal 1 trait (heterozygous)	+	<4	+
α -thal 1 trait with Hb E*	+	>9	+
β -thal trait (heterozygous)	+	4.1-9	-
β -thal/Hb E	+	36-79	-
Hb E trait (heterozygous)	+	10-35	-
Hb E homozygous	+	>80	-

*ไม่ได้แยก α -thal 1 trait with Hb E trait และ α -thal 1 trait with Hb E homozygous

ผลการศึกษา

หญิงตั้งครรภ์จำนวน 2,019 ราย ให้ผลตรวจคัดกรองโดยวิธี Thal Screen Test เป็นบวก 373 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.5 ภายหลังให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมียแก่คู่สมรสที่ภรรยาให้ผลการตรวจคัดกรองให้ผลบวก มีสามีที่ยินยอมให้เจาะเลือดตรวจคัดกรองโดยวิธี Thal Screen Test จำนวน 241 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.6 ผลการตรวจคัดกรองในสามี 241 รายให้ผล Thal Screen Test เป็นบวก 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.7 (ตารางที่ 1)

เมื่อนักคู่สมรสที่มีผลการตรวจคัดกรองให้ผลบวกทั้งคู่มาเจาะเลือดเพื่อตรวจหาชนิดของพาหะโรคธาลัสซีเมีย โดยวิธี PCR และหาสัดส่วนของ hemoglobin A₂

ในหญิงตั้งครรภ์พบพาหะ α -thal 1 trait, α -thal 1/Hb E, Hb E, β -thal trait, β -thal/Hb E, HbE trait และ Hb E homozygous เท่ากับร้อยละ 8, 6, 4, 2, 40 และ 32 (เมื่อคิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) หรือเท่ากับร้อยละ 1.5,

1.1, 0.7, 0.4, 7.4 และ 5.9 ตามลำดับ (เมื่อหาโอกาสที่จะพบใน 373 รายแล้วเทียบหาร้อยละต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมด) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์โดยวิธี Thal Screen Test

Thal Screen Test	จำนวน (ร้อยละ)
ผลการตรวจหญิงตั้งครรภ์ (n=2,019)	
ผลบวก	373 (18.5)
ผลลบ	1,646 (81.5)
สามีของหญิงที่ให้ผลบวก (n=373)	
ยินยอมตรวจ	241 (64.6)
ไม่ยินยอม	132 (35.4)
ผลการตรวจของสามีที่ยินยอม (n=241)	
ผลบวก	50 (20.7)
ผลลบ	191 (79.3)

ตารางที่ 2 แสดงชนิด hemoglobin ของภรรยาในคู่สมรส 50 คู่ ที่ให้ผลคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่

ชนิดของ hemoglobin ในหญิงที่ OF ให้ผลบวก	จำนวนภรรยา ที่ OF บวก พร้อมสามี (ร้อยละ*)	โอกาสที่จะพบในภรรยา 373 ราย ที่ OF บวก (ร้อยละ†)
ปกติ/ α -thal 2/iron deficiency	4 (8.0)	29.8 (1.5)
α -thal 1 heterozygous	4 (8.0)	29.8 (1.5)
α -thal 1/Hb E	3 (6.0)	22.4 (1.1)
β -thal heterozygous	2 (4.0)	14.9 (0.7)
β -thal/Hb E	1 (2.0)	7.5 (0.4)
HbE heterozygous	20 (40.0)	149.2 (7.4)
HbE homozygous	16 (32.0)	119.4 (5.9)
รวม	50 (100.0)	373 (18.5)
หญิงที่ OF ให้ผลลบ	-	1,646 ราย (81.5)
รวมหญิงทั้งหมด	-	2,019 ราย (100.0)

* คิดต่อคู่คัดกรองที่ OF บวกทั้งคู่ (n=50)

† คิดต่อหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด (n=2,019)

ตารางที่ 3 แสดงชนิด hemoglobin ของสามีในกลุ่มสมรส 50 คู่ ที่ให้ผลคัดกรองเป็นบวกทั้งคู่

ชนิดของ hemoglobin ในสามีที่ OF ให้ผลบวก	จำนวนสามี ที่ OF บวก พร้อมภรรยา (ร้อยละ*)	ร้อยละของสามีที่ OF บวก †
ปกติ/ α -thal 2/iron deficiency	8 (16.0)	3.3
α -thal 1 heterozygous	3 (6.0)	1.2
α -thal 1/Hb E	7 (14.0)	2.9
β -thal heterozygous	0	0
β -thal/Hb E	1 (2.0)	0.4
Hb E heterozygous	21 (42.0)	8.7
Hb E homozygous	10 (20.0)	4.1
รวม	50 (100.0)	20.7
สามีที่ OF ให้ผลลบ	191	79.2
รวมสามีทั้งหมด	241	100.0

* คัดต่อคู่คัดกรองที่ OF บวกทั้งคู่ (n=50)

† คัดต่อสามีที่มาคัดกรอง (n=241)

สามีพบพาหะ α -thal 1 trait, α -thal 1/Hb E, β -thal trait, β -thal/Hb E, HbE trait และ HbE homozygous เท่ากับร้อยละ 6, 14, 0, 2, 42 และ 20 (เมื่อคัดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) หรือเท่ากับร้อยละ 1.2, 2.9, 0, 0.4, 8.7 และ 4.1 ตามลำดับ (เมื่อคัดต่อสามีที่มาตรวจทั้งหมด

241 ราย) (ตารางที่ 3)

รวมพาหะของ α -thal 1 ทั้งหมด (α -thal 1 และ α -thal 1/Hb E) ในหญิงตั้งครรภ์และสามีเท่ากับร้อยละ 14 และ 20 (เมื่อคัดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) หรือเท่ากับ 2.6 และ 4.2 (เมื่อคัดต่อหญิงตั้งครรภ์และสามีทั้งหมด)

ตารางที่ 4 แสดงชนิด จำนวน และร้อยละของโรคที่ทารกมีโอกาสเป็นในกลุ่มเสี่ยง

ชนิดของโรคที่ทารกมีโอกาสจะเป็นในกลุ่มเสี่ยง	จำนวนคู่เสี่ยง (ร้อยละ*)	ร้อยละของกลุ่มเสี่ยง †
Hb Bart's hydrop fetalis	2 (4.0)	0.1
β -thal/Hb E	3 (6.0)	0.15
Homozygous β -thal	0 (0)	0
รวม	5 (10.0)	0.25

* คัดต่อคู่คัดกรองที่ OF บวกทั้งคู่ (n=50)

† คัดต่อหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด (n=2,019)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบการตรวจคัดกรอง ตรวจยืนยัน ชนิด ความชุก ของพาหะ และจำนวนคู่เสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จากภูมิภาคต่างๆ ของประเทศไทยและรายงานนี้

จังหวัด	อุดรธานี ^(๙) ม.ค. 38-ธ.ค. 39	ขอนแก่น ⁽¹¹⁾ ม.ค. 39-ก.ค. 39	กรุงเทพฯ ⁽¹⁰⁾ (รามาริบัติ) ก.ย. 39-พ.ค.40	กาญจนบุรี ⁽¹³⁾	สงขลา ⁽¹⁴⁾ (รัตภูมิ) ก.ย. 39-พ.ค.42
หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจคัดกรอง, ราย	6,290	295	4,948	1,745	1,009
วิธีการคัดกรอง	MCV	MCV DCIP	MCV	OF, DCIP	OF, DCIP
หญิงตั้งครรภ์ผลคัดกรองบวก, ร้อยละ	45.4	52.5	42.7	19.0	26.2
สามีมาตรวจ, ร้อยละ	60.3	80.0	76.8	67.0	70.5
สามีผลคัดกรองบวก, ร้อยละ	-	-	-	30.0	17.2
วิธีการตรวจยืนยัน	Hb typing	PCR Hb typing	Hb typing	Hb typing	PCR Hb typing
จำนวนคู่เสี่ยง (ร้อยละของหญิงตั้งครรภ์)	83 (1.32)	1 (0.34)	35 (0.71)	5 (0.29)	5 (0.49)
α thal 1 trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	-	18.0†	12.3*§		12.5† (7.7)‡
β - thal trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	3.1†	1.4†	4.1§	4.2† (5.3)†	10.2‡ (7.8)‡
Hb E trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	34.8†	61.2‡	43.2§	59.6† (27.8)†	45.8‡ (53.8)‡
Hb E homozygous, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	5.4†	10.8‡	6.9§	8.0† (6.1)†	1.5‡ (0)‡
β - thal/Hb E, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	0.9†	-	0.3§	0.3†	1.1‡

*suspected α thal 1: normal A_2A , MCV < 80 fl and RDW (red cell distribution width) > 14%

† คิดต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมด (หรือสามีที่ตรวจทั้งหมด)

‡ คิดต่อคู่สมรสที่มีผลคัดกรองบวกทั้งคู่

§ คิดจาก 93% ของหญิงที่มีผลคัดกรองบวก

ตารางที่ 5 (ต่อ) เปรียบเทียบการตรวจคัดกรอง ตรวจยืนยัน ชนิด ความชุก ของพาหะ และจำนวนคู่เสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จากภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทยและรายงานนี้

จังหวัด	สงขลา ⁽¹²⁾	เชียงใหม่ ⁽¹⁵⁾ ม.ค. 39-เม.ย. 40	เชียงใหม่ ⁽⁶⁾ ก.ย. 37-ก.ย.41	เชียงใหม่/ยโสธร ⁽¹⁶⁾ ก.ค.-ธ.ค.38 พ.ค.-ธ.ค. 39		นครราชสีมา ก.ค. 42-ธ.ค.42	
				เชียงใหม่	ยโสธร		
หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจคัดกรอง, ราย	3,211	4,103	16,190	500	307	2,019	
วิธีการคัดกรอง	OF, DCIP	OF, HbE test	OF, HbE test	OF	OF	OF	
หญิงตั้งครรภ์ผลคัดกรองบวก, ร้อยละ	23.0	28.8	29.0	-	-	18.5	
สามีมาตรวจ, ร้อยละ	79.8	82.5	64.0	-	-	64.6	
สามีผลคัดกรองบวก, ร้อยละ	-	-	-	-	-	20.7	
วิธีการตรวจยืนยัน	PCR Hb typing	PCR % Hb A ₂	PCR % Hb A ₂	PCR % Hb A ₂	PCR % Hb A ₂	PCR % Hb A ₂	
จำนวนคู่เสี่ยง (ร้อยละของหญิงตั้งครรภ์)	51 (1.59)	63 (1.53)	549 (3.39)	-	-	5 (0.25)	
α thal 1 trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	8.0†	7.0†	-	8.8†	4.2†	2.6† (4.2)†	14.0‡ (20.0)‡
β- thal trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	3.3†	5.6†	-	6.2†	1.0†	1.1† (0.4)†	6.0‡ (2.0)‡
Hb E trait, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	10.0†	9.6†	-	10.8†	33.6†	7.4† (8.7)†	40.0‡ (42.0)‡
Hb E homozygous, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	-	-	-	-	-	5.9† (4.1)†	32.0‡ (20.0)‡
β-thal/Hb E, ร้อยละ (ร้อยละของสามี)	-	-	-	-	-	0.4† (0.4)†	2.0‡ (2.0)‡

† คิดต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมด (หรือสามีที่ตรวจทั้งหมด)

‡ คิดต่อคู่สมรสที่มีผลคัดกรองบวกทั้งคู่

ตามลำดับ

รวมพาหะของ β -thal ทั้งหมด (β -thal และ β -thal/Hb E) ในหญิงตั้งครรภ์และสามีเท่ากับร้อยละ 6 และ 2 (เมื่อคิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) หรือเท่ากับร้อยละ 1.1 และ 0.4 (เมื่อคิดต่อหญิงตั้งครรภ์/สามีทั้งหมด) ตามลำดับ

เมื่อนำคู่สมรสที่ทราบผลการตรวจยืนยันมาวิเคราะห์หา คู่เสี่ยง พบมีคู่สมรสที่เสี่ยงต่อการให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 5 คู่ โดย 2 คู่เสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrop fetalis อีก 3 คู่เสี่ยงต่อ β -thal/Hb E ไม่พบคู่เสี่ยงต่อ homozygous β -thalassaemia ในรายงานนี้ (ตารางที่ 4)

สำหรับทั้ง 2 คู่ที่เสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrop fetalis ได้คำปรึกษาทางพันธุกรรม แต่ไม่ได้ส่งตรวจ prenatal diagnosis โดยวิธี cordocentesis เนื่องจากอายุครรภ์ที่มาก แต่ให้การติดตามตรวจ ultrasound เป็นระยะ ไม่พบลักษณะของทารก hydrop คลอดทารกปกติเพศชายทั้งคู่ น้ำหนัก 2,800 กรัม และ 3,450 กรัม ไม่ได้ส่ง cord blood ตรวจ มารดาไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังคลอด อีก 3 คู่ที่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thal/Hb E ได้ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมและติดตามดูแลจนคลอด 2 ราย ทารกปกติเป็นเพศหญิงทั้งคู่ น้ำหนัก 2,650 และ 3,100 กรัม ส่วนอีก 1 ราย ยังไม่คลอดขณะรายงานนี้

วิจารณ์

การจะลดอุบัติการณ์การเกิดโรคธาลัสซีเมียลงร้อยละ 10 ตามเป้าหมายในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติฉบับที่ 8 จะต้องมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบของการปฏิบัติที่สามารถนำไปใช้ได้จริงในโรงพยาบาลทุกแห่ง ตั้งแต่ขั้นตอนการตรวจคัดกรอง การตรวจยืนยันในหญิงตั้งครรภ์และสามี การระบุคู่สมรสที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ และการพิจารณาทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงในกรณีที่ทารก

เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

การเริ่มต้นปฏิบัติงานด้วยวิธีคัดกรองเพื่อหาคอบคลุมเกือบร้อยละ 100 โดยรวมเอาโรค β -thal/Hb E ซึ่งมีอุบัติการณ์สูง แต่ยังไม่มีการตรวจก่อนคลอดใด ๆ จะบอกได้ว่าทารกคนใดในครรภ์จะรุนแรงมากหรือไม่รุนแรงจะนำไปสู่ปัญหาที่เป็นอุปสรรคต่อการบรรลุเป้าหมายที่วางไว้ ยอดคัดกรองที่สูงร้อยละ 28.8-52 (ตารางที่ 5) จะตามมาด้วยปัญหาค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองสามี การตรวจยืนยันในคู่สมรสเพื่อค้นหาคู่เสี่ยงการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ในคู่เสี่ยง (หากรวมความสูญเสียจากการหยุดงาน/การเดินทางมาตรวจจะเพิ่มอีกหลายเท่าตัว) โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาการทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง

การทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงสำหรับโรค Hb Bart's hydrop fetalis (ตายในครรภ์หรือระยะแรกคลอดทุกราย) และโรค homozygous β -thalassaemia (อาการรุนแรงตั้งแต่อายุ 3 เดือน อายุเฉลี่ย 10 ปี) คงไม่มีข้อโต้แย้งมากนักในทางการแพทย์ แต่สำหรับโรค β -thal/Hb E ที่รุนแรงมากเพียงหนึ่งในสาม และประมาณหนึ่งในสาม ไม่รุนแรง (คล้าย Hb H disease อายุเฉลี่ย 60 ปี) จะสร้างปัญหาในการให้คำปรึกษาและทำทนายธรรมของสังคมนอกเหนือไปจากด้านกฎหมายที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงไปตามสังคมและเทคโนโลยีที่เปลี่ยนไป

การตรวจคัดกรองเพื่อหาพาหะของโรคธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์ ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละที่ บางรายงานใช้ MCV^(9,10) MCV และ DCIP⁽¹¹⁾ OF และ DCIP^(12,13,14) OF และ Hb E test^(6,15) ในขณะที่บางรายงานใช้เฉพาะ OF⁽¹⁶⁾

ในการศึกษาครั้งนี้ตรวจคัดกรองโดยวิธี Thal Screen Test พบหญิงตั้งครรภ์คัดกรองให้ผลบวก 373 ราย (ร้อยละ 18.5) ถ้ากว่ารายงานที่ผ่านมาที่ตรวจคัดกรองโดยวิธี OF และ DCIP, OF และ Hb E test, MCV, MCV และ DCIP ซึ่งสูงร้อยละ 19-52.5 (ตารางที่ 5) อธิบายได้

จากการตรวจโดยวิธีนี้มี sensitivity 100% เฉพาะพาหะของ β -thalassemia และ α -thalassemia แต่มี sensitivity เพียง 58% สำหรับ hemoglobin E trait⁽⁹⁾ ดังนั้นจะมี Hb E บางส่วนหลุดรอดการคัดกรองไปได้ ซึ่งหญิงตั้งครรภ์นั้นอาจมีสามีเป็น β -thal trait หรือ β -thal/Hb E มีโอกาสให้กำเนิดทารกเป็นโรค β -thal/Hb E ได้ แต่ข้อดีคือปัญหาค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองสามี การตรวจยืนยันในคู่สมรสเพื่อค้นหาความเสี่ยง การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์จะลดลงซึ่งทำให้การนำไปปฏิบัติจริงมีความเป็นไปได้สูง

ภายหลังให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมแก่หญิงที่ผลคัดกรองบวกแล้วมีสามีมาเจาะเลือดร้อยละ 64.6 (241/373 ราย) ใกล้เคียงกับรายงานของโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (อุดรธานี กาญจนบุรี และ รัตนภูมิ) ร้อยละ 60.3-70.5 แต่ต่ำกว่าโรงพยาบาลที่สังกัดทบวงมหาวิทยาลัย (คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และ รามาธิบดี) ร้อยละ 76.8-82.5 ซึ่งเมื่อตรวจคัดกรองสามีพบว่าได้ผลคัดกรองบวกใกล้เคียงกันกับภรรยาคือ ร้อยละ 20.7 (50/241 ราย).

เมื่อนำคู่สมรสที่ให้ผลคัดกรองบวกทั้งคู่มาตรวจยืนยันหาชนิดของพาหะพบความชุกของพาหะธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์ชนิด α -thal 1 trait (α -thal 1 trait + α -thal 1 trait/Hb E) เท่ากับร้อยละ 14 (คิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานจากขอนแก่น⁽¹¹⁾ กรุงเทพฯ (รามาธิบดี)⁽¹⁰⁾ และสงขลา (รัตนภูมิ)⁽¹⁴⁾ ซึ่งพบร้อยละ 12.3-18.0 ;

และเมื่อคิดเทียบต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมดพบพาหะชนิด α -thal 1 trait เท่ากับร้อยละ 2.6 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานจากยโสธร (ร้อยละ 4.2)⁽¹⁶⁾ แต่ต่ำกว่ารายงานจากเชียงใหม่และสงขลา^(12,15,16)

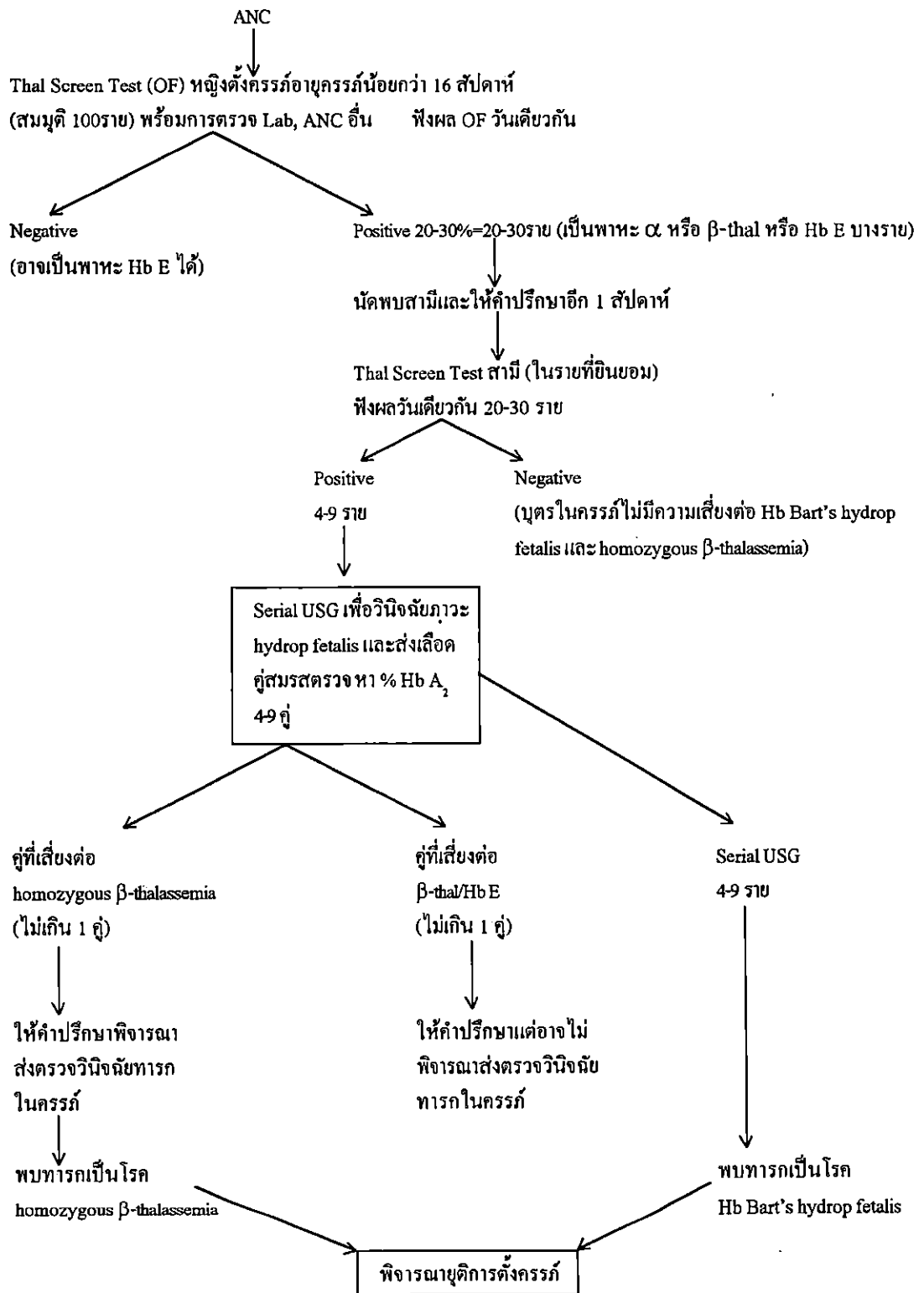
ความชุกของพาหะ β -thal trait (β -thal trait + β -thal/Hb E) ในหญิงตั้งครรภ์เท่ากับร้อยละ 6 (คิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) ใกล้เคียงกับรายงานจากสงขลา (ร้อยละ

10.2)⁽¹⁴⁾ และเมื่อคิดเทียบต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมดพบพาหะชนิดนี้ร้อยละ 1.1 ใกล้เคียงกับรายงานจากยโสธร (ร้อยละ 1.0)⁽¹⁶⁾ และรายงานที่เคยศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาในปี พ.ศ. 2537 (ร้อยละ 1.4)⁽¹⁷⁾ แต่ต่ำกว่ารายงานจากเชียงใหม่^(15,16) อุดรธานี⁽⁹⁾ สงขลา⁽¹²⁾ กาญจนบุรี⁽¹³⁾ ซึ่งพบร้อยละ 3.1-6.2

พบความชุกของโรค β -thal/Hb E ในหญิงตั้งครรภ์เท่ากับร้อยละ 2 (คิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) ใกล้เคียงกับรายงานจากสงขลา (ร้อยละ 1.1)⁽¹⁴⁾ และเมื่อคิดเทียบต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมดพบพาหะชนิดนี้ร้อยละ 0.4 ใกล้เคียงกับรายงานจากอุดรธานี⁽⁹⁾ กรุงเทพฯ (รามาธิบดี)⁽¹⁰⁾ กาญจนบุรี⁽¹³⁾ ซึ่งพบร้อยละ 0.3-0.9

รายงานนี้พบความชุกของ Hb E (Hb E trait + Hb E homozygous + α -thal/Hb E + β -thal/Hb E) ในหญิงตั้งครรภ์เท่ากับร้อยละ 80 (เมื่อคิดต่อคู่สมรสที่ผลคัดกรองบวกทั้งคู่) หรือเท่ากับร้อยละ 14.8 (เมื่อเทียบต่อหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมด) ซึ่งรายงานนี้ใช้เฉพาะ Thal Screen Test คัดกรอง (คัดกรองพาหะ Hb E ได้ร้อยละ 58) ดังนั้นพาหะ Hb E จริง ๆ คงมีค่าประมาณร้อยละ 25 ของหญิงที่มาฝากครรภ์ทั้งหมด ต่ำกว่ารายงานจากอุดรธานี⁽⁹⁾ กาญจนบุรี⁽¹³⁾ ยโสธร (ร้อยละ 33-59)⁽¹⁶⁾ และต่ำกว่ารายงานที่เคยศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาในปี พ.ศ. 2537 (ร้อยละ 37.1)⁽¹⁷⁾ แต่สูงกว่ารายงานจากเชียงใหม่^(15,16) และสงขลา⁽¹²⁾ (ร้อยละ 9.6-10.8)

หลังการวิเคราะห์คู่สมรสที่ให้ผลคัดกรองบวกทั้งคู่ทีละคู่พบคู่เสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 5 คู่ จาก 50 คู่ (ร้อยละ 10) หรือ 5/2,019 ราย ของหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด (ร้อยละ 0.25 โดยที่สามีมาตรวจคัดกรองร้อยละ 64.6) ซึ่งน้อยกว่ารายงานที่ผ่านมาเล็กน้อย (0.3-3.4) ส่วนหนึ่งเกิดจากการคัดกรองที่เน้นเฉพาะโรค Hb Bart's hydrop fetalis และโรค homozygous β -thalassemia ของรายงานนี้ และอีกส่วนเพราะความชุกของพาหะชนิดต่าง ๆ ไม่เท่ากัน



แผนภูมิที่ 2 แนวทางที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรอง และการเลือกตรวจยืนยัน

อย่างไรก็ดี ในรายงานนี้ ต้องการทราบเพียงอัตรา การตรวจคัดกรองที่มีผลบวก และโอกาสและชนิดที่คู่ สมรสจะให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ไม่ได้เน้นไปที่การทำ prenatal diagnosis และพฤติ การตั้งครรภ์ในทารกที่เป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จึงไม่ ได้จำกัดอายุครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์ที่จะตรวจคัดกรอง ว่าจะต้องต่ำกว่า 16 สัปดาห์ ทำให้คู่สมรส 2 คู่ที่มีทารกมี ความเสี่ยงต่อ hydrop fetalis ทราบผลคู่เสี่ยงเมื่อมีอายุ ครรภ์มากขึ้นไปที่จะส่งตรวจ cordocentesis เพื่อพิจารณา พฤติการตั้งครรภ์ จึงได้ติดตามตรวจโดย ultrasound ไม่พบ ลักษณะของ hydrop fetalis และคลอดทารกปกติทั้งคู่ ส่วนอีก 3 คู่ทารกมีความเสี่ยงต่อโรค β -thal/Hb E ไม่ได้ ส่งตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยเหตุผลที่ไม่สามารถระบุ ความรุนแรงของทารกดังกล่าวข้างต้น

เป็นที่น่าสังเกตว่าจำนวนคู่เสี่ยงจากการศึกษา ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่สูงเมื่อเทียบกับ รายงานจากที่อื่น (แม้จะเทียบจากฐานประชากรที่เท่ากัน แล้ว) ทั้งนี้จะเป็นเพราะพาหะของ β -thalassemia สูง กว่าที่อื่น (ร้อยละ 5.6-6.2)^(15,16) ในขณะที่พาหะ hemoglobin E triat มีจำนวนน้อยกว่าที่อื่น (ร้อยละ 9.6-10.8) ทำให้โอกาสที่คู่สมรสจะจับคู่พาหะชนิด α -thal I/ α -thal 1, β -thal/ β -thal และ β -thal/Hb E สูงกว่าที่อื่น

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ไม่พบคู่สมรสที่ทารกในครรภ์มี ความเสี่ยงต่อ β -thalassemia homozygous เลย คงเนื่องจาก ความชุกของพาหะ β -thalassemia ต่ำกว่าค่าทั้งในหญิง ตั้งครรภ์และสามีในจังหวัดนครราชสีมา (ร้อยละ 1.1 และ 0.4)

เนื่องจากโอกาสพบคู่เสี่ยงที่ทารกในครรภ์ที่จะ เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเฉพาะโรค Hb Bart's hydrop fetalis และโรค homozygous β -thalassemia ใน หลายรายงานมีน้อยมาก การตรวจที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย อาจจะไม่คุ้มค่า คณะผู้วิจัยจึงขอเสนอกลวิธีที่เหมาะสม ในการตรวจคัดกรอง การเลือกตรวจยืนยันเพื่อระบุคู่

เสี่ยงและการเลือกตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อลดอุบัติ- การณ์ของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (โดยเฉพาะโรค Hb Bart's hydrop fetalis และโรค homozygous β -thalassemia) ที่ประหยัดและง่ายต่อการนำไปปฏิบัติทั้งในโรงพยา- บาลทั่วๆ ไปดังนี้ (แผนภูมิที่ 2)

ด้วยวิธีการคัดกรองนี้จะมีหญิงตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 20-30 ที่ต้องตามคู่สมรสมาตรวจ มีคู่สมรสเพียง 4-9 คู่ ต้องตรวจยืนยัน

การใช้ serial USG เพื่อระวังโรค Hb Bart's hydrop fetalis แทนการคัดกรองโดยใช้ PCR และตรวจยืนยัน โดย cordocentesis ร่วมกับ fetal Hb typing หรือ amnio- centesis + PCR ซึ่งต้องอาศัยความชำนาญ เครื่องมือราคา แพง ค่าใช้จ่ายต่อรายสูง และความสามารถในการให้บริการยังไม่ทั่วถึง มีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติจริง แม้จะ วินิจฉัยโรคได้ล่าช้ากว่า แต่ก็ไม่มีการแท้งจากตรวจโดย วิธีการที่ invasive

การใช้วิธีนี้จะลดความจำเป็นในการทำ Hb typing ลงเหลือเฉพาะรายที่ต้องการยืนยันพาหะชนิด β -thal/Hb E และจำเป็นจะต้องตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์เฉพาะ รายที่เสี่ยงต่อโรค homozygous β -thalassemia (น้อยกว่า ร้อยละ 1)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกองอนามัยครอบครัว และ ศ.นพ. ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะ แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้สนับสนุน งบประมาณการตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยัน คุณ บัณฑิต ฝ้ายตระกูล และคุณวรางนุช จิตภักดีดินทร์ ที่ช่วย เหลือในการเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P. Haemoglobinopathies including thalassemia. Tropical Asia Clin Haematol 1981;10:707-29.

2. อติเทพ เชาววิศิษฐ, โรคธาลัสซีเมียกับการตั้งครรภ์. ใน: บุญศรี จันทร์ชัยกุล, บรรณาธิการ. สูติศาสตร์ ร่วมสมัย กรุงเทพฯ: ข้าวฟ่าง; 2542. หน้า 249-62.
3. ส่วนอนามัยแม่และเด็ก กรมอนามัย. แผนงานควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. เอกสารวิชาการในการประชุม/อบรมโครงการป้องกันและควบคุมโรคเลือดธาลัสซีเมีย. กุมภาพันธ์ 2542.
4. Wasi P, Pootrakul S, Pootrakul P, Pravattuang P, Winichagoon P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Ann NY Acad Sci 1980;344:352-63.
5. Fucharoen S, Winichagoon P, Pootrakul P, Piankijagum A, Wasi P. Variable severity of Southeast Asia β -thalassemia/HbE disease. Birth Defects 1988;23:241-8.
6. ชีระ ทองสง. การควบคุมธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรงด้วยยุทธวิธีก่อนคลอด. ใน: บุญศรี จันทร์ชัยกุล, บรรณาธิการ. สูติศาสตร์ ร่วมสมัย. กรุงเทพฯ: ข้าวฟ่าง; 2542. หน้า 233-47.
7. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. Williams Obstetrics 20th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p.1186-8.
8. พรสุดา กฤติคามร, ชนรินทร์ วนาภิรักษ์, สุภัตร ศิริโชติยกุล, และคณะ. Thalassemia test screening. เชียงใหม่เวชสาร 2539; 75 (ฉบับผนวก):108-9.
9. ธวัชชัย จิรกุลสมโชค. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในสตรีตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี. ขอนแก่นเวชสาร 2540;21:1-11.
10. อติเทพ เชาววิศิษฐ, รลิก รังสิปการ, ธวัช เจตน์สว่างศรี, และคณะ. Thalassemia screening in pregnant women. รามาธิบดีเวชสาร 2541;21:147-53.
11. ถวัลย์วงศ์ รัตนศิริ, เกียรติกร กิจเจริญ, วิฑูรย์ ประเสริฐเจริญสุข, และคณะ. การตรวจกรองธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ไตรมาสแรกที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์: การศึกษานำร่องที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ครั้งที่ 4. 21-22 พฤศจิกายน 2539. จังหวัดขอนแก่น.
12. ขวดี นพรัตน์, วิวัฒน์ โกลาสีกรม, อรุา หัสณิลพร, และคณะ. Incidence of carriers of thalassemia and abnormal hemoglobin in pregnant women at Songklanagarind Hospital. สงขลานครินทร์เวชสาร 2539;14:63-8.
13. พุพา ศรีวรสาสน์. การคัดกรองและให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม เกี่ยวกับความผิดปกติของฮีโมโกลบิน ในหญิงตั้งครรภ์ในโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา. วารสารแพทย์เขต 4 2542;18:243-50.
14. วีระพล จันทร์ดีปิง, มาลีดา พรพัฒน์กุล, สุวิทย์ คงชูช่วย, พุดิมา คัดเตราภิวัฒน์, จันทร์ฉาย เจริญสุข, ศรทรา มุรินทร์ นิมิตร. โครงการวิจัยเพื่อหารูปแบบในการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมียในระดับชุมชน. รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์เสนอสภาวิจัยแห่งชาติ. 15 ตุลาคม 2542.
15. ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี, Steger HF, พรณี ศิริวรรณภา, ชนรินทร์ วนาภิรักษ์, ชีระ ทองสง. การควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรง โดยวิธี Chiang Mai Strategy. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2541;8: 207-14.
16. ภัทธา ชนรัตนกร, กวี ไชยศิริ, ศิราภรณ์สวัสดิ์, และคณะ. การศึกษาเปรียบเทียบความชุกของโรคธาลัสซีเมียและพาหะในหญิงมีครรภ์ภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ครั้งที่ 4. 21-22 พฤศจิกายน 2539. จังหวัดขอนแก่น.
17. ชนวรรณ กุมมาลือ, เพ็ญศรี มานิตย์ศิริกุล, สุนทร ไทยสมศรี, มงคล ผานิดานันท์, สุทัศน์ พู่เจริญ. Hemoglobinopathies in pregnancy at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 2539;20:75-81.
18. สุทัศน์ พู่เจริญ. The amount of Hb A2 in different Hb E syndromes. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ครั้งที่ 4. 21-22 พฤศจิกายน 2539. จังหวัดขอนแก่น.