

การตั้งครรภ์ของสตรีทุกคนล้วนแล้วแต่ถูกแทรกแซงจากหลายรูปแบบด้วยกันแทบทั้งสิ้น แต่อย่างไรก็เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดหลังคลอด ใจทิพย์ รุจนเวชช์<sup>1</sup> ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้คลื่นความถี่สูงในการทำนายน้ำหนักทารกในครรภ์ซึ่งมีความสำคัญและมีประโยชน์มากต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์ เพื่อทารกในครรภ์จะได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม วรวรรณ ตันไพจิตร<sup>2</sup> ได้ศึกษาถึงโอกาสหรืออาจจะเรียกว่า อัตราเสี่ยงที่เกิดในลูกที่จะเป็นโรคหรือเป็นพาหะของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ในแต่ละครอบครัวจะเท่ากันทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์ บางครอบครัวที่พ่อและแม่มียีนธาลัสซีเมียแฝงอยู่ทั้งคู่ มีลูก 7 คน เป็นโรคเพียงคนเดียว แต่บางครอบครัวมีลูก 3 คน เป็นโรคทั้ง 3 คน ทั้งนี้สุดแล้วแต่ว่าลูกที่เกิดมาในแต่ละครรภ์ จะรับยีนธาลัสซีเมีย ไปจากพ่อและแม่ หรือไม่ ทั้งๆ ที่อัตราเสี่ยงของทั้งสองครอบครัวนี้เท่ากัน และทุกครรภ์มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเท่ากับ 1 ใน 4 เช่นเดียวกับการศึกษาของเมธา ทรงธรรมวัฒน์<sup>3</sup> ที่ศึกษาถึงคุณค่าของการตรวจมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบตาในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง และภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์เป็นสาเหตุของภาวะปัญญาอ่อนที่พบได้บ่อยและรุนแรง การตรวจคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์จะทำให้สามารถตรวจพบภาวะดังกล่าวได้ก่อนช่วยให้สตรีตั้งครรภ์และครอบครัวมีโอกาสที่จะเลือกยุติการตั้งครรภ์หรือเตรียมพร้อมในการดูแลบุตรต่อไป<sup>4</sup>

อย่างไรก็ตาม เพื่อการตั้งครรภ์ที่มีคุณภาพ ควรมีการตรวจคัดกรองทารกในครรภ์ ตั้งแต่เนิ่นๆ ในคู่สมรส ที่มีความเสี่ยงที่จะมีลูกเป็นโรค ควรปรึกษาแพทย์เพื่อวางแผนการตรวจตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ หรือทันทีเมื่อสงสัยว่าตั้งครรภ์ ควรตรวจกับสูติแพทย์ว่าตั้งครรภ์จริง และคาดคะเนอายุครรภ์ ศรีนครินทร์เวชสารฉบับนี้เป็นอีกฉบับหนึ่งที่เป็นเวทีแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์เพื่อช่วยแก้ปัญหาในเวชปฏิบัติระหว่างเพื่อนแพทย์ ซึ่งปัจจุบันได้มีการตีพิมพ์บทความจากโรงพยาบาลต่างๆ

### เอกสารอ้างอิง

1. ใจทิพย์ รุจนเวชช์. การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงวัดเส้นรอบวงท้องทารก และความยาวกระดูกต้นขาทารก ในการทำนายน้ำหนักทารกในครรภ์. ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23:147-52.
2. วรวรรณ ตันไพจิตร. โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia). Available from : <http://www.dmsc.moph.go.th/webrOOT/ri/Npublic/p04.htm> (downlad 13/02/2008)
3. เมธา ทรงธรรมวัฒน์. คุณค่าของการตรวจมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง. ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23:140-6.
4. ศรีสุดา ทรงธรรมวัฒน์. การตรวจคัดกรองภาวะทารกกลุ่มอาการดาวน์ในสตรีตั้งครรภ์โดยใช้การวัดค่า Nuchal translucency และค่าทางชีวเคมีในโรงพยาบาลอุดรธานี. ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23:153-60.



# คุณค่าของการตรวจมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ในการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

เมธา ทรงธรรมวัฒน์

กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี อุดรธานี 41000

## Value of Mutation Detection for Beta-thalassemia Genes in Prenatal Diagnosis of Severe Thalassemia Disease

Metha Songthamwat

Department of Obstetrics and Gynecology, Udonthani Hospital, Udonthani, Thailand.

**หลักการและเหตุผล:** โรคเบต้า-ธาลัสซีเมีย เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ที่พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นอย่างมาก การวินิจฉัยก่อนคลอดจึงเป็นแนวทางที่เป็นทางเลือกสำหรับคู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงต่อโรคดังกล่าว ในการหลีกเลี่ยงการมีบุตรที่เป็นโรคนี้ การตรวจมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัย และอาจพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้ ซึ่งอาจลดจำนวนการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นลงได้

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาคุณค่าของการตรวจชนิดของมิวเตชันสำหรับธาลัสซีเมียชนิดเบต้า โดยพิจารณาจากผลการตรวจและประสิทธิผล-ต้นทุนของการใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอด โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

**วิธีการศึกษา:** การศึกษาเชิงพรรณนา

**สถานที่ทำการศึกษา:** คลินิกวินิจฉัยก่อนคลอด โรงพยาบาลอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี

**วัสดุและวิธีการ:** สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2540 - ธันวาคม พ.ศ. 2550 ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์จะได้รับกรตรวจกรองพาหะธาลัสซีเมียโดยใช้ ค่า mean corpuscular volume (MCV) และ dichlorophenol indophenol precipitation test (DCIP) หากให้ผลบวกจะได้รับการติดตามสามีเพื่อตรวจกรองด้วยวิธีเดียวกัน หากให้ผลบวกทั้งคู่ และตรวจชนิดของฮีโมโกลบินแล้วพบว่าทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ก็จะได้รับกรวินิจฉัยก่อนคลอด ในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อโรค

**Background:** Beta-thalassemia disease is the common severe thalassemia in northeastern part of Thailand that affects the quality of life and cost of treatment in affected patient. Early prenatal diagnosis could be useful for couple at risk for this disease to avoid affected baby. Mutation detection for beta-thalassemia genes may be useful in diagnosis and prediction of severity of disease and subsequently reduction of unnecessary prenatal diagnostic procedure.

**Objective:** To evaluate value of mutation detection for beta-thalassemia genes in results and cost-effectiveness of prenatal diagnosis for severe thalassemia disease.

**Design:** Descriptive study.

**Setting:** Prenatal diagnostic clinic, Udonthani Hospital, Udonthani.

**Material and methods:** The pregnant women attending antenatal care clinic between March 1997 - December 2007 with gestational age less than 20 weeks were screened for thalassemia trait by mean corpuscular volume (MCV) and dichlorophenol indophenol precipitation test (DCIP). Screening tests were done in husbands of screening positive women and Hb typing were done in couple with screening positive both. Couples at risk for severe thalassemia disease in fetus were referred to prenatal diagnostic clinic. Mutation detection for beta thalassemia genes were tested in couples at risk for fetal homozygous beta-thalassemia and beta- thalassemia /hemoglobin E.

homozygous beta-thalassemia หรือ beta-thalassemia / hemoglobin E จะได้รับการตรวจวินิจฉัยของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า

**ผลการศึกษา:** สตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจกรองและสามียินยอมมาตรวจเลือดจำนวน 2,956 คน พบคู่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จำนวน 259 คู่ (ร้อยละ 8.8) โดยเป็นความเสี่ยงต่อ beta - thalassemia /hemoglobin E มากที่สุด 139 คู่ (ร้อยละ 53.6) เสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrops fetalis 118 คู่ (ร้อยละ 44.4) และเสี่ยงต่อ homozygous beta- thalassemia 2 คู่ (ร้อยละ 0.7) ทุกรายได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด โดยทำการเจาะน้ำคร่ำ 171 ราย และตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ จำนวน 88 ราย มีผลการตรวจวินิจฉัยของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า จำนวน 54 ราย โดยพบชนิด codons 41/42 มากที่สุด จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 38.9) พบชนิด codon 17 จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 24.1) ชนิด codon - 28 ซึ่งเป็นเบต้าบวกร- ธาลัสซีเมีย และมีความรุนแรงน้อย จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 20.4) ชนิด codons 71/72 จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.7) และชนิด IVS - 1 nt 1 จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 3.7) นอกจากนี้ มีผลการตรวจไม่พบยีนธาลัสซีเมียอีก 5 ราย (ร้อยละ 9.3) ดังนั้น หากได้ทำการตรวจวินิจฉัยของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ทุกรายก่อน พบว่า จะช่วยลดจำนวนการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นในกลุ่มความเสี่ยงต่อ homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E ลงได้ประมาณ ร้อยละ 20.4 และแม้ว่าค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นในการตรวจวินิจฉัยของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าจะมากกว่าค่าใช้จ่ายที่สามารถประหยัดได้จากการลดลงของการวินิจฉัยก่อนคลอด แต่ก็ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นลงได้

**สรุป:** การตรวจวินิจฉัยของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด สามารถช่วยลดการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อ homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E ลงได้ถึง ร้อยละ 20.4 จึงควรพิจารณาทำการตรวจในคู่เสี่ยงต่อโรคดังกล่าวทุกรายก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด

**Results:** Among 2,956 pregnant women with positive screening test and husband accepted screening tests, there were 259 (8.8%) couples at risk for severe thalassemia disease. 56.6% of risk cases were beta thalassemia/ hemoglobin E risk and 44.4% were risk for Hb Bart's hydrops fetalis. Prenatal diagnosis were performed in all cases composed of amniocentesis in 171 cases and fetal blood sampling in 88 cases. Mutation detection for beta thalassemia genes were tested in 54 cases and mutation types were 21 cases (38.9 %) of codons 41/42, 13 cases (24.1%) of codon 17, 11 cases (20.4%) of codon - 28 ( mild beta<sup>++</sup> thalassemi) 2 cases (3.7 %) of codon 71/72, 2 cases (3.7%) of codon IVS - 1 nt 1 and 5 cases (9.3%) of unknown mutation genes. Mutation detection for beta- thalassemia genes, there fore, can reduced unnecessary prenatal diagnosis procedure in 20.4% of homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia /hemoglobin E. The cost of mutation test was higher than saving cost from unnecessary prenatal diagnosis but it could avoid complications from procedure.

**Conclusion:** Mutation detection for beta-thalassemia genes before prenatal diagnosis could reduce unnecessary procedure in 20.4 % of homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E. This test should be performed in all couples at risk for beta-thalassemia disease before prenatal diagnosis.

ในประเทศไทยโรคธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อย มีผู้ประมาณว่ามีผู้เป็นโรคนี้ในประเทศไทยมากกว่า 500,000 คน และประชากรประมาณ 15 - 20 ล้านคนเป็นพาหะของโรคนี้

โรคธาลัสซีเมียที่ถือว่าเป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทย ได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E โดยมีรายงานความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวในประชากรแต่ละภูมิภาคแตกต่างกัน โดยสตรีตั้งครรภ์ที่พบเป็นคู่เสี่ยงโดยรวม ทั้งประเทศจะพบประมาณ 17,012 คู่ต่อปี และมีทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 4,253 รายต่อปี ในจำนวนนี้เป็นทารกที่เป็น homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E รวมกัน 3,420 ราย<sup>2</sup> ซึ่งต้องการการดูแลและสูญเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมาก โดยมีการประมาณการค่าใช้จ่ายในการดูแลทารกที่เป็นโรคนี้สูงถึงรายละ 1.26 - 6.6 ล้านบาท<sup>2</sup> ในกรณีที่ทารกมีชีวิตอยู่จนถึงอายุประมาณ 10-30 ปี

ในกลุ่ม homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E พบว่า ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะในกลุ่ม beta-thalassemia /hemoglobin E พบว่า ลักษณะของผู้ป่วยอาจมีตั้งแต่รุนแรงต้องได้รับเลือดบ่อยครั้งและเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว จนถึงกลุ่มที่มีภาวะซีดเล็กน้อยและไม่มีอาการใดๆ ผิดปกติ<sup>3</sup>

การทำนายความรุนแรงของโรคนี้มีส่วนช่วยในการตัดสินใจในการวินิจฉัยก่อนคลอดและการยุติการตั้งครรภ์ ได้มีความพยายามในการใช้ลักษณะของความผิดปกติระดับโมเลกุลหรือชนิดของมิตวเตชันในการทำนายความรุนแรงของโรค ซึ่งพบว่าชนิดของโรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทยแบ่งออกเป็น 3 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่<sup>3</sup>

1. Beta<sup>0</sup> thalassemia มีความผิดปกติระดับโมเลกุล เช่น codons 41/42 (-TCTT); codon 17, A-T; codons 71/72 (+A); IVS-1 nt 1, G-T เป็นต้น
2. Severe beta<sup>+</sup> thalassemia มีความผิดปกติระดับโมเลกุล เช่น IVS-1 nt5, G-C และ IVS-2 nt 654, C-T เป็นต้น
3. Mild beta<sup>++</sup> thalassemia มีความผิดปกติระดับโมเลกุล เช่น codon -28, A-G ที่อยู่ส่วนของ promoter ของ beta globin gene, codon 19, A-G หรือ Hb Malay และ codon 26, G-A หรือ Hb E

ความรู้ดังกล่าวสามารถนำมาใช้ในการพิจารณาประกอบการวินิจฉัยก่อนคลอดและการยุติการตั้งครรภ์ โดยในกลุ่มที่เป็น mild beta<sup>++</sup> การวินิจฉัยก่อนคลอดอาจไม่มีความจำเป็นเนื่องจากอาการของโรคมักไม่รุนแรงและสามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างปกติ

โรงพยาบาลอุดรธานีได้เริ่มเปิดให้บริการคลินิกวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnostic clinic) มาตั้งแต่ เดือนมีนาคม พ.ศ. 2540 และให้บริการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมียและโรคทางพันธุกรรมอื่นๆ โดยร่วมกับคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์อุดรธานี ในการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมียชนิด homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E ก่อนหน้านี้ก็ใช้แนวทางการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ โดยไม่ได้ทำการตรวจมิตวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้ามาก่อน แต่ในระยะต่อมาก็ได้มีการเจาะน้ำคร่ำ เพื่อการวินิจฉัยมากขึ้นทำให้มีข้อมูลของการตรวจวิเคราะห์มิตวเตชันต่างๆ มากขึ้น การศึกษาครั้งนี้ เกิดขึ้นเพื่อรวบรวมข้อมูลการตรวจมิตวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าและข้อมูลการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมียของโรงพยาบาลอุดรธานี และวิเคราะห์ประสิทธิผล-ต้นทุนของการตรวจเพื่อประโยชน์ในการปรับปรุงบริการ ให้คำปรึกษาแก่ผู้ฝากครรภ์ ตลอดจนวางแผนปรับปรุงการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียต่อไปในอนาคต

## วัสดุและวิธีการ

ทำการศึกษาเชิงพรรณนา โดยรวบรวมข้อมูลของผู้ที่มาฝากครรภ์ โดยผู้ที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาล อุดรธานีที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 สัปดาห์จะได้รับการตรวจกรองเพื่อหาพาหะธาลัสซีเมียโดยการตรวจ mean corpuscular volume (MCV) และตรวจ dichlorophenol indophenol precipitation test (DCIP) หากให้ผลบวกจะได้รับการติดตามสามี เพื่อตรวจกรองด้วยวิธีเดียวกัน หากมีผลกรองเป็นบวกทั้งคู่ จะได้รับการตรวจ Hb typing จากนั้นจะประเมินความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของทารกในครรภ์ ได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, homozygous beta-thalassemia, beta-thalassemia/hemoglobin E หากพบว่ามีความเสี่ยงจะได้รับการส่งต่อมาที่คลินิกวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อทำการวินิจฉัยต่อไป

ที่คลินิกวินิจฉัยก่อนคลอด จะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์และตรวจเลือดบิดา มารดา เพิ่มเติมหากจำเป็น เช่น การตรวจมิตวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า หรืออื่นๆ หลังจากนั้นหากผู้รับบริการยินยอมรับการวินิจฉัยก่อนคลอด ก็จะได้รับภรรยา นัดรับการตรวจตามอายุครรภ์ที่เหมาะสมก่อนและหลังการตรวจจะได้รับคำแนะนำถึงขั้นตอนการตรวจวิธีปฏิบัติตัวและอาการที่ต้องรีบมาพบแพทย์ นัดฟังผลและติดตามภาวะแทรกซ้อน 2 สัปดาห์ และติดตามผลการ

คลอดบุตรไปจนคลอด

เลือดที่ส่งตรวจมีวเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าจะถูกส่งไปยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ อุดรธานี โดยส่งตรวจต่อที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น การตรวจจะใช้เทคนิค Alleles specific PCR (AS-PCR) โดยทำการตรวจหาไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่พบบ่อยในประเทศไทย

เทคนิคการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่โรงพยาบาลอุดรธานีทำโดยวิธีการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) และการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ (cordocentesis) โดยส่งตรวจน้ำคร่ำ เพื่อวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับการส่งตรวจเลือดทารก จะส่งที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หลังจากนั้นมีการบันทึกผลในแบบบันทึกข้อมูล นำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์

## ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลทั่วไป

จากจำนวนผู้มาฝากครรภ์ ตั้งแต่เดือน มีนาคม พ.ศ. 2540 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2550 จำนวน 16,295 ราย มีผู้ได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองภาวะเลือดจาง ด้วยการตรวจ MCV และ DCIP จำนวน 10,363 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.6 และจำนวน 4,135 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.9 ให้ผลบวกต่อการตรวจกรองในจำนวนดังกล่าวสามารถตามสามีมาตรวจได้ 2,956 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.5 และตรวจพบคู่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในทารก จำนวน 259 คู่ ซึ่งได้รับการส่งมายังคลินิกวินิจฉัยก่อนคลอด

ในกลุ่มที่ได้รับการส่งมาที่คลินิกวินิจฉัยก่อนคลอดพบว่า มารดามีอายุเฉลี่ย 26.2 ปี (15-42 ปี) อายุครรภ์เฉลี่ย 18.6 สัปดาห์ จำนวนบุตร (parity) เฉลี่ย 0.62 คน ร้อยละ 67.0 มีที่อยู่ในจังหวัดอุดรธานี ร้อยละ 10.4 มีประวัติบุตรคนก่อนเป็นโรคธาลัสซีเมีย ร้อยละ 3.6 มีประวัติครอบครัวเป็นโรคธาลัสซีเมีย

ความเสี่ยงของทารกในครรภ์พบว่า มีความเสี่ยงต่อ beta thalassemia/hemoglobin E 139 ราย (ร้อยละ 53.6) มีความเสี่ยงต่อ Hb Bart's hydrops fetalis 118 ราย (ร้อยละ 44.4) และเสี่ยงต่อ homozygous beta-thalassemia 2 ราย (ร้อยละ 0.7)

### 2. ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า

มีผู้ได้รับการตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอ เพื่อหาชนิดไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า จำนวน 54 ราย (เนื่องจากใน

ระยะแรกของการวินิจฉัยก่อนคลอดยังไม่ได้มีการตรวจชนิดของไม่วเต้ชั้นของยีน) ผลการตรวจพบจำนวน ไม่วเต้ชั้น 5 ชนิด โดยพบว่าเป็น codons 41/42 มากที่สุดจำนวน 21 ราย คิดเป็น ร้อยละ 38.9 รองลงมาเป็นชนิด codon 17 จำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.1 และพบว่ามีมารดาที่มีไม่วเต้ชั้นเป็น codon -28 ซึ่งเป็นกลุ่ม mild beta<sup>++</sup> thalassemia จำนวน 11 ราย คิดเป็นถึงร้อยละ 20.4 codons 71/72 จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.7 IVS -1 nt 1 จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.7 นอกจากนี้มีจำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.3 ที่ตรวจไม่พบชนิดของไม่วเต้ชั้น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า

ชนิดของไม่วเต้ชั้น	จำนวน (ร้อยละ)
Codons 41/42	21 (38.9)
Codon 17	13 (24.1)
Codon - 28	11 (20.4)
IVS - 1 nt 1	2 (3.7)
Codons 71/72	2 (3.7)
Unknown mutation	5 (9.3)

### 3. ผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด 259 ราย โดยการเจาะน้ำคร่ำ 171 ราย และตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ 88 ราย ผลการตรวจพบว่า เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง 70 ราย โดยเป็น Hb Bart's hydrops fetalis 43 ราย beta -thalassemia /Hb E 26 ราย และ homozygous beta-thalassemia 1 ราย

ไม่พบภาวะแทรกซ้อนและการต้องกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลภายใน 2 สัปดาห์หลังการตรวจ

ได้รับการให้คำปรึกษาและตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ 63 ราย ได้รับคำปรึกษาและยืนยันตั้งครรภ์ต่อ 7 ราย

ในมารดาที่ตรวจพบ mild beta<sup>++</sup> - thalassemia โดยเป็น codon -28 จำนวน 11 ราย ทุกรายได้รับคำปรึกษาและตัดสินใจตั้งครรภ์ต่อ ถึงแม้ผลการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทารกในครรภ์จะเป็นโรค B<sup>+</sup> - thalassemia / Hb E ก็ตาม

### 4. การวิเคราะห์ต้นทุนค่าใช้จ่าย และประสิทธิผลในการตรวจไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า

โดยเมื่อทำการตรวจไม่วเต้ชั้นของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าพบว่าอาจหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็น ได้แก่ กลุ่มที่เป็น mild beta<sup>++</sup> thalassemia ร้อยละ 20.4

เมื่อวิเคราะห์ต้นทุนค่าใช้จ่ายหากส่งตรวจหามิวเตชันทุกรายก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด พบว่า ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์อุดรธานีคิดค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจรายละ 600 บาท รวมเป็นค่าใช้จ่าย 600 x 54 ราย = 32,400 บาท

เมื่อวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายที่สามารถประหยัดได้จากหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยก่อนคลอด ตามค่าใช้จ่ายการวินิจฉัยก่อนคลอดที่กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ประเมินรายละ 1,200 บาท รวมเป็นค่าใช้จ่าย 1,200 x 11 ราย = 13,200 บาท แต่ต้องรวมประเมินการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารกจากการทำการวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น การแท้งบุตร ซึ่งจะพบประมาณร้อยละ 0.5 จากการตรวจน้ำคร่ำและประมาณร้อยละ 1.0 จากการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ และการดูแลครรภ์มีภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจ อีกทั้งส่งผลต่อสมาธิจิตใจของมารดาและครอบครัว ซึ่งไม่สามารถประเมินเป็นค่าใช้จ่ายได้

### วิจารณ์

จากรายงานการศึกษาครั้งนี้ที่คลินิกฝากครรภ์โรงพยาบาลอุดรธานี พบจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการตรวจกรอง ร้อยละ 63.6 และผลการตรวจกรองเป็นบวก ร้อยละ 39.9 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาอื่นๆ<sup>4, 5</sup> สตรีตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์เมื่ออายุครรภ์เกินกว่า 20 สัปดาห์ไปแล้วจะไม่ได้รับการตรวจกรอง

ปัญหาการติดตามกลุ่มสามีมาตรวจกรองยังคงเป็นปัญหาสำคัญอยู่โดยที่ร้อยละ 28.5 ของสามีไม่ได้มารับการตรวจคัดกรอง ซึ่งมีเหตุผลจากการเดินทางไปทำงานในต่างประเทศหรือในจังหวัดอื่นๆ การไม่ตระหนักถึงปัญหาและความกลัวต่อการตรวจเลือด

การศึกษานี้พบความเสี่ยง 259 คู่ จากจำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่รับตรวจกรองจำนวน 16,295 ราย คิดเป็น 159 ต่อ 10,000 การตั้งครรภ์ ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาของ ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ<sup>7</sup> ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ซึ่งพบความเสี่ยงร้อยละ 1.27 ของสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการกรอง แต่พบว่ามากกว่ารายงานการศึกษาของวิชัย เทียนถาวร และคณะ<sup>2</sup> ที่พบว่าในเขต 6 (ขอนแก่น อุดรธานี สกลนคร หนองบัวลำภู เลย) พบอัตราความเสี่ยงของคู่สมรสที่จะเป็นคู่เสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง เท่ากับ 52 ต่อ 10,000 การตั้งครรภ์

ในกลุ่มคู่เสี่ยงต่อธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงนั้นพบว่าเป็นความเสี่ยงต่อ beta-thalassemia /hemoglobin E สูงที่สุดถึงร้อยละ 53.6 รองลงมาเป็นความเสี่ยงต่อภาวะ Hb Bart's hydrops fetalis ส่วนความเสี่ยงต่อ homozygous beta-thalassemia พบน้อยมาก ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานโดย

ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์<sup>7</sup> ซึ่งพบร้อยละ 60.4 ของผู้ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด แต่จะแตกต่างจากรายงาน ในภาคเหนือ ซึ่งจะพบความเสี่ยงต่อ homozygous beta-thalassemia ประมาณร้อยละ 30 ของคู่เสี่ยงที่พบ<sup>8, 9</sup> เนื่องจากในประชากรจังหวัดอุดรธานีจะมีพาหะฮีโมโกลบินบีเป็นจำนวนมากถึงประมาณ ร้อยละ 25.6 แต่พบพาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้า น้อยกว่าในภาคเหนือ โดยพบพาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้าประมาณ ร้อยละ 0.5 ส่วนในภาคเหนือจะพบพาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้าประมาณ ร้อยละ 9 - 10<sup>1</sup>

ส่วนใหญ่ของคู่เสี่ยงที่ส่งต่อมายังคลินิกวินิจฉัยก่อนคลอดมักมีอายุครรภ์ประมาณ 16 - 20 สัปดาห์ ทำให้มีปัญหในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เนื่องจากการตรวจมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า จำเป็นต้องส่งตรวจที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น บางครั้งจึงไม่สามารถส่งตรวจก่อนและนัดมาฟังผลอีกครั้งก่อนที่จะพิจารณาทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้ จำเป็นต้องทำการตรวจน้ำคร่ำส่งคู่ไปกับการส่งตรวจเลือดของบิดา มารดา ไปตรวจวินิจฉัยพร้อมกัน

ผลของการตรวจมิวเตชันพบว่า ตรวจพบชนิดของมิวเตชันจำนวน 5 ชนิด ได้แก่ codons 41/42, codon 17, codon -28, IVS - 1 nt 1, codons 71/72 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานอื่นๆ ได้แก่ รายงานของศิริพงษ์ ณ น่าน<sup>10</sup> รายงานการพบยีนที่เป็นสาเหตุของธาลัสซีเมียชนิด เบต้า 12 ชนิดในประเทศไทย ได้แก่ -31, -30, -28, codon 17, codon 19, codon 35, codon 43, codons 41/42, codons 71/72, IVS# 1, IVS1 #5, และ IVS 2#254 โดยภาคใต้มีความหลากหลายทางพันธุกรรมมากที่สุดและในภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบ 4 ชนิด ได้แก่ -28, 17, 19, 41/42 พบว่า การศึกษานี้ไม่พบชนิด codon 19 แต่พบชนิดของ IVS #1 และชนิด codon 71/72 เพิ่มเติม และคล้ายคลึงกับรายงานของบุญนิภา สุวรรณกาล จากศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ อุดรธานี<sup>11</sup> ซึ่งรายงานพบมิวเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า 3 ชนิด ได้แก่ -28, 17 และ 41/42 โดยพบชนิด codons 71/72 และชนิด IVS#1 เพิ่มเติม

เมื่อวิเคราะห์ชนิดของมิวเตชันที่ตรวจพบ พบว่าเป็นชนิด beta<sup>0</sup>-thalassemia ได้แก่ codons 41/42, codon 17, codons 71/72 และ IVS#1 จำนวน 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.4 และเป็น mild beta<sup>+</sup>-thalassemia ได้แก่ codon -28 จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.4 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวมีประโยชน์ในการพิจารณาการวินิจฉัยก่อนคลอดมาก เนื่องจาก ความผิดปกติในตำแหน่ง codon -28 เป็น beta-thalassemia ชนิดที่ไม่รุนแรง มีภาวะซีดไม่มาก และมักไม่ต้องรับเลือดบ่อยครั้ง<sup>3</sup> ซึ่งอาจ

ไม่จำเป็นต้องวินิจฉัยก่อนคลอดและหรือยุติการตั้งครรภ์

และแม้ว่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน และผลตอบแทนที่ได้รับ จะพบว่า การตรวจมิตเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าจะเป็นการเพิ่มต้นทุนค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยก่อนคลอด แต่จากข้อมูลที่พบในการศึกษานี้ การลดการวินิจฉัยก่อนคลอดลงได้ถึงร้อยละ 20.4 ก็จะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารกจากการวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น ภาวะการแท้งบุตร ซึ่งจะพบได้หลังการตรวจน้ำคร่ำประมาณร้อยละ 0.5 และหลังการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ประมาณร้อยละ 1.0 ซึ่งเป็นสิ่งที่มารดาและสูติแพทย์ไม่พึงประสงค์ และไม่สามารถประเมินค่าใช้จ่ายและภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้

ดังนั้น การตรวจชนิดของมิตเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด จึงน่าจะมีประโยชน์และควรได้รับการปฏิบัติก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอดทุกรายไม่ว่าจะทำการวินิจฉัยก่อนคลอดโดยการตรวจน้ำคร่ำหรือการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์

อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วย 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.3 ซึ่งตรวจไม่พบมิตเตชันที่พบบ่อย แต่มีค่า % A2 สูงกว่าร้อยละ 4 ซึ่งเข้าตามหลักเกณฑ์ การวินิจฉัยพาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้า สาเหตุอาจเกิดจากมิตเตชันดังกล่าวเป็นชนิดที่พบได้น้อยไม่อยู่ในชนิดของการตรวจหรืออาจไม่ใช่พาหะของธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ซึ่งในกลุ่มนี้การให้คำปรึกษากับคู่เสี่ยงเป็นสิ่งสำคัญและหากต้องการการวินิจฉัยก่อนคลอดอาจต้องทำการตรวจเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์และวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC<sup>12</sup>

แต่ในปัจจุบันปัญหาของการตรวจมิตเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ยังคงมีปัญหามาก ได้แก่ เทคนิคในการตรวจ ซึ่งยังคงทำได้เฉพาะในห้องปฏิบัติการที่มีความเชี่ยวชาญสูง ปัญหาค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจ และปัญหาของอายุครรภ์ที่มาฝากครรภ์หรือได้รับการส่งต่อมาเพื่อรับการวินิจฉัยก่อนคลอด เนื่องจากการตรวจดังกล่าวไม่ได้อยู่ในแนวทางปฏิบัติทางคลินิก (clinical practical guideline) ของทางกรมอนามัย<sup>2</sup> และสถาบันหลายแห่ง<sup>1,13,14</sup> ดังนั้น คู่เสี่ยงที่มายังคลินิกวินิจฉัยก่อนคลอด โรงพยาบาลอุดรธานีจึงมักมีอายุครรภ์ที่มากกว่าจะรอผลการตรวจมิตเตชันก่อนทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้

ปัจจุบันศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์อุดรธานี ได้เข้ามาช่วยเหลือในแก้ไขปัญหานี้ในทางปฏิบัติดังกล่าว ให้กับทางโรงพยาบาลอุดรธานีและเครือข่าย โดยสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นคู่เสี่ยงสำหรับ homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/hemoglobin E จากการตรวจ Hb typing

จะได้รับการส่งเลือดตรวจมิตเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าต่อเลย ซึ่งช่วยลดระยะเวลาการรอคอย และช่วยสูติแพทย์ ในการประเมินความเสี่ยง และความรุนแรงของโรคเป็นข้อมูล ในพิจารณาการวินิจฉัยก่อนคลอดและลดจำนวนการวินิจฉัย ก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นลงได้ ซึ่งแนวทางดังกล่าว น่าจะได้มีการ พิจารณาในการปรับใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอดของประเทศต่อไป

## สรุป

การตรวจมิตเตชันของยีนธาลัสซีเมียชนิดเบต้าสามารถช่วยลดการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ไม่จำเป็นในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า และเบต้า/อึ ลงได้ถึงร้อยละ 20.4 ดังนั้น จึงควรพิจารณาทำการตรวจในคู่เสี่ยงต่อโรสดังกล่าวทุกรายก่อนการวินิจฉัยก่อนคลอด

## เอกสารอ้างอิง

1. ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ. การวินิจฉัยทารกในครรภ์โรคทางพันธุกรรม. ใน : กนก สีจร, ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ, วิฑูรย์ ประเสริฐเจริญสุข, โกวิท คำพิทักษ์, บรรณานิกการ. สูติศาสตร์. ขอนแก่น : โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา, 2542:523-66.
2. วิชัย เทียนถาวร, สมศักดิ์ ภัทรกุลวณิช, จินตนา พัฒนพงษ์ธร. ทุกภาคส่วนรวมใจเด็กไทย ปลอดภัยธาลัสซีเมียในบทบาทกรมอนามัย. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 13 ประจำปี 2550. 4-5 ตุลาคม 2550 ณ โรงแรมมิราเคิล แกรนด์ กรุงเทพมหานคร .
3. วิชัย เหล่าสมบัติ. แนวทางการดูแลรักษาโรคเลือดจางธาลัสซีเมียในประเทศไทย. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 12 ประจำปี 2549. 24-26 พฤษภาคม 2549 ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์ รอยัลอุดรธานี
4. ยุพิน ใจแปง, กุลนภา พูเจริญ, เกียรติกร จิตเจริญ, ณัฐยา แซ่อึ้ง, กนกวรรณ แสนไชยสุริยา. การทดสอบทางห้องปฏิบัติการแบบง่าย เพื่อตรวจกรองธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2536; 5:131-7.
5. ธวัชชัย จิรกุลสมโชค. ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติในสตรีตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลอุดรธานี. ขอนแก่นเวชสาร 2540; 21:1-11.
6. Ratanasiri T, Charoentong 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:S87-92.

7. ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ, รัตนา คำวิไลศักดิ์, วิฑูรย์ ประเสริฐเจริญสุข, สุพรรณ พุเจริญ, กุลนภา พุเจริญ, อรุณี เจตศรีสุภาพและคณะ. Fetal diagnosis of thalassemia by transabdominal chorionic villus sampling : single operator experience of 96 cases. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ ธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 12 ประจำปี 2549. 24 - 26 พฤษภาคม 2549 ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์ รอยัล อุตรธานี.
8. จุลพงศ์ อจลพงศ์, เฉลิมพล ฉายพุทธ, อังคณา ไสภณ, ดวงดาว เตชะนันท์. การวินิจฉัยก่อนคลอดโรคโลหิตจาง ธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง : ประสบการณ์ 160 รายในโรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์. วารสารกรมการแพทย์ 2546; 28:12-7.
9. สุวิทย์ พิทยาพันธ์, ดารินทร์ อโรรา, ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี, สุภาพร ยิ่งชาญกุล, นภาพร นวลจันทร์, มุกดา เรืองศรีชัย และคณะ. ความคุ้มทุนโครงการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ที่โรงพยาบาลลำปาง. วารสารกรมการแพทย์ 2545; 27:398-404.
10. ศิริพงษ์ ณ น่าน. การพัฒนาเครือข่ายการตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียทางห้องปฏิบัติการ. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 12 ประจำปี 2549. 24 - 26 พฤษภาคม 2549 ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์ รอยัล อุตรธานี.
11. บุญนิภา สุวรรณกาล, สิริภากร แสงกิจพร, ธดาภรณ์ วงศ์พัฒน์, สมชาย แสงกิจพร. การพัฒนาเครือข่ายห้องปฏิบัติการเพื่อการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียในพื้นที่จังหวัดอุตรธานีหนองคาย, เลย, และหนองบัวลำภู. เอกสารประกอบการประชุมวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 12 ประจำปี 2549. 24 - 26 พฤษภาคม 2549 ณ โรงแรมเจริญศรีแกรนด์ รอยัล อุตรธานี.
12. ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี, บรรณาทิการ. ธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรง การรักษา การควบคุม และป้องกัน. เอกสารประกอบการประชุม เรื่องก้าวไปกับธาลัสซีเมีย ปี 2000. 18 - 19 กันยายน 2543 ณ โรงแรมอมิตีกรีนฮิลล์ เชียงใหม่.
13. สายฝน ชวาลไพบุลย์, วิทยา ถิฐาพันธ์. การตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์. ใน : ชาญชัย วันทนาศิริ, วิทยา ถิฐาพันธ์, ปราโมทย์ ไพรสวรรณา, สุนทร ย้อเผ่าพันธ์, บรรณาทิการ. เวชศาสตร์ปริกำเนิด. กรุงเทพฯ : บริษัท ยูเนี่ยน ครีเอชั่น จำกัด , 2550:125-8.
14. พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ, อนุวัฒน์ สุทัศน์วิบูลย์. โรคธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์ : วิธีคัดกรองและแปลผล. ใน : วิทยา ถิฐาพันธ์, ประทักษ์ โอประเสริฐสวัสดิ์, บรรณาทิการ. Evidence - based daily practice in perinatal care. กรุงเทพฯ : บริษัท ยูเนี่ยน ครีเอชั่น จำกัด, 2550:25-31.

