



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ระหว่าง
ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทกับทารกปกติ

โดย

พญ. สุขยา ลีอวรรณ
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เสร็จสิ้นโครงการเดือนตุลาคม 2554

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ระหว่างทารกที่เป็น
โรคฮีโมโกลบินบาร์ทกับทารกปกติ

A comparison of cardiac function between fetuses with
Hemoglobin Bart's disease and normal fetuses

ผู้วิจัย

พ.ญ. สุชยา ลีอรรณ

ศ.นพ. ชีระ ทองสง

สังกัด ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

หัวหน้าโครงการ

นักวิจัยที่ปรึกษา

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ.และสกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5380098

ชื่อโครงการ: โครงการ การเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ระหว่าง
ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทกับทารกปกติ

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: พญ. สุชยา ลือวรรณ
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail Address: suleuwan@med.cmu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 1 ปี 4 เดือน

คำหลัก: ค่าดัชนี Tei, ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท, ทารกบวมน้ำ

Abstract

Project Code: MRG5380098

Project Title: A comparison of cardiac function between fetuses with Hemoglobin Bart' disease and normal fetuses

Investigator: Suchaya Luewan, MD.
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine
Chiang Mai University

E-mail Address: suleuwan@med.cmu.ac.th

Project Period: 1 year 4 months

Keywords: Tei index, fetal hemoglobin Bart's disease, hydrops fetalis

Executive Summary

โรคเลือดจางธาลัสซีเมียมีหลายชนิด แต่ชนิดชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท เป็นชนิดรุนแรงที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะบวมหน้า การเสียชีวิตของทารกในครรภ์ และยังเป็นสาเหตุทำให้มารดาเสียชีวิตจากครรภ์เป็นพิษและตกเลือดหลังคลอดได้อีกด้วย ดังนั้นการวินิจฉัยก่อนคลอดจึงมีความจำเป็นเพื่อลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น การตรวจอัลตราซาวด์ทารกในครรภ์เป็นเครื่องมือหนึ่งในการคัดกรองหาทารกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคเลือดจางชนิดฮีโมโกลบินบาร์ทอันนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด โดยอาจพบลักษณะบวมหน้า คือมีสarnน้ำคั่งตามร่างกาย รกหนา หัวใจโต จนในที่สุดเกิดภาวะหัวใจวายและเสียชีวิตในที่สุด โดยการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อจะประเมินการทำงานของหัวใจทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในครรภ์ด้วยการตรวจอัลตราซาวด์คลื่นเสียงดอปเพลอร์ โดยเปรียบเทียบกับทารกปกติ ซึ่งมีสมมติฐานว่าในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท น่าจะมีการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติที่สามารถตรวจได้โดยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ ทำโดยการตรวจอัลตราซาวด์คลื่นเสียงดอปเพลอร์ของหัวใจทารกในครรภ์ในสตรีที่เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทอายุครรภ์อยู่ในช่วง 12 ถึง 22 สัปดาห์ ที่มารับบริการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ระหว่าง กุมภาพันธ์ 2553 ถึง มีนาคม 2554 มีทารกในครรภ์ที่ได้รับการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ทั้งหมด 152 ราย ก่อนการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโดยวิธีเจาะชั้นเนื้อรกหรือ เจาะเลือดสายสะดือทารกในครรภ์ จากผลการตรวจวินิจฉัย แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวน 50 ราย และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค จำนวน 102 ราย พบว่า ในกลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เมื่อ ทำการตรวจด้วยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ประเมินการทำงานของหัวใจด้วยค่าดัชนี Tei ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจโดยศึกษาทั้งในช่วงจังหวะที่มีการบีบและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ได้จากการวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ คำนวณได้จาก $(ICT + IRT) / ET$

- Isovolumic Contraction Time (ICT) คือ ระยะเวลาสิ้นสุดของคลื่นเสียงที่ไปหัวใจห้องล่างซ้ายผ่าน mitral valve จนกระทั่งเริ่มมีคลื่นเสียงเข้าไปยัง outflow tract หรือระยะพักก่อนการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ
- Isovolumic Relaxation Time (IRT) คือ ระยะเวลาสิ้นสุดของคลื่นเสียงผ่าน outflow tract จนกระทั่ง เริ่มมีคลื่นเสียงเข้าไปยังที่ไปหัวใจห้องล่างซ้ายผ่าน mitral valve หรือระยะพักก่อนการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ
- Ejection Time (ET) คือ ระยะเวลาทั้งหมดของคลื่นเสียงที่ผ่านไปยัง outflow tract หรือระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการบีบตัว

จากการศึกษาพบว่า ค่าดัชนี Tei สูงขึ้นในกลุ่มที่เป็นโรรมากกว่ากลุ่มปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งหมายถึงเริ่มมีการทำงานที่ผิดปกติไปของหัวใจในกลุ่มที่เป็นโรค โดยเกิดจากการเพิ่มขึ้นของค่า ICT ซึ่งหมายถึงระยะเวลาพักก่อนการบีบตัวใช้เวลานานมากขึ้นเมื่อเทียบกับ

กลุ่มปกติ ซึ่งหมายถึงประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในการบีบตัวให้แรงพอที่จะส่งเลือดผ่านไปยังเส้นเลือดแดงใหญ่เพื่อไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย กล้ามเนื้อหัวใจต้องทำงานหนักเพิ่มมากขึ้น ใช้เวลาพักนานขึ้นก่อนที่จะบีบตัวให้แรงพอเพื่อที่จะบีบเลือดที่ออกจากหัวใจได้ ซึ่งคาดว่าส่วนหนึ่งเกิดจากการที่ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีภาวะ hypervolemia คือมีปริมาณสารน้ำต่าง ๆ ในร่างกายเพิ่มมากขึ้น เพื่อเพิ่มปริมาณออกซิเจนในร่างกาย ดังนั้นปริมาตรของเลือดจึงเพิ่มขึ้น หัวใจต้องสูบฉีดเลือดเพิ่มมากขึ้น จึงใช้เวลานานขึ้นก่อนจะบีบตัวส่งเลือดผ่านไปได้ โดยที่ระยะพักก่อนการคลายตัวยังไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนการประเมินการทำงานของหัวใจในระยะการคลายตัว โดยดูจากคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่ลิ้นหัวใจ mitral และ tricuspid ค่าสัดส่วน E/A พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม แสดงว่าการทำงานของหัวใจโดยรวมยังดีอยู่ ยังไม่ได้มีภาวะหัวใจวาย หรือ congestive heart failure ที่ทำให้การทำงานของหัวใจทั้งจังหวะบีบและคลายตัวแย่ไปทั้งหมด แต่แสดงถึงการที่หัวใจทำงานหนักขึ้นเป็นการตอบสนองต่อภาวะชืดของทารกในครรภ์ซึ่งจากการศึกษาทำในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ คือช่วงอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์ และส่วนใหญ่ของทารกยังไม่มีอาการแสดงของภาวะบวม น้ำ น่าจะสรุปได้ว่า ก่อนที่จะมีภาวะหัวใจวายหรือการทำงานของหัวใจเสื่อมสภาพลง จากทารกชืดในครรภ์ หัวใจจะทำงานหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในช่วงจังหวะการบีบตัวต้องมีระยะพักนานขึ้นก่อนที่จะมีการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจให้แรงพอในการบีบเลือดที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นจาก hypervolemia ในการส่งเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ โดยปรากฏการณ์นี้จะเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงแรกของการตั้งครรภ์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าค่าดัชนี Tei สามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองตรวจหาทารกที่มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะบวมจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทได้ โดยสามารถทำได้เร็วตั้งแต่ 12 สัปดาห์ เพื่อนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดต่อไป

เนื้อหาทางนวิจย

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

โรคธาลัสซีเมีย เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ที่มีความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดแดง ปัญหาสำคัญทำให้เกิดภาวะซีด ส่งผลแทรกซ้อนต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย ความรุนแรงและลักษณะของโรคจะขึ้นกับชนิดของโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งมีหลายชนิด โดยชนิดที่รุนแรงคือโรคในกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมีย ทำให้เกิดภาวะซีดมากและบวมน้ำ เกือบทั้งหมดเสียชีวิตทั้งในระหว่างการตั้งครรภ์และหลังคลอด ส่วนผลกระทบต่อมาอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้แก่ ครรภ์เป็นพิษ รกเกาะผิดปกติ ตกเลือดหลังคลอด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในสตรีตั้งครรภ์ ประเทศไทยพบมีความชุกของโรคค่อนข้างมาก สำหรับกลุ่มแอลฟาธาลัสซีเมียพบได้มากที่สุดใภาคเหนือ โดยพบว่ามีประชากรที่เป็นพาหะถึงร้อยละ 9 และน้อยที่สุดในภาคใต้ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดจึงเข้ามามีบทบาทในการลดจำนวนทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคและยังส่งผลต่อการลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่ตามมาอีกด้วย

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่นิยมทำในปัจจุบัน ส่วนมากเป็นหัตถการรูกล้ำ เช่น การเจาะชั้นเนื้อรก การเจาะน้ำคร่ำ การเจาะเลือดสายสะดือ ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนตามหลังการทำหัตถการเช่น การแท้ง หรือทารกเสียชีวิต เป็นต้น ปัจจุบันมีการศึกษาการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ลดความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ลง เช่น การศึกษา DNA ของทารกจากเลือดแม่ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหรืออัลตราซาวด์ เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยทั้งการคัดกรองและวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่มีภาวะบวมน้ำจากภาวะซีดในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ลักษณะทารกบวมน้ำดังกล่าวได้แก่ หัวใจโต มีสารน้ำหรือของเหลวในช่องต่าง ๆ ในร่างกาย อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง เช่น ช่องท้อง เยื่อหุ้มหัวใจ หรือ ช่องอก ภาวะบวมน้ำทั่วตัว นอกจากนี้มีลักษณะของรกที่โตและหนา น้ำคร่ำปริมาณลดลง(1-4) ในอดีตวิธีทำในกรณีที่ตรวจพบว่ามีความเสี่ยงตอนอายุครรภ์มากแล้ว หรือ ในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดได้ และส่วนมากมักจะวินิจฉัยได้ตอนอายุครรภ์มากแล้ว หรือ ทารกมีภาวะบวมน้ำมากแล้ว จึงได้มีการศึกษาถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ จากอัลตราซาวด์ ที่จะสามารถนำมาช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยและเป็นลักษณะที่สามารถพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ เช่น หัวใจโตจากการวัด cardiothoracic ratio (CT ratio) การวัดความหนาของรก (placental thickness) (4;5) ซึ่งสามารถตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ ในภาวะทารกซีดมีการเปลี่ยนแปลงทางฮีโมไดนามิค ความหนืดของเลือดลดลง (viscosity) ลดลง เลือดไหลเร็วขึ้น การตรวจความเร็วของการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดบางตำแหน่งจะบอกถึงภาวะซีดได้ดีและสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจติดตามทารกที่ซีด โดยเริ่มจากการศึกษาในภาวะ Rh Isoimmunization(6-9) เนื่องจากทารกที่เป็นฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นจะมีภาวะซีดเกิดขึ้นก่อน แล้วจึงจะมีการแสดงลักษณะบวมน้ำที่ชัดเจน ภาวะซีดมีผลเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดแดงต่าง ๆ โดยเฉพาะ นอกจากนี้ยังมีการใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์วัดความเร็วการไหลเวียนของเส้นเลือดที่สัมพันธ์กับภาวะซีดของทารกในครรภ์เช่น การวัดค่า peak systolic velocity(PSV) ในเส้นเลือด Middle cerebral artery (MCA) ที่จะมีค่าสูงขึ้นในทารกที่มีภาวะซีด มี

รายงานถึงความไวร้อยละ 85 และความแม่นยำร้อยละ 100(10) การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในเส้นเลือดแดงที่เลี้ยงม้าม (splenic artery) โดยอาศัยหลักการเดียวกับเส้นเลือด Middle cerebral artery ที่กำลังเริ่มมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้น พบว่าค่า PSV จะสูงขึ้นในทารกที่เป็นโรค(11) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหามาร์คเกอร์ตัวอื่นที่จะนำมาช่วยในการเพิ่มความไวในการคัดกรองหาทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

ในทารกภาวะซีด จะมีการเพิ่มการไหลเวียนของเส้นเลือดเพื่อไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นสมอง ต่อมหมวกไต เป็นต้น ส่งผลให้ค่า PSV เพิ่มขึ้น ก่อนที่จะตรวจพบว่ามี การเพิ่มความเร็วและความแรงของการไหลเวียนเส้นเลือดไปยังอวัยวะเหล่านั้น การทำงานของหัวใจจะเพิ่มปริมาณมากขึ้น ความแรงในการบีบตัว ปริมาณเลือด หรือความเร็ว PSV ของเส้นเลือดที่ออกจากหัวใจก็ต้องเพิ่มขึ้นตาม ซึ่งจากลักษณะดังกล่าวส่งผลให้หัวใจทำงานหนักจนเกิดภาวะหัวใจวาย หรือ กล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว(cardiomyopathy) ได้มีการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจของทารกในครรภ์ ในรายที่เป็น Intrauterine growth restriction, preeclampsia หรือ fetal anemia จาก alloimmunization โดยประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงที่มีการบีบและคลายตัว ปริมาตรของเลือดที่ไหลเข้าออกหัวใจที่เปลี่ยนแปลงจากการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์บริเวณลิ้นหัวใจที่กั้นหัวใจห้องบนกับล่าง (atrioventricular valve)(12-15) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจในภาวะดังกล่าวมักเกิดจากการมี cardiomyopathy ซึ่งเป็นพยาธิสภาพแบบเดียวกันกับภาวะบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ลักษณะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวที่เกิดขึ้นน่าจะเกิดในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจ (โดยอัลตราซาวด์) ของทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเปรียบเทียบกับทารกปกติว่าแตกต่างกันหรือไม่ โดยมีสมมุติฐานว่าการทำงานของหัวใจทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะบกพร่องหรือด้อยไปกว่าทารกปกติ ถ้ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญจะได้ทำการประเมินถึงประสิทธิภาพของการตรวจการทำงานของหัวใจของทารกในครรภ์ในการช่วยแยกโรคดังกล่าว และความเป็นไปได้ที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไป หรือการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์นี้อาจเพิ่มประสิทธิภาพในการช่วยวินิจฉัยร่วมกับลักษณะทางอัลตราซาวด์อื่นที่ได้ศึกษามาก่อนหน้านี้ อันจะส่งผลให้สามารถตรวจพบได้เร็วตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ จะสามารถหลีกเลี่ยงการทำหัตถการเพื่อตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดในรายที่แม้เป็นคู่เสี่ยงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ท แต่ถ้าไม่มีลักษณะบ่งชี้จากอัลตราซาวด์ก็ไม่จำเป็นต้องทำหัตถการ สามารถเลือกทำในรายที่มีลักษณะบ่งชี้จริง ทำให้ลดอัตราการแท้งหรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่เกิดจากหัตถการ รวมถึงลดค่าใช้จ่ายหรืองบประมาณของภาครัฐในการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียลง ในการศึกษาี้เลือกทำการประเมินทารกในครรภ์ขณะอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์ เนื่องจากเป็นช่วงที่มีปัญหาในการวินิจฉัยโรคนี้มากกว่าในระหลังจากนี้ซึ่งทารกจะมีการบวมน้ำชัดเจนแล้ว และสามารถวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจลักษณะทางกายภาพของการตรวจอัลตราซาวด์ตามกิจวัตร

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Literature review) และเอกสารอ้างอิง

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจของทารกในครรภ์ (fetal echocardiography) ได้ถูกพัฒนามากกว่า 20 ปี เพื่อประโยชน์ในการประเมินหัวใจทารกในครรภ์เบื้องต้น ทางโครงสร้างการทำงานและระบบไหลเวียนโลหิต โดยอาศัยเทคนิคจากภาพ M-mode, two dimension imaging และ pulsed Doppler technique ในการประเมินการทำงานในช่วงการบีบและคลายตัวตามจังหวะหัวใจ ในทารกที่มีภาวะซีสต์ ปริมาณของออกซิเจนในกระแสเลือดจะไม่เพียงพอต่อความต้องการของอวัยวะอื่น หัวใจจะมีความทำงานเพิ่มขึ้น เพื่อเพิ่มปริมาตรของเลือดซึ่งหมายถึงปริมาณออกซิเจนที่เพิ่มขึ้นให้เพียงพอต่อความต้องการของอวัยวะอื่นทั่วร่างกาย

ปี 1995 Tei และคณะ(16) ได้นำเสนอตัวชี้วัด The Tei Index หรือ myocardial performance index (MPI) ที่ใช้ประเมินการทำงานของหัวใจเพื่อแยกภาวะ cardiomyopathy ในผู้ใหญ่ ก็ได้มีการประยุกต์มาใช้กับทารกในครรภ์ เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจห้องล่างหรือ ventricle(16;17) โดยได้มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายกรณีทารกโตช้าในครรภ์ มารดามีภาวะครรภ์เป็นพิษ หรือทารกมีภาวะหัวใจวายจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อประเมินสุขภาพและพยากรณ์โรคของทารกในครรภ์(13;15;17;18) ปี 2001 Falkensammer, C.B และคณะ(13) ได้ทำการประเมิน Tei index ของทารกในครรภ์ที่มีภาวะหัวใจวายจากบวม น้ำ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Tei index หัวใจห้องล่างทั้งซ้ายและขวา

นอกจากนี้ยังมีการประเมินการทำงานของหัวใจ โดยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ตามจังหวะการบีบและคลายตัวของหัวใจ โดยการตรวจวัดที่ตำแหน่ง Ventricular outflow tract คือ pulmonary artery (PA) และ aorta จะบอกถึงการทำงานในช่วงจังหวะการบีบตัว ตำแหน่ง atrioventricular valve คือ tricuspid valve และ mitral valve จะบอกถึงการทำงานในช่วงจังหวะการคลายตัว รวมถึง cardiac output ของ หัวใจห้องล่างทั้งสองข้าง

ปี 1999 Lam,Y.H. และคณะ(19) ได้ทำการศึกษา cardiac blood flow ใน ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในช่วงอายุครรภ์ 12-13 สัปดาห์ พบว่า Pulmonary artery และ Aorta-PSV มีค่าสูงขึ้นรวมถึงมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกับปี 2008 Bigras, J.L.และคณะ(20) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในทารกซีสต์จาก alloimmunization พบว่า Aorta-PSV มีค่าสูงขึ้นกว่าปกติ ($P < 0.06$) ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ PA-PSV และ pulse Doppler ของ atrioventricular valve ถึงแม้จะมีการศึกษาเพื่อประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์มากขึ้นในปัจจุบัน แต่สำหรับการประเมินในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยและความจำกัดในจำนวนผู้ป่วยที่ยังไม่มากเพียงพอ เนื่องจากทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท พบได้บ่อยในประเทศไทยและยังเป็นปัญหาสำคัญอยู่ในขณะนี้ ผู้วิจัยจึงดำริที่จะศึกษาต่อเพิ่มเติมเพื่อเกี่ยวกับการประเมินการทำงานของหัวใจทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในครรภ์เพื่อเพิ่มความเชื่อมั่นในการนำมาคัดกรองและวินิจฉัยทารกก่อนคลอด อันจะเป็นประโยชน์ต่อไปในการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย

2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

เพื่อเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจของทารกในครรภ์ระหว่างทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทและทารกปกติที่อายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์ โดยอาศัยค่า Tei index และคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ ventricular outflow tract

3. ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบวิธีวิจัย การศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Cross-sectional analytical study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร

สตรีตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยงต่อทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท อายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์ ที่มารับบริการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ รพ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ตั้งแต่ วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2553 ถึง วันที่ 31 มีนาคม พ.ศ.2554

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง (Inclusion criteria)

1. สตรีตั้งครรภ์อายุตั้งแต่ 18 ปี ที่มีอายุครรภ์ตั้งแต่ 12-22 สัปดาห์ขึ้นไป โดยอายุครรภ์ไม่คลาดเคลื่อน โดยนับจากประจำเดือนรอบสุดท้ายที่ถูกต้องและได้รับการยืนยันโดยการตรวจอัลตราซาวด์ในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์
2. สตรีตั้งครรภ์เป็นคู่เสี่ยงของโรคเลือดจางธาลัสซีเมียชนิดแอลฟา ทารกมีความเสี่ยงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จากกระบวนการตรวจคัดกรองโรคเลือดจางธาลัสซีเมียด้วยวิธี PCR (SEA type) หรือ HPLC หรือ IEF หรือ IC strip (alpha-thal1 screen)
3. สามารถตรวจติดตามจนกระทั่งได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ ด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น การตรวจชิ้นเนื้อรก (Chorionic villous sampling) หรือ การเจาะเลือดสายสะดือ (Cordocentesis)

เกณฑ์การคัดออกจากกลุ่มตัวอย่าง (Exclusion criteria)

1. มีข้อมูลไม่ครบถ้วน และไม่พบเวชระเบียน หรือไม่ทราบผลการวินิจฉัยของทารกในครรภ์
2. ทารกในครรภ์มีความผิดปกติอื่น ๆ นอกเหนือจากภาวะบวมน้ำที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท
3. ผลการตรวจทางอัลตราซาวด์ หรือ ค่าที่วัดได้จากคลื่นเสียงดอปเพลอร์ไม่ชัดเจนมีความคลาดเคลื่อนในการวัด เช่น หน้าท้องหนา ตำแหน่งหรือท่าของทารกในครรภ์ทำให้วัดยาก เป็นต้น

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = (Z\alpha/2)^2 P (1-P) / d^2$$

N = ขนาดตัวอย่าง

$Z\alpha/2$ = ค่ามาตรฐานที่ระดับความเชื่อมั่น โดยการศึกษาที่ใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 = 1.96

P = ค่าประมาณความไวของการใช้ค่า PSV ของ เส้นเลือดแดง aorta (เนื่องจากยังไม่มี การศึกษาถึงความไว จาก Lam และคณะ ปี 1999(19) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ความไวให้เป็น ร้อยละ 80 ใช้ค่าเท่ากับ 0.8

d = allowable error ของค่าประมาณที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ ในการศึกษาที่กำหนดค่า d เป็น absolute value และใช้ค่าเท่ากับ 0.15 (15%)

ดังนั้นการศึกษานี้จะต้องรวบรวมจำนวนตัวอย่าง

$$\begin{aligned} N &= (Z\alpha/2)^2 P (1-P) / d^2 \\ &= (1.96)^2 \times P (1-P) / (0.1)^2 \\ &= (1.96)^2 \times (0.8) \times (0.2) / (0.0225) \\ &= 3.8416 \times (0.8) \times (0.2) / 0.0225 \\ &= 27 \end{aligned}$$

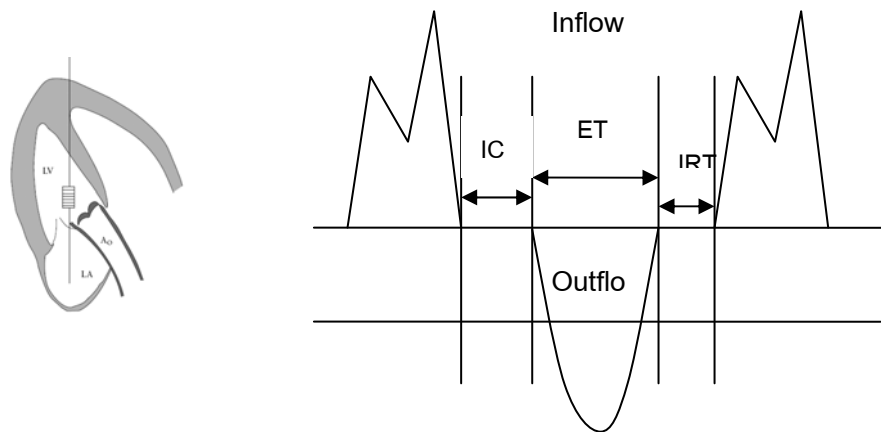
ต้องเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างน้อย 27 ราย ของทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เพื่อให้ได้ความ ไว ร้อยละ 80 เนื่องจากโอกาสการเป็นโรคของทารกในครรภ์คิดเป็น 25% ต่อการตั้งครรภ์ ดังนั้น อย่างน้อยต้องเก็บข้อมูลในมารดาที่เป็นคู่เสี่ยงต่อทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จำนวน 110 ราย

นิยามศัพท์

1. อายุครรภ์ หมายถึง การนับอายุครรภ์จากประจำเดือนครั้งสุดท้ายและหรือได้ทำการ ตรวจยืนยันอายุครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสแรก
2. สตรีตั้งครรภ์คู่เสี่ยงต่อทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท หมายถึง สตรีตั้งครรภ์และสามีได้รับการตรวจคัดกรองโรคเลือดจางธาลัสซีเมียให้ผลบวกจากการตรวจ PCR สำหรับ alpha thalassemia1 หรือ HPLC (high performance liquid chromatography) หรือ IC strip
3. ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท หมายถึง ทารกในครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ฮีโมโกลบินบาร์ท จากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ด้วย HPLC หรือ DNA analysis
4. ทารกปกติ หมายถึง ทารกในครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าไม่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ด้วย HPLC หรือ DNA analysis
5. ดัชนีค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของหัวใจ
การประเมินการทำงานของหัวใจ อาศัยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ดังนี้

1) **Tei Index** เป็นค่าที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจโดยศึกษาทั้งในช่วงจังหวะที่มีการบีบและคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ได้จากการวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ คำนวณได้จาก $(ICT + IRT) / ET$

- Isovolumic Contraction Time (ICT) คือ ระยะเวลาสิ้นสุดของคลื่นเสียงที่ไปหัวใจห้องล่างซ้ายผ่าน mitral valve จนกระทั่งเริ่มมีคลื่นเสียงเข้าไปยัง outflow tract
 - Isovolumic Relaxation Time (IRT) คือ ระยะเวลาสิ้นสุดของคลื่นเสียงผ่าน outflow tract จนกระทั่ง เริ่มมีคลื่นเสียงเข้าไปยังที่ไปหัวใจห้องล่างซ้ายผ่าน mitral valve
 - Ejection Time (ET) คือ ระยะเวลาทั้งหมดของคลื่นเสียงที่ผ่านไปยัง outflow tract
- วิธีการวัด ตรวจวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ใน Ventricle บริเวณรอยต่อระหว่าง anterior leaflet ของ mitral valve กับ outflow tract ใน apical five chamber view โดยที่ sample gate ต้องขนานกับแนวของคลื่นเสียง ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งการวาง sample gate ใน left ventricle และ diagram แสดงการวัดค่าต่าง ๆ ได้แก่ Isovolumic Contraction Time (ICT), Isovolumic Relaxation Time (IRT) และ Ejection Time (ET) จากภาพคลื่นเสียงดอปเพลอร์

2) **การประเมิน Ventricular outflow** เป็นการตรวจหาค่าที่สัมพันธ์กับการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในจังหวะที่มีการบีบและคลายตัว (Systolic และ Diastolic)

- The peak or maximum velocity (PV) คือ ความเร็วสูงสุดของคลื่นเสียง
- The time to peak velocity (TPV) คือ ระยะเวลาตั้งแต่จุดเริ่มต้นของคลื่นเสียง จนถึงเวลาที่เป็นความเร็วสูงสุดของคลื่นเสียง
- Cardiac output (CO) คือ ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ คำนวณจาก

$$CO = 3.14 \times (D/2)^2 \times VTI \times HR$$

D คือ เส้นรอบวงของ pulmonic หรือ aortic valve

The Velocity Time Integral (VTI) คือ พื้นที่ใต้กราฟของความเร็วคลื่นเสียง

HR คือ อัตราการเต้นของหัวใจ ที่สามารถคำนวณจาก M mode

2.1 **Ventricular systolic function** เป็นการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่ตำแหน่งของ aorta และ pulmonary artery

วิธีการวัด Ascending aorta ให้วัดใน longitudinal axis view ของ left ventricle และ Pulmonary artery ให้วัดใน short axis view โดยวาง Sample gate ให้ขนานกับแนวคลื่นเสียง

2.2 **Ventricular diastolic function** เป็นการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่ตำแหน่งของ mitral valve และ tricuspid valve โดยใช้ค่า E wave คือ rapid filling phase of diastole และ A wave คือ flow velocity of atrial contraction รวมถึง E/A ratio

วิธีการวัด วัดใน Four chamber view โดยให้ interventricular septum ขนานกับแนวคลื่นเสียง หรือไม่เกิน 30 องศา วาง sample gate ในระดับต่ำกว่า valve leaflet และขยายขนาด sample gate ให้มากที่สุดหรือให้เท่ากับพื้นที่ใน ventricle

หมายเหตุ ค่าที่นำมาคำนวณทั้งหมด ในการวัดแต่ละครั้งต้องมีย่าน้อย 3 Waveforms และวัด 3 ครั้ง นำมาหาค่าเฉลี่ยของ parameter นั้น ๆ ค่าที่ได้จะนำไปอ้างอิงกับค่าปกติของทารกในครรภ์

วิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

1. เชิญชวนสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยงของทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท อายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์ ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก เข้าสู่วิจัยและให้ลงชื่อในใบยินยอม
2. เก็บข้อมูลเบื้องต้น (Identification data)
3. ทำการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อเก็บข้อมูล parameter ต่าง ๆ ที่ต้องการศึกษา โดยผู้วิจัยและคณะ ที่ผ่านการอบรมวิธีการตรวจเพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากผู้ตรวจ โดยทำการตรวจทางหน้าท้องด้วยหัวตรวจความถี่ 3.5 หรือ 5.0 MHz ใช้เครื่องอัลตราซาวด์ Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria) ในทุกรายจะต้องวัดค่าต่าง ๆ ดังนี้ Tei index จากค่า Isovolumic Contraction Time (ICT), Isovolumic Relaxation Time (IRT) และ Ejection Time (ET) Ventricular outflow จากค่า peak or maximum velocity (PV), time to peak velocity (TPV), Velocity Time Integral (VTI), dimension of pulmonic และ aortic valve ของเส้นเลือด aorta และ pulmonary artery อัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งใช้เวลา ประมาณ ครั้งถึง 1 ชั่วโมง

หมายเหตุ

- สามารถทำซ้ำได้ในสตรีตั้งครรภ์คนเดิมแต่ต่างอายุครรภ์ จนกว่าจะได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ถ้าเริ่มมีลักษณะบวมหน้าจะมีการให้คำแนะนำและให้ทางเลือกในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดตามแนวทางการควบคุมและป้องกันโรคเลือดจางธาลัสซีเมียของโรงพยาบาล

- การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ เทคนิคในการทำจะถูกกำหนดให้ค่า thermal index และ mechanical index ให้อยู่ในเกณฑ์ที่ปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ คือ temperature 1 องศาเซลเซียส โดยที่ AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine (1997) กำหนดไว้ว่าสามารถทำได้นานถึง 50 นาทีโดยที่ temperature < 2 องศาเซลเซียส ได้อย่างปลอดภัยต่อทารกในครรภ์
- 4. ติดตามผลการตรวจหลังได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด เพื่อยืนยันว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่
- 5. สตรีตั้งครรภ์ทุกรายจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานปกติของห้องฝากครรภ์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
- 6. นำข้อมูลทั้งหมดมาวิเคราะห์ทางสถิติ

วิธีวิเคราะห์ข้อมูล (Method of data analysis)

โดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์และโปรแกรมสำเร็จรูป (SPSS version 15.0) ในการวิเคราะห์ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $P < 0.05$

ผลลัพธ์หลัก

ลักษณะการทำงานของหัวใจในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท โดยประเมินจาก Tei index และคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่บ่งชี้ถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างที่เปลี่ยนแปลงจากปกติ เพื่อนำมาหาประสิทธิภาพในการใช้ลักษณะดังกล่าวในการแยกทารกปกติกับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

ผลการศึกษาวิจัย

จากการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ ทั้งหมด 152 ราย สามารถแบ่งกลุ่มตามผลการตรวจวินิจฉัยได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.9 และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค จำนวน 102 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.1 ซึ่งในกลุ่มที่ 2 นี้ ผลการตรวจมีทั้ง ปกติ และ เป็นพาหะโรคเลือดจางสายแอลฟา โดยพบว่าผล ปกติ จำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.8 และ เป็นพาหะ จำนวน 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.3

ข้อมูลพื้นฐาน

อายุเฉลี่ยของสตรีตั้งครรภ์ที่มารับการตรวจ คือ 28 ปี โดยเป็นการตั้งครรภ์ครั้งแรก ร้อยละ 34 อายุครรภ์โดยเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน คือ ประมาณ 17 สัปดาห์ โดยกลุ่มที่เป็นโรค อายุครรภ์เฉลี่ย 16.9 ± 3.11 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ไม่เป็นโรค อายุครรภ์เฉลี่ย 17.6 ± 2.77 สัปดาห์ ร้อยละ 38.2 เป็นการตั้งครรภ์ครั้งแรก

ข้อมูลที่ทำการศึกษา

Tei index

ค่าเฉลี่ยของ ดัชนีและค่าที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจ เปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

Parameter	Diagnosis	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p value
ICT	Bart	8.85	4.584	.64837	0.000*
	Nonbart	6.09	3.022	.29932	
IRT	Bart	8.52	3.906	.55252	0.176
	Nonbart	7.70	3.220	.31892	
ET	Bart	32.03	14.357	2.03052	0.090
	Nonbart	28.61	11.823	1.17066	
Tei index	Bart	.53	.083	.01187	0.001*
	Nonbart	.48	.074	.00735	

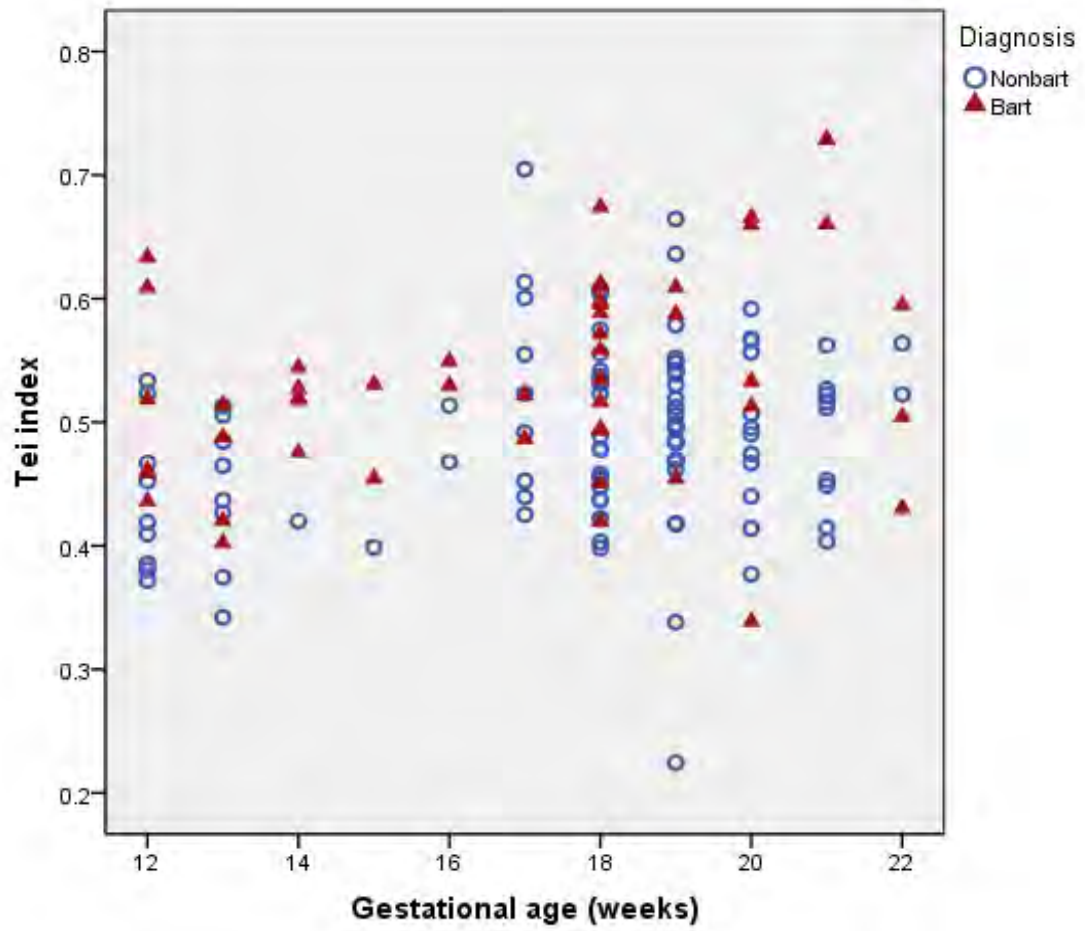
ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่า Isovolumic Contraction Time (ICT) Isovolumic Relaxation Time (IRT) Ejection Time (ET) และ Tei index ในกลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท กับกลุ่มที่ไม่เป็น (*p value < 0.05)

จากผลการศึกษาค่าดัชนี Tei ในกลุ่มที่เป็นโรคจะสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรค (0.53 และ 0.48) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยค่า Isovolumetric contraction time (ICT) ในกลุ่มที่เป็นโรคเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็นโรค ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 8.85 และ 7.70 ตามลำดับ พบว่าในกลุ่มที่เป็นโรค มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ค่า Ejection time (ET) ในกลุ่มที่เป็นโรคมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรค แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า Isovolumetric relaxation time (IRT) มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยดังแสดงในรูปที่ 2-5

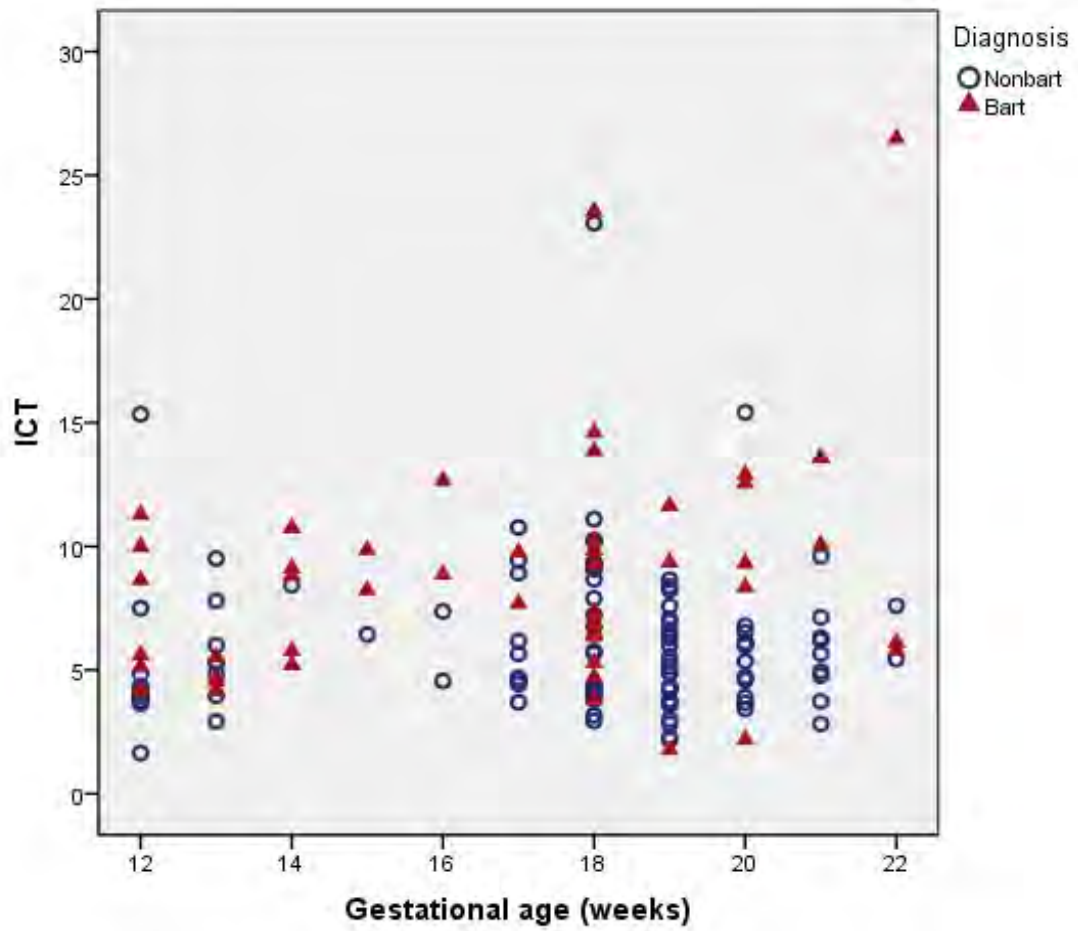
ทำการแบ่งวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อย โดยใช้อายุครรภ์เป็นเกณฑ์ ดังนี้ กลุ่มที่ 1 อายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ จำนวน 34 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เป็นโรค จำนวน 19 ราย และ ไม่เป็นโรค จำนวน 15 ราย กลุ่มที่ 2 อายุครรภ์ 15-17 สัปดาห์ จำนวน 18 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เป็นโรค จำนวน 6 ราย และ ไม่เป็นโรค จำนวน 12 ราย และกลุ่มที่ 3 อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ จำนวน 100 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เป็นโรค จำนวน 29 ราย และ ไม่เป็นโรค จำนวน 71 ราย พบว่าในช่วงอายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ และ ช่วง 18-22 สัปดาห์ ค่า Tei index สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นผลจากค่า ICT ที่เพิ่มขึ้น แต่ ค่า ICT เริ่มเพิ่มขึ้นตั้งแต่ อายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ แต่มีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่อายุครรภ์ 15-22 สัปดาห์ ดังแสดงในตารางที่ 2

	GA 12-14 wk (n=34)		GA 15-17 wk (n=18)		GA 18-22 wk (n=100)	
	Mean $\pm$ SD	P value	Mean $\pm$ SD	P value	Mean $\pm$ SD	P value
ICT Bart	6.90 $\pm$ 2.558	0.054	9.51 $\pm$ 1.757	0.019*	9.72 $\pm$ 5.480	0.000*
Nonbart	5.65 $\pm$ 3.068		6.40 $\pm$ 2.272		6.17 $\pm$ 3.143	
IRT Bart	6.84 $\pm$ 2.508	0.410	10.66 $\pm$ 1.560	0.111	8.95 $\pm$ 4.521	0.095
Nonbart	7.80 $\pm$ 3.568		8.33 $\pm$ 2.823		7.58 $\pm$ 3.218	
ET Bart	26.99 $\pm$ 7.716	0.560	39.46 $\pm$ 6.053	0.007*	33.11 $\pm$ 17.250	0.115
Nonbart	30.57 $\pm$ 13.543		28.43 $\pm$ 6.984		28.13 $\pm$ 12.065	
Tei Bart	0.50 $\pm$ 0.064	0.006*	0.51 $\pm$ 0.035	0.708	0.56 $\pm$ 0.093	0.001*
Nonbart	0.44 $\pm$ 0.057		0.52 $\pm$ 0.089		0.49 $\pm$ 0.070	

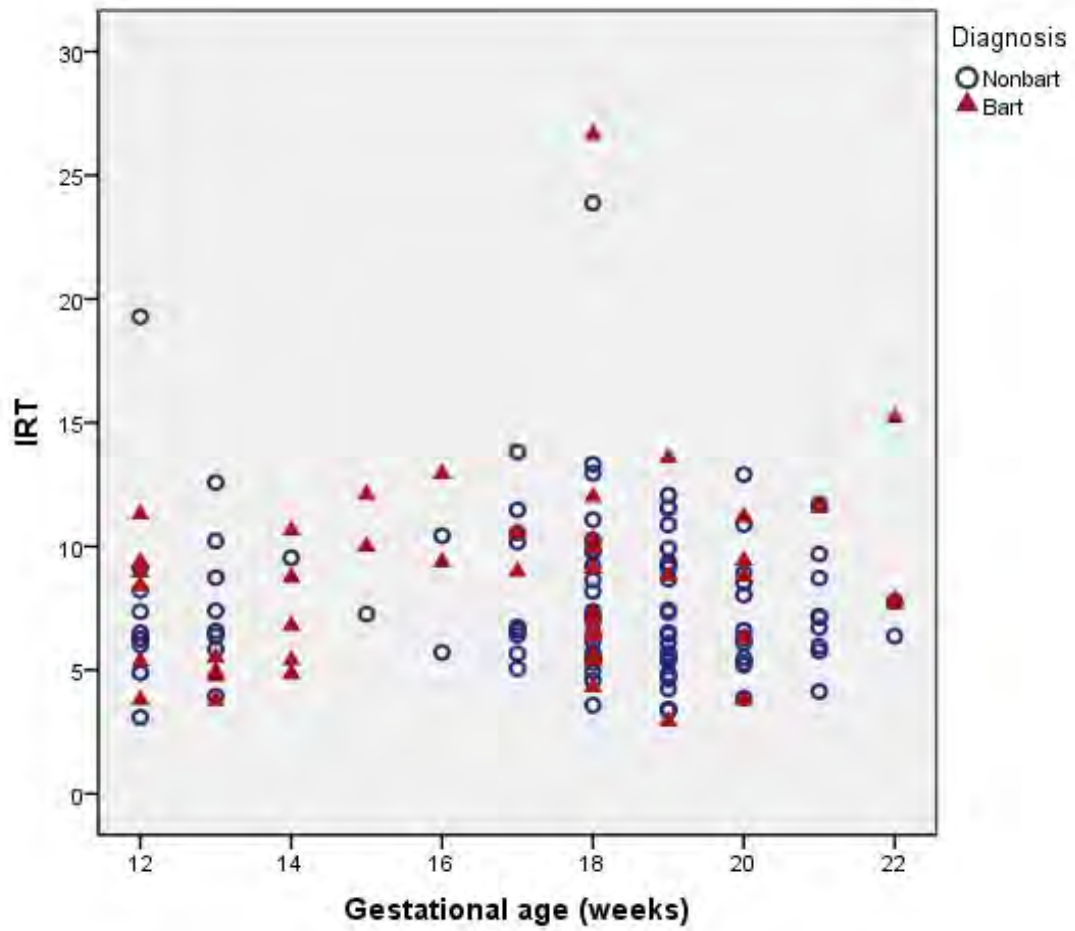
ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบค่า Isovolumic Contraction Time (ICT) Isovolumic Relaxation Time (IRT) Ejection Time (ET) และ Tei index ในกลุ่มที่เป็นโรคอีโมโกลบินบาร์ท กับกลุ่มที่ไม่เป็น ในช่วงอายุครรภ์ต่าง ๆ (*p value < 0.05)



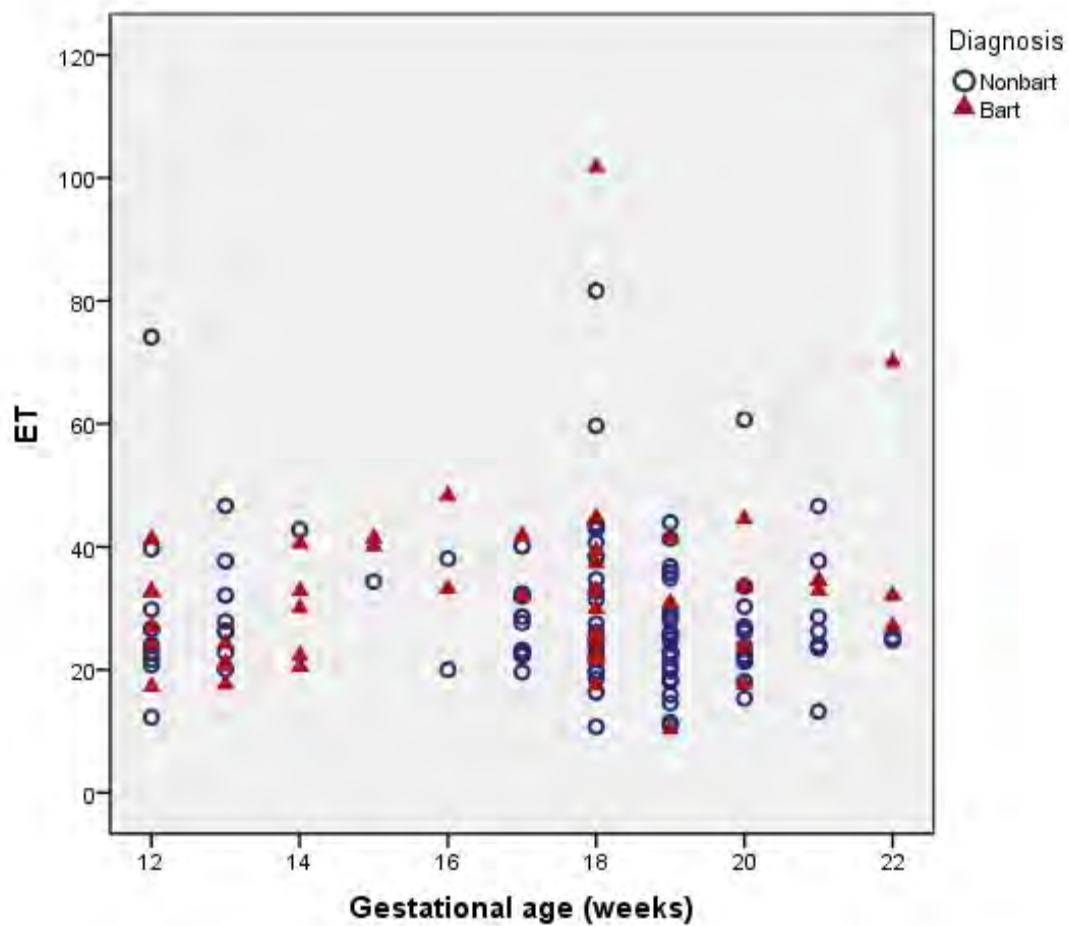
รูปที่ 2 Scatter grams เปรียบเทียบค่า Tei index ระหว่างกลุ่มที่เป็น โรคฮีโมโกลบินบาร์ท และ กลุ่มที่ไม่เป็นโรค ในช่วงอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์



รูปที่ 3 Scatter grams เปรียบเทียบค่า Isovolumetric contraction time (ICT) ระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค ในช่วงอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์



รูปที่ 4 Scatter grams เปรียบเทียบค่า Isovolumetric relaxation time (IRT) ระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค ในช่วงอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์



รูปที่ 5 Scatter grams เปรียบเทียบค่า Ejection time (ET) ระหว่างกลุ่มที่เป็น โรคฮีโมโกลบิน บาร์ท และกลุ่มที่ไม่เป็นโรค ในช่วงอายุครรภ์ 12-22 สัปดาห์

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

การทำงานของหัวใจทารกในครรภ์สามารถประเมินได้จากคลื่นเสียงดอปเพลอร์ ของ atroventricular valve และ semilunar valve ที่จะบอกถึงการทำงานทั้งในช่วงบีบและคลายตัว ซึ่งค่าดัชนีที่นิยมใช้กันมากคือ ค่าดัชนี Tei ซึ่งมีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1995 โดย Tei และคณะ(16) ได้นำเสนอการวัดวิธีนี้ขึ้นมา ซึ่งเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และสามารถประเมินการทำงานของหัวใจได้ดี โดยสามารถประเมินได้ในช่วงบีบและคลายตัวของหัวใจ และยังนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคหัวใจชนิดต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น โดยค่านี้จะไม่สัมพันธ์กับรูปทรงเรขาคณิตของหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตที่อาจมีผลต่อค่าต่าง ๆ (16;17;21;22) ได้ซึ่งก่อนหน้านี้ Ichizuka และคณะ(15) ได้รายงานการใช้ Tei index ในการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ที่มีความผิดปกติ เช่น Twin twin transfusion syndrome และ Hydrops fetalis เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานของ Falkensammer และคณะ(13) ที่พบว่า ค่า Tei index ของทารกในครรภ์จะเพิ่มสูงขึ้นในรายที่มีภาวะ congestive heart failure หรือ hydrops fetalis โดยที่ Chao และคณะ(23) ได้รายงานครั้งแรกเกี่ยวกับค่า Tei index ที่ผิดปกติ ทารกที่เป็น hemoglobin Bart's hydrops fetalis ในช่วงอายุครรภ์ 20 ถึง 42 สัปดาห์ สำหรับการศึกษาที่มุ่งเน้นที่การตรวจทารกในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ ตั้งแต่ 12 ถึง 22 สัปดาห์ ซึ่งจะมีประโยชน์เพื่อจะทำได้ทำให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วยิ่งขึ้น โดยเฉพาะก่อนที่ปรากฏลักษณะ hydrops fetalis และทำการเปรียบเทียบค่า Tei index ระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค

จากการศึกษานี้ให้ข้อมูลที่ค่อนข้างหนักแน่น เกี่ยวกับ การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ ที่ตรวจพบได้ด้วยค่า Tei index ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ cardiac output หรือ การเกิด hypervolemia ที่พบในภาวะทารกที่ซีดมากนั้น สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ โดยจากการแบ่งกลุ่มย่อยในการศึกษานี้เป็น 3 ช่วงอายุครรภ์ ก็ยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจโดยเน้นที่ค่า ICT ที่จะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนและมีผลทำให้ค่า Tei index สูงขึ้นตามมา ซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ ซึ่งนับว่าค่อนข้างเร็วมากสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่พบนี้ ก่อนที่จะพบการเปลี่ยนแปลงจนเกิดภาวะ hydrops และพบว่าการทำงานของหัวใจจะไวต่อภาวะขาด oxygenation ของทารกในครรภ์ โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจ ซึ่งดูได้จากค่า Tei index นั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะเวลานานก่อนจะมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ คือภาวะ hydrops ก่อนที่จะมีการทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ที่มีการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ จากการเพิ่มขึ้นของ afterload myocardial hypertrophy และ diastolic dysfunction จาก ภาวะ cardiac decompression

โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้ได้พิสูจน์ว่า ICT หรือระยะเวลาพักก่อนที่จะเริ่มมีการบีบตัวของหัวใจส่งเลือดผ่านออกไปทาง aorta นั้น เป็นค่าดัชนีที่มีความสำคัญมากในการประเมิน

systolic function(24), ส่วน IRT หรือระยะเวลาพักก่อนที่จะเริ่มมีการคลายตัวของหัวใจก่อนที่จะเลือดจะทะลุเข้าสู่ left ventricle ใช้ในการประเมิน diastolic function(25). โดยจะพบว่าในภาวะที่หัวใจทำงานผิดปกติ ICT จะใช้เวลานานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ต่างจาก IRT ที่มีแนวโน้มจะนานขึ้นแต่ยังไม่ชัดเจน ทำให้ผู้วิจัยได้เข้าใจอย่างถ่องแท้ว่า ทารกในครรภ์ที่มีภาวะซีดร่วมกับมี hypervolemia การทำงานของหัวใจโดยเฉพาะ systolic function จะได้รับผลกระทบมากที่สุด โดยการเพิ่มขึ้นของ ICT เป็นส่งผลให้ ค่า Tei Index เพิ่มขึ้นตั้งแต่ ในช่วงระยะเริ่มต้น และยังเป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึงภาวะซีดของทารกในครรภ์ตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ ด้วย

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับ การทำงานของหัวใจในทารก ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ พบว่า ถึงแม้จะมีการเพิ่มขึ้นของ preload จากภาวะ hypervolemia ในทารกที่มีภาวะซีดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ก็ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ ต่างจากกลุ่มที่มีความผิดปกติหรือพิการของหัวใจ ที่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output โดยที่ไม่มีความผิดปกติของ myocardial contractility หรือภาวะ congestive heart failure จะพบว่าการทำงานของหัวใจจะผิดปกติซึ่งสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ(26;27) แต่อย่างไรก็ดีจากการศึกษานี้เน้นกลุ่มทารกที่มีภาวะซีดตั้งแต่ช่วงแรกของการตั้งครรภ์ที่การทำงานของหัวใจโดยรวมยังเป็นปกติอยู่ ถึงแม้ว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ซึ่งจากการศึกษาก็พบว่าเริ่มมีกล้ามเนื้อหัวใจมีการทำงานหนักมากขึ้นซึ่งเห็นได้ชัดจากการเพิ่มขึ้นของ ICT และค่า Tei index. จากทั้งหมดนี้สามารถอธิบายได้ว่าเป็นการปรับตัวทางสรีรวิทยาของทารกในครรภ์ที่ตอบสนองต่อภาวะซีดหรือภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output มากกว่าเกิดจากพยาธิสภาพของหัวใจที่ส่งผลให้เกิดภาวะ ventricular dysfunction ดังที่มีการกล่าวถึงในการศึกษาส่วนใหญ่ โดยที่การเพิ่มขึ้นของค่า Tei index ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์อาจจะไม่ได้บ่งชี้ถึงภาวะ cardiac dysfunction แต่เป็นการที่ร่างกายพยายามตอบสนองต่อภาวะ hemodynamic overload จากข้อมูลค้นพบและการศึกษาที่ผ่านมา แสดงถึงความสามารถในการแยกแยะระหว่างทารกในครรภ์ที่มีภาวะซีดจากทารกปกติ ตั้งแต่ช่วงแรกของการตั้งครรภ์โดยอาศัยค่า Tei index โดยสามารถใช้ร่วมกับค่า peak systolic velocity(PSV) ของ middle cerebral artery ซึ่งการวัดค่า Tei index นั้นสามารถทำได้ง่าย และไม่ขึ้นกับมุมหรือเทคนิคการวัด และยังไม่สัมพันธ์กับอายุครรภ์ ดังแสดงในหลาย ๆ การศึกษา (16;21;28) แต่บางการศึกษาก็พบว่าค่า Tei index มีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยตามอายุครรภ์น้อย(29)

การศึกษานี้มีจุดแข็ง คือ 1) จำนวนสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยงต่อทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท และทารกในครรภ์ที่เป็นโรคมีย่านมาก 2) เนื่องจากตรวจตั้งแต่ช่วงแรกของการตั้งครรภ์ทำให้ยังไม่ปรากฏลักษณะของภาพอัลตราซาวด์ที่บ่งชี้ถึงภาวะบวม น้ำที่ชัดเจนทำให้ลดอคติในการศึกษาลง ข้อด้อยในการศึกษานี้ก็ยังมีคือ จำนวนสตรีตั้งครรภ์ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 15-17 สัปดาห์ค่อนข้างน้อยทำให้ไม่สามารถทดสอบความแตกต่างทางสถิติได้อย่างชัดเจนเมื่อแบ่งพิจารณาเป็นกลุ่มย่อย ความแปรปรวนจากการวัดค่าต่าง ๆ จากอัลตราซาวด์ ซึ่งเป็นการทำย้อนหลังเมื่อทราบผลตรวจวินิจฉัยแล้ว และในผู้ที่มีการพบการผิดปกติในการตรวจอัลตราซาวด์จะ

สามารถทราบได้ว่ารายใดสงสัยว่าเป็นโรค จากลักษณะเริ่มต้น เช่น หัวใจโต ซึ่งไม่นับรวมกลุ่มที่มีภาวะบวมหน้าแบบรุนแรง และการศึกษาไม่ได้ทดสอบความแปรปรวนระหว่างผู้ทำการตรวจซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดความแปรปรวนได้ในการศึกษา

โดยสรุป ค่า Tei index และ ICT ของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ช่วงแรกของการตั้งครรภ์ ก่อนที่จะเกิดลักษณะบวมหน้า ค่า Tei index จึงน่าจะนำมาใช้ในการตรวจหาทารกที่เป็นโรคตั้งแต่อายุครรภ์น้อย ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นจากการศึกษานี้ น่าจะบ่งชี้ว่า ค่า Tei index เป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์และมีความสามารถในการนำมาใช้เพื่อวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ ทั้งนี้ควรจะต้องมีการศึกษาต่อเนื่องเพิ่มเติมเพื่อทดสอบถึงประสิทธิภาพให้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น รวมถึงความสามารถในการวินิจฉัยเมื่อนำไปใช้ร่วมกับการตรวจทางอัลตราซาวด์อื่น ๆ เช่น คลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ middle cerebral artery cardiothoracic ratio หรือ placental thickness เป็นต้น

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

- อยู่ระหว่างการพิจารณาตีพิมพ์ ดังmanuscript ดังเอกสารแนบหมายเลข 1
- เรื่อง Fetal Myocardial Performance (Tei) Index in Fetal Hemoglobin Bart's Disease

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

เชิงวิชาการ

- เป็นการวิจัยนำร่องเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาต่อไปถึง การนำมาร์กเกอร์ทางอัลตราซาวด์ต่าง ๆ มาใช้ร่วมกันในการตรวจหาทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เพื่อเป็นการทดสอบประสิทธิภาพในการเป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยโรค
- นำไปสู่การเรียนการสอนในระดับแพทย์ต่อยอดหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก โดยเน้นให้ศึกษาและฝึกการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของหัวใจทารกให้มากขึ้น และนำไปใช้เพื่อตรวจหาทารกที่มีความเสี่ยงต่อโรคฮีโมโกลบินบาร์ทร่วมกับวิธีอื่น ๆ ในระดับสถาบันต่อไป
- นำเสนอในที่ประชุมต่าง ๆ
 - การประชุมปฏิบัติการเรื่อง Fetal echocardiography II: Doppler velocimetry วันที่ 15-16 กันยายน 2554 ณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หัวข้อนำเสนอชื่อ "Spectral Waveform In Cardiac Anomaly" เอกสารแนบหมายเลข 2
 - การนำเสนอผลงานปากเปล่า (Oral presentation) ในงานประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 26 วันที่ 4-6 ตุลาคม 2554 หัวข้อนำเสนอ เรื่อง "Fetal Myocardial Performance (Tei) Index In Hemoglobin Bart's Hydrops Fetalis" เอกสารแนบหมายเลข 3

Reference List

- (1) Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Lee CP, Sin SY. Second-trimester hydrops fetalis in pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Prenat Diagn* 1997 Mar;17(3):267-9.
- (2) Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Lee CP, Sin SY. Early ultrasound prediction of pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Prenat Diagn* 1997 Apr;17(4):327-32.
- (3) Lam YH, Sin SY, Lam C, Lee CP, Tang MH, Tse HY. Prenatal sonographic diagnosis of conjoined twins in the first trimester: two case reports. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 Apr;11(4):289-91.
- (4) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. *J Ultrasound Med* 2004 Jan;23(1):49-55.
- (5) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal sonographic cardiothoracic ratio at midpregnancy as a predictor of Hb Bart disease. *J Ultrasound Med* 1999 Dec;18(12):807-11.
- (6) Bahado-Singh RO, Oz AU, Hsu C, Kovanci E, Deren O, Onderoglu L, et al. Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep;183(3):746-51.
- (7) Cosmi E, Dessole S, Uras L, Capobianco G, D'Antona D, Andrisani A, et al. Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. *J Ultrasound Med* 2005 Feb;24(2):209-13.
- (8) Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Apr;25(4):323-30.
- (9) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K. Middle cerebral artery peak systolic velocity of healthy fetuses in the first half of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2007 Aug;26(8):1013-7.

- (10) Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongsong T. Identification of fetuses with hemoglobin Bart's disease using middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jun;33(6):694-7.
- (11) Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. High fetal splenic artery peak velocity in fetuses with hemoglobin Bart disease: a preliminary study. *J Ultrasound Med* 2009 Jan;28(1):13-8.
- (12) Davis LE, Hohimer AR, Giraud GD, Reller MD, Morton MJ. Right ventricular function in chronically anemic fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Apr;174(4):1289-94.
- (13) Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med* 2001;29(5):390-8.
- (14) Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Jul;19(7):407-13.
- (15) Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005 Mar;81(3):273-9.
- (16) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 Dec;26(6):357-66.
- (17) Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Sep;11(9):849-56.
- (18) Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jan;21(1):33-6.

- (19) Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Cardiac blood flow studies in fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Jan;13(1):48-51.
- (20) Bigras JL, Suda K, Dahdah NS, Fouron JC. Cardiovascular evaluation of fetal anemia due to alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(3):197-202.
- (21) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996 Nov;9(6):838-47.
- (22) Pellett AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography* 2004 Oct;21(7):669-72.
- (23) Chao G, Zheng C, Meng D, Su J, Xie X, Li W, et al. Tei index: the earliest detectable cardiac structural and functional abnormality detectable in Hb Bart's foetal edema. *Int J Cardiol* 2009 May 29;134(3):e150-e154.
- (24) Wolk MJ, Keefe JF, Bing OH, Finkelstein LJ, Levine HJ. Estimation of Vmax in auxotonic systoles from the rate of relative increase of isovolumic pressure: (dP-dt)kP. *J Clin Invest* 1971 Jun;50(6):1276-85.
- (25) Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979 Sep;13(9):514-22.
- (26) Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. Fetal ventricular shortening fraction in hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 2011 Jan;117(1):84-91.
- (27) Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Venous Doppler studies in low-output and high-output hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):488-6.
- (28) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996 Sep;28(3):658-64.

- (29) Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2001 Oct 15;88(8):927-32, A9.

Fetal Myocardial Performance (Tei) Index in Fetal Hemoglobin Bart's Disease

Suchaya Luewan, M.D.

Fuenglada Tongprasert, M.D.

Kasemsri Srisupundit, M.D.

Theera Tongsong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Chiang Mai University,
Thailand

Word Count: Abstract 208, Body text 1950

Corresponding Author

Theera Tongsong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50200, THAILAND

Tel : 66 53 946429 Fax: 66 53 946112

E-mail : ttongson@mail.med.cmu.ac.th

Short Title: Tei index in Hb Bart's Disease

Key Words: Myocardial performance (Tei) index, Doppler velocity, Hydrops fetalis, Hemoglobin Bart's disease

Abstract

Objective: To assess the effectiveness of Tei index in differentiating fetal Hb Bart's disease in pregnancies at risk in the first half of pregnancy

Materials and Methods: Pregnancies meeting the inclusion criteria were consecutively recruited to the study. The inclusion criteria were as follows: 1) singleton pregnancies, 2) gestational age of 12-22 weeks, 3) at risk of Hb Bart's disease, 4) confirmed fetal diagnosis of Hb Bart's disease. Fetuses with frank hydrops fetalis or fetuses with chromosomal abnormalities or structural anomalies were excluded. Tei index was performed and immediately recorded before invasive prenatal diagnosis was performed.

Results: Of 152 fetuses, 50 were finally proven to be affected by Hb Bart disease, and the remainders were unaffected. Mean ($\pm$ SD) Tei index were 0.48 ± 0.07 and 0.54 ± 0.08 in group of unaffected and affected fetuses, respectively. The mean difference was 0.05 which was statistically significant ($p < 0.001$). Likewise, mean ($\pm$ SD) isovalumetric contraction time (ICT) in normal fetuses were also significantly different from that of affected fetuses.

Conclusion: In the first half of pregnancy, Tei index in the fetuses with Hb Bart's disease was significantly higher than that in normal fetuses implying that Tei index may be a novel useful and non-invasive tool for early detection of fetal Hb Bart's disease among pregnancies at risk.

Introduction

Homozygous alpha-thalassemia-1 or Hb Bart's disease is one of the common health problems in South East Asia(1;2). The affected fetuses are usually lethal. Furthermore, serious maternal complications are often encountered in pregnancies with this fetal disorder, including severe preeclampsia, dystocia and postpartum hemorrhage associated with enlarged placenta. It is therefore essential for early diagnosis and termination of pregnancy before the presence of hydropic changes. Although invasive procedures such as chorionic villous sampling or cordocentesis are gold standard for diagnosis, sonographic diagnosis currently represents the mainstay investigation for such fetuses since it is non-invasive and highly effective(3-5). Nevertheless, no any sonomarker is perfect and new non-invasive technique is needed to be sought for. In condition of myocardial workload secondary to anemia and hypervolemia, fetal cardiac function of affected fetuses may be different from that of normal fetuses. Abnormal fetal cardiac function may probably be an early subtle sign of fetal anemia due to Hb Bart's disease before development of hydrops fetalis.

To quantify the changes that occur with ventricular systolic and/or diastolic dysfunction, cardiologists have used the Myocardial Performance Index, also known as the Tei index that is named after the investigator who first reported these relationships. This index is computed by adding the isovolumetric contraction time (ICT) and the isovolumetric relaxation time (IRT) and dividing the result by the left ventricular ejection time (ET). Several reports support the usefulness of this index in evaluation of a variety of fetal disorders(6-10). However only a study by Chao et al(7) was involved in evaluation of fetal Hb Bart's disease. In fetal anemia, the fetus increase cardiac output to maintain tissue perfusion, leading to greater cardiac workload. In early phase of fetal anemia while no any

sonographic sign appears, an increase in cardiac workload may be subtly present. Change in cardiac function may indicate fetal anemia before development of other obvious hydropic signs. Chao and et al(7) measured Tei index in 30 fetuses with Hb Bart's disease in the second half of pregnancies (20-42 weeks) and compared them with age matched normal controls. They found that fetuses with Hb Bart's disease developed an abnormal Tei index earlier than overt cavity dilatation and impairment of systolic function suggesting the potential role of Tei index in early detection of fetal Hb Bart's disease.

However, Tei index measurement for prediction of fetuses with Hb Bart's disease in the second half of pregnancies is less clinically helpful since the other songographic signs of hydropic changes usually become obvious. To our best knowledge, the effectiveness of Tei index to assess myocardial performance in differentiating affected from un-affected fetuses among fetuses at risk before hydropic changes has never been studied. Therefore, we conducted this study to assess the effectiveness of Tei index in predicting fetal Hb Bart's disease in pregnancies at risk in the first half of pregnancy.

Materials and Methods

This study was conducted at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University. The study was undertaken with an approval of the research ethical committee. Pregnancies meeting the inclusion criteria were consecutively recruited to the study with written informed consent. The inclusion criteria were as follows: 1) singleton pregnancies, 2) gestational age of 12-22 weeks, based on sonographic biometry in the first half of pregnancy, 3) at risk of Hb Bart's disease, both of the couples were a carrier of alpha-thalassemia-1, based on PCR for Southeast Asian type, 4) fetal diagnosis of Hb Bart's disease on the basis of either DNA analysis of chorionic villous samples or fetal cord blood analysis with high-performance

liquid chromatography. Exclusion criteria included 1) fetuses with obvious sonographic signs of hydropic changes such as ascites, pleural effusion or subcutaneous edema, and 2) fetuses with chromosome abnormalities or structural anomalies other than Hb Bart's disease. Before chorionic villous sampling or cordocentesis, standard ultrasound examinations including fetal biometry, anomaly screening and Tei index measurements were performed and immediately recorded before invasive prenatal diagnosis was performed. All examinations were performed by the authors, just before prenatal diagnostic procedures, using a real-time scanner with GE Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria), equipped with a transabdominal curvilinear transducer of frequency 2 to 5 MHz. The Doppler tracings were recorded during fetal quiescence over 4–5 cardiac cycles. Measurements of Tei index were obtained by placing the sample volume at the outflow tract of the left ventricle to obtain the aortic and mitral flow simultaneously. Valve clicks were used to identify the closure and opening of the atrioventricular and semilunar valves during the measurement of the time intervals. The speed of acquisition was either 50 or 100 m/s. At least three consecutive waveforms with high-quality were measured. Tei index is defined as the sum of the isovolumetric contraction time (ICT) and the isovolumetric relaxation time (IRT), divided by the ventricular ejection time (ET): $(ICT+IRT)/ET$ (Figure 1).

Baseline demographic and obstetric data of the pregnant women were also recorded digitally at the same time. The stored data were analyzed for a comparison of Tei index between fetuses with Hb Bart's diseases and normal fetuses, using the statistical package for the social sciences (SPSS) version 17.0 (Chicago, IL). Quantitative analyses were mean and SD when the distribution was normal and median and range when it was not. The Mann-Whitney U-test was used for quantitative analyses. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Over the study period, January 2010 and March 2011, 152 fetuses at risk of Hb Bart's disease meeting the inclusion criteria were assessed for Tei index. Of 152 fetuses, 50 were finally proven to be affected by Hb Bart disease, and the remainders were unaffected. Mean maternal age ($\pm$ SD) in the group of unaffected and affected fetuses was 28.35 ± 5.94 and 29.50 ± 5.30 years, respectively (Student's T test, $p > 0.05$). Mean gestational age ($\pm$ SD) was 17.66 ± 2.78 and 16.94 ± 3.11 weeks, respectively (Student's T test, $p > 0.05$). In the group of fetuses with Hb Bart disease, mean ($\pm$ SD) Tei index were 0.48 ± 0.7 compared to 0.54 ± 0.08 in group of unaffected fetuses. The mean difference was 0.05 which was statistically significant ($p < 0.001$), as presented in Table 1 and Figure 2. Likewise mean ($\pm$ SD) ICT was also significantly different between the two groups as shown in Table 1. However, IRT and ET had a tendency to be increased in the affected fetuses, no statistical significance was observed.

Table 1 Comparison of Tei index and its components between the group of affected and unaffected fetuses

Parameters	Normal Fetuses (n=102)	Hb Bart's Disease (n=50)	Mean Difference	P value
ICT	6.097 ± 3.023	8.850 ± 4.585	-2.753	0.000
IRT	7.709 ± 3.221	8.521 ± 3.907	-.8116	0.176
ET	28.617 ± 11.823	32.036 ± 14.358	-3.419	0.121
Tei	0.486 ± 0.074	0.537 ± 0.084	-.0508	0.000

Discussion

Fetal cardiac function can be assessed by various Doppler indices of atrioventricular valves and semilunar valves for systolic and diastolic function. Tei index is one of the most common Doppler techniques used for such a purpose. In 1995, Tei et al(11) presented a simple and useful tool to quantify the changes that occur with ventricular systolic and/or diastolic function. Tei index values are well correlated with those of invasive measures of systolic and diastolic function and can be used to determine prognosis in patients with various cardiac disorders, which is not dependent on cardiac geometry, heart rate, and blood pressure(11-15). Recently, Ichizuka et al(9) reported that Tei index was a useful tool for the assessment of fetal cardiac function in a variety of sick fetuses such as TTS, or hydrops fetalis. Likewise, Falkensammer et al(8) demonstrated an increase in Tei index in fetus with congestive heart failure or hydrops fetalis. Chao et al(7) firstly reported abnormal Tei index in Hb Bart's hydrops fetalis in the second half of pregnancy, 20-42 weeks of gestation. Conversely, this study focused on fetuses at risk of Hb Bart's disease before development of hydrops fetalis, during 12-22 weeks of gestation. Our rationale was based on the fact that diagnosis of Hb Bart's disease after mid-pregnancy is not clinically problematic since the several sonographic signs of hydropic changes are usually obvious and readily to be diagnosed whereas our concern is early detection of subtle changes in earlier gestation, when no other signs of hydrops have occurred. Therefore we focused on the first half of pregnancies to determine whether Tei index could differentiate affected from un-affected, among fetuses at risk, or not.

This study strongly suggests that abnormal myocardial performance (Tei index) in response to anemia and increased cardiac output as well as hypervolemia occurs very early

in gestation before development of hydropic changes, signifying that myocardial function is very sensitive to fetal oxygenation. We hypothesize that functional myocardial response to anemia has developed long before morphological change that could be visualized by ultrasound. Presumably, Tei index may be applied to assessment of fetal ventricular myocardial performance in fetal anemia or hypervolemia due to various causes other than Hb Bart's disease or in any condition associated with an increase in the cardiac afterload, myocardial hypertrophy, and diastolic dysfunction due to heart compression.

Previous studies have established that the ICT is an important index for the assessment of systolic function(16), and IRT is an important index for the assessment of diastolic function(17). Interestingly, ICT was significantly longer in affected fetuses while the IRT was not, though tended to increase as well. This is our new insight signifying that fetal anemia and hypervolemia may predominantly effect on systolic function. ICT may be mainly responsible for an increase in Tei Index in early stage and this may be an independent indicator for fetal anemia.

We previously reported that cardiac function in fetal Hb Bart's disease in early gestation does not associated with increased preload in spite of hypervolemia but increase in cardiac output without deterioration of myocardial contractility or congestive heart failure different from that in cardiac disorders(18;19). However, based on this study in early fetal anemia while the fetuses maintain good cardiac function in spite of increased cardiac output, myocardium show some degree of increased workload by increase ICT and Tei index. Therefore, we speculate that this may be fetal physiologic adaptation to cope with anemic state or increased cardiac output rather than pathologic ventricular dysfunction as mostly suggested in literature. An increase in Tei index in early stage may be not a sign of cardiac dysfunction, just a good response to hemodynamic overload.

Based on our findings and previous studies which imply ability in differentiating affected and unaffected fetuses, Tei index may probably play a role in clinical application in early detection of fetal anemia in pregnancies at risk, especially when combined with other parameters such as middle cerebral artery peak systolic velocity. Additionally, Tei index measurement is relatively simple, and angle-independent. More importantly it is gestational age-independent in most studies(8:11-13), though it was slightly change with gestational age in some reports(20).

The strength of this study include 1) the large sample size of pregnancy at risk and the number of affected fetuses, and 2) a prospective nature in which the examiners did not know the diagnosis at the time of ultrasound examination. The weakness of this study may include bias in the measurement of Tei index. The measurement was not completely blinded since the examiners, who were highly experienced in sonographic diagnosis of hydrops fetalis, could visualize the morphology of the fetuses, especially mild cardiomegaly on ultrasound imaging, though cases with frank hydrops had been excluded. Morphologically, the diagnosis of Hb Bart's disease in such fetuses might have been anticipated. Additionally, interobserver variation among the sonographers was not tested.

In summary, the Tei index and ICT of fetuses with Hb Bart's disease was increased from early gestation before hydropic change occurred, suggesting that they may effectively differentiate affected and unaffected fetus with Hb Bart's disease among fetuses at risk in early gestation and this might be a new clinical diagnostic tool for such a purpose in early pregnancy. However, the effectiveness in clinical application is yet to be elucidated.

Acknowledgement

The authors wish to thank the Thailand Research Fund (TRF) for financial support

Conflict of Interest: No

References

- (1) Ko TM, Hsieh FJ, Hsu PM, Lee TY. Molecular characterization of severe alpha-thalassemias causing hydrops fetalis in Taiwan. *Am J Med Genet* 1991 Jun 1;39(3):317-20.
- (2) Lemmens-Zygulska M, Eigel A, Helbig B, Sanguansermsri T, Horst J, Flatz G. Prevalence of alpha-thalassemias in northern Thailand. *Hum Genet* 1996 Sep;98(3):345-7.
- (3) Leung KY, Cheong KB, Lee CP, Chan V, Lam YH, Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha(0)-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jan 4;35(2):149-54.
- (4) Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongsong T. Identification of fetuses with hemoglobin Bart's disease using middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jun;33(6):694-7.
- (5) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. *J Ultrasound Med* 2004 Jan;23(1):49-55.
- (6) Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* 2008 Jun;32(3):190-3.
- (7) Chao G, Zheng C, Meng D, Su J, Xie X, Li W, et al. Tei index: the earliest detectable cardiac structural and functional abnormality detectable in Hb Bart's foetal edema. *Int J Cardiol* 2009 May 29;134(3):e150-e154.
- (8) Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med* 2001;29(5):390-8.
- (9) Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, et al. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005 Mar;81(3):273-9.
- (10) Letti Muller AL, Barrios PM, Kliemann LM, Valerio EG, Gasnier R, Magalhaes JA. Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jul;36(1):26-31.
- (11) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 Dec;26(6):357-66.

- (12) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996 Nov;9(6):838-47.
- (13) Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995 Aug;26(2):135-6.
- (14) Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Sep;11(9):849-56.
- (15) Pellett AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography* 2004 Oct;21(7):669-72.
- (16) Wolk MJ, Keefe JF, Bing OH, Finkelstein LJ, Levine HJ. Estimation of Vmax in auxotonic systoles from the rate of relative increase of isovolumic pressure: (dP-dt)kP. *J Clin Invest* 1971 Jun;50(6):1276-85.
- (17) Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979 Sep;13(9):514-22.
- (18) Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Venous Doppler studies in low-output and high-output hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):488-6.
- (19) Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. Fetal ventricular shortening fraction in hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 2011 Jan;117(1):84-91.
- (20) Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2001 Oct 15;88(8):927-32, A9

Legend

Figure 1 Diagram of Doppler waveform representing the calculation of the left ventricular Tei index.. Interval a extends from the cessation to the onset of mitral inflow and includes the isovolumetric contraction time (ICT), the ejection time (ET, the duration of left ventricular outflow) and the isovolumetric relaxation time (IRT).

Figure 2 Error bar chart of Tei index (A) and isovolumetric contraction time; ICT (B) values showing mean and 95% CIs of normal fetuses and fetuses with Hb Bart's disease

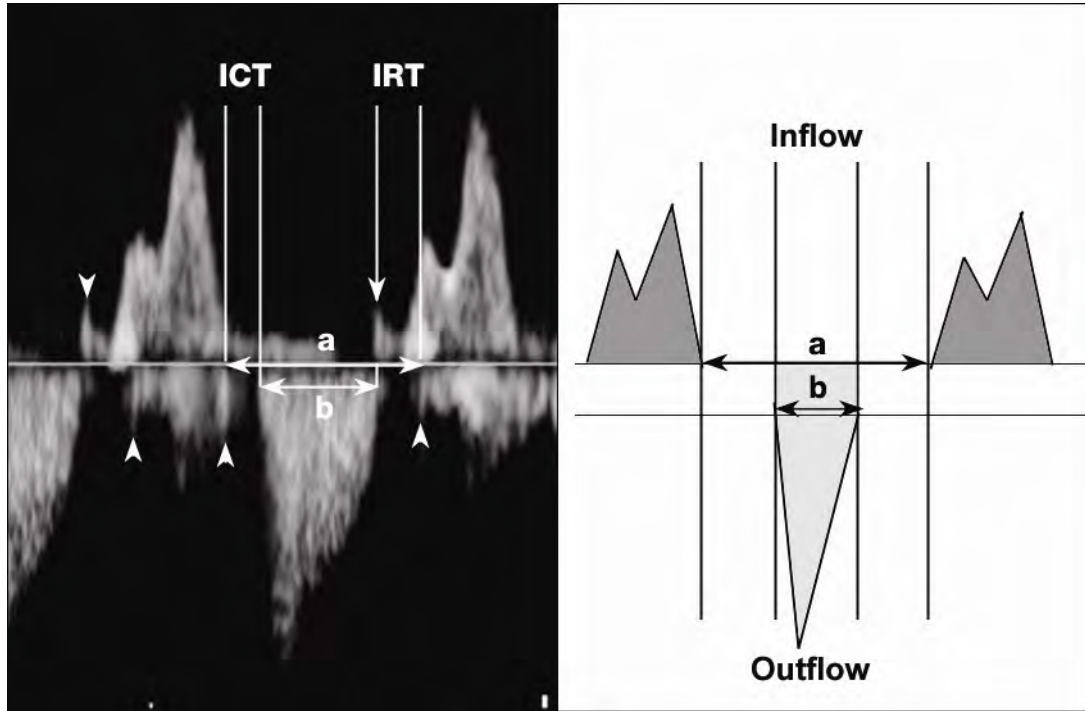


Figure 1 Image and diagram of Doppler waveform representing the calculation of the left ventricular Tei index; Interval **a** extends from the cessation to the onset of mitral inflow and includes the isovolumetric contraction time (ICT), **b** or the ejection time (ET, the duration of left ventricular outflow) and the isovolumetric relaxation time (IRT), Note: arrowhead representing valve clicks

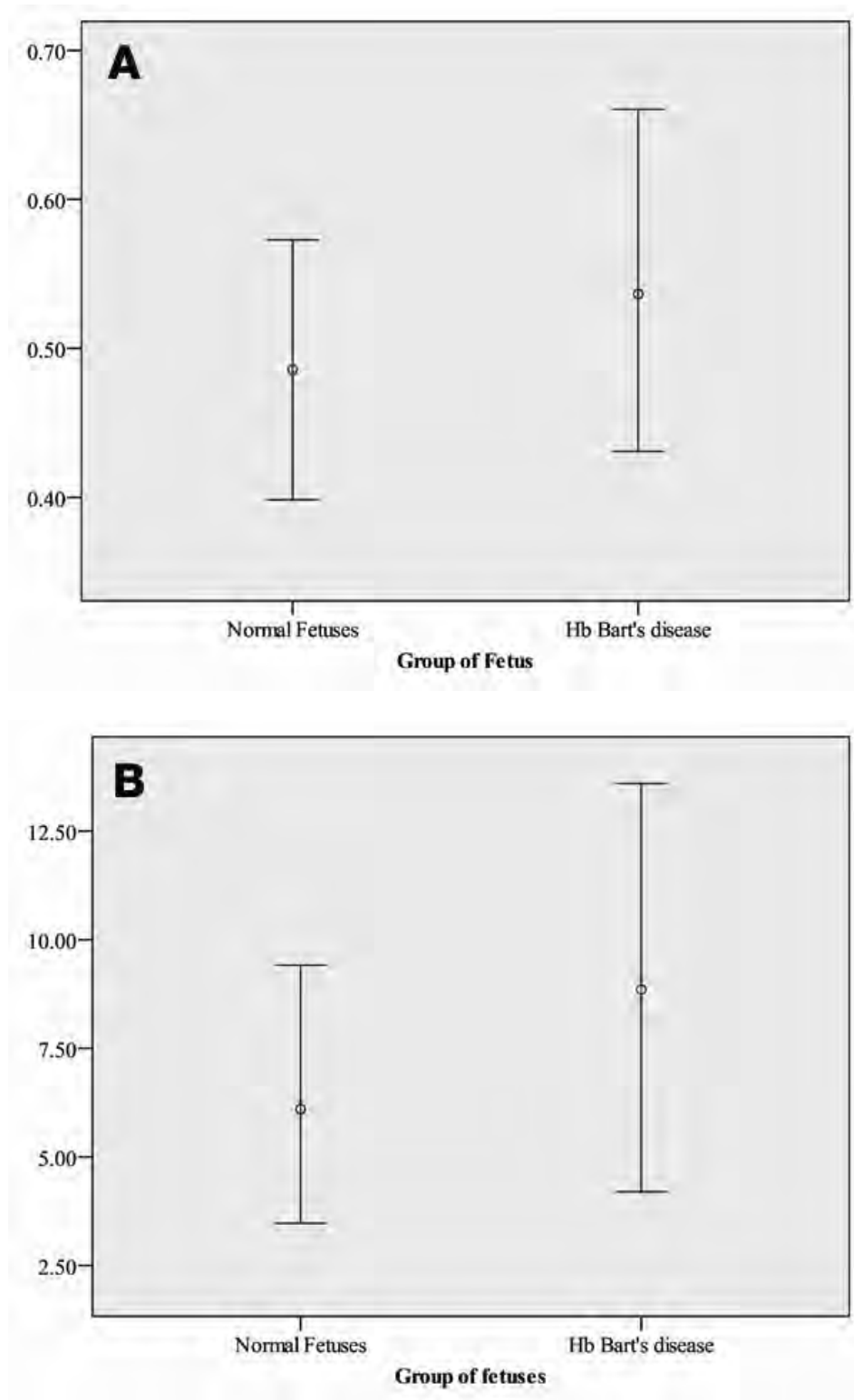
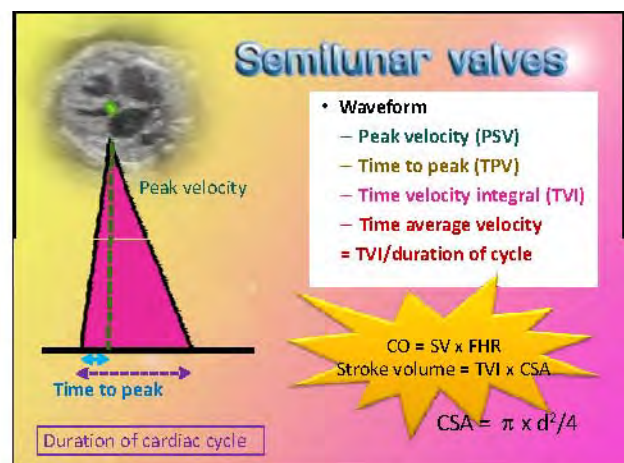
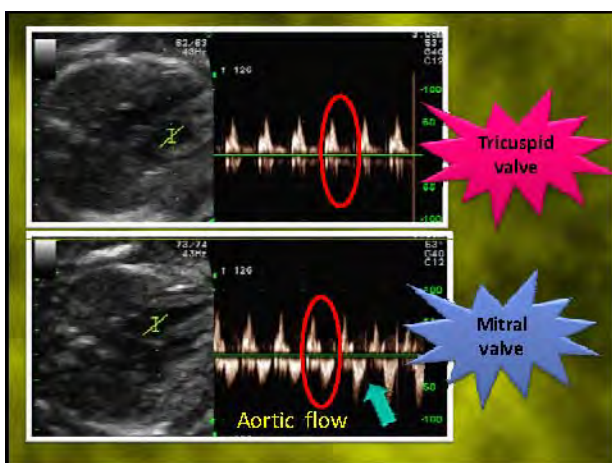
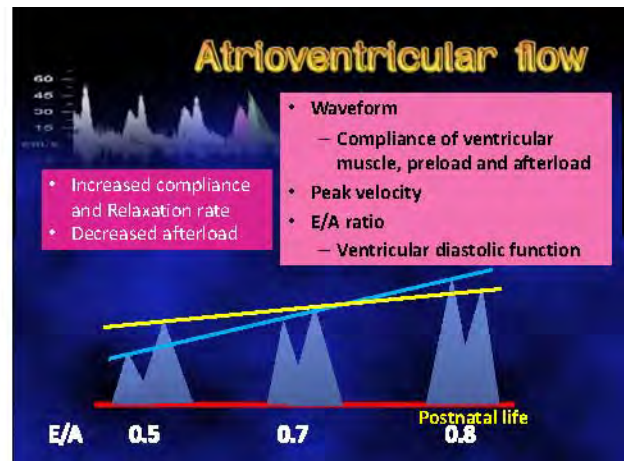
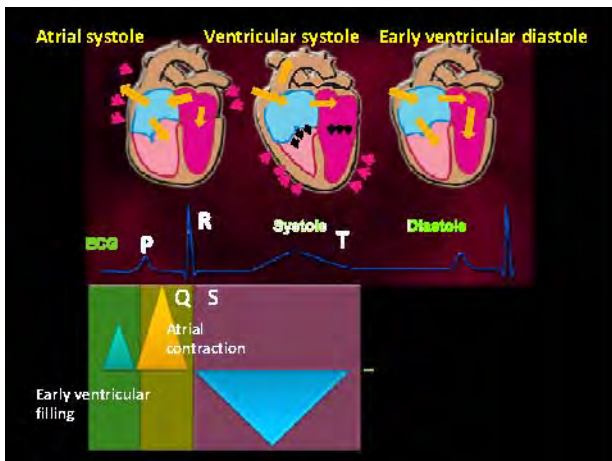
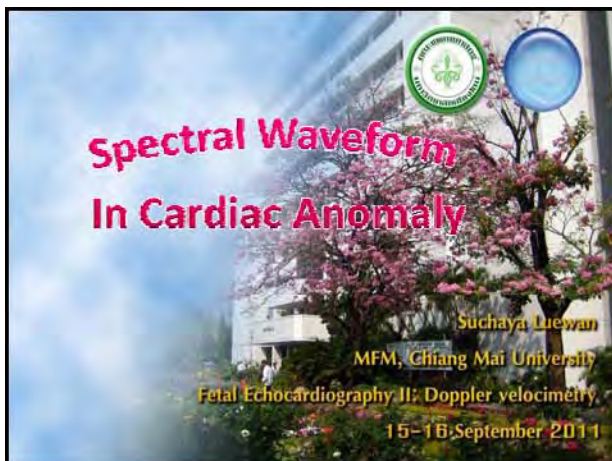
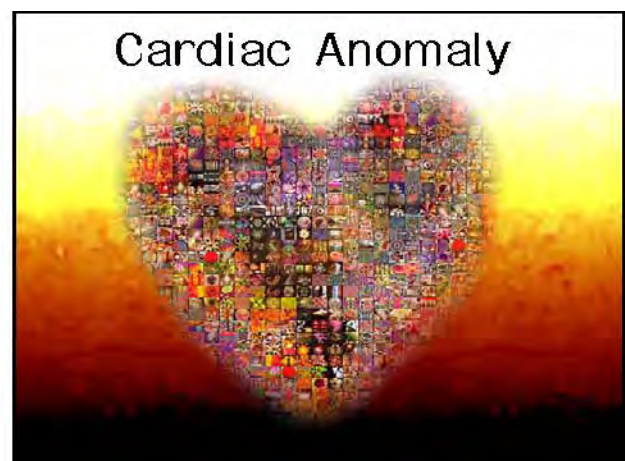
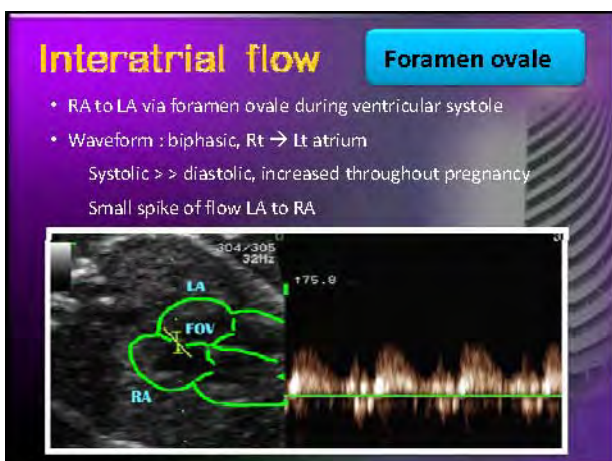
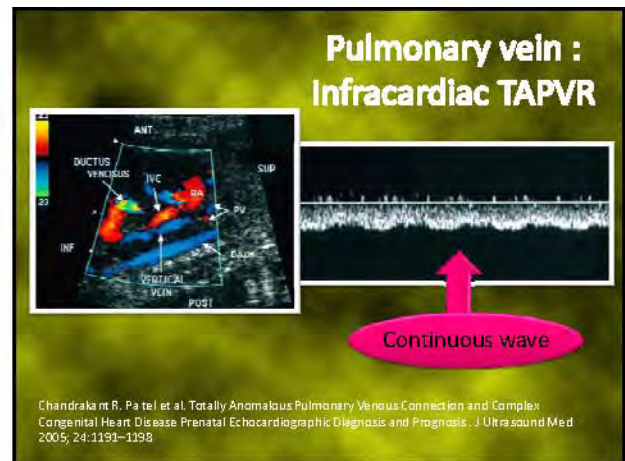
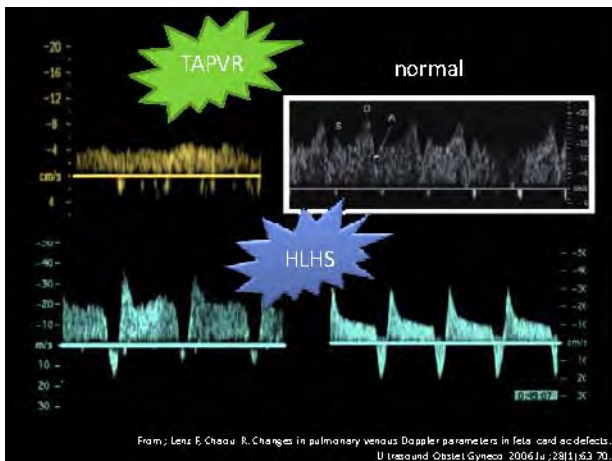
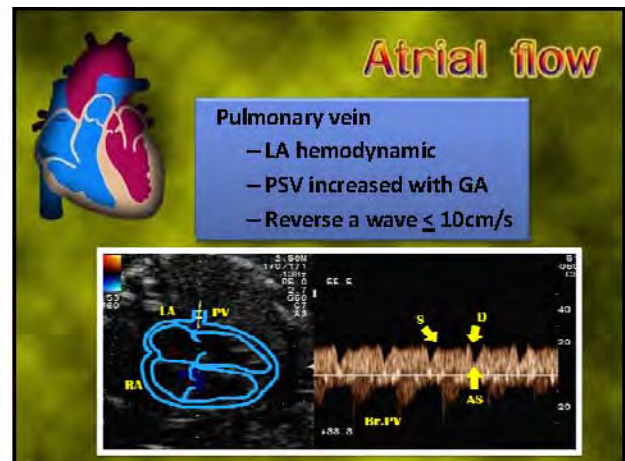
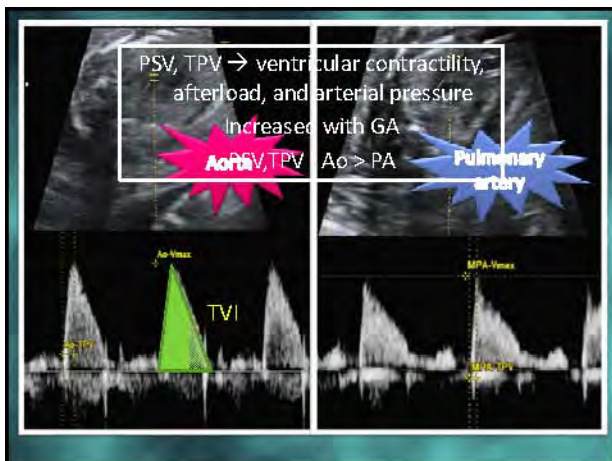
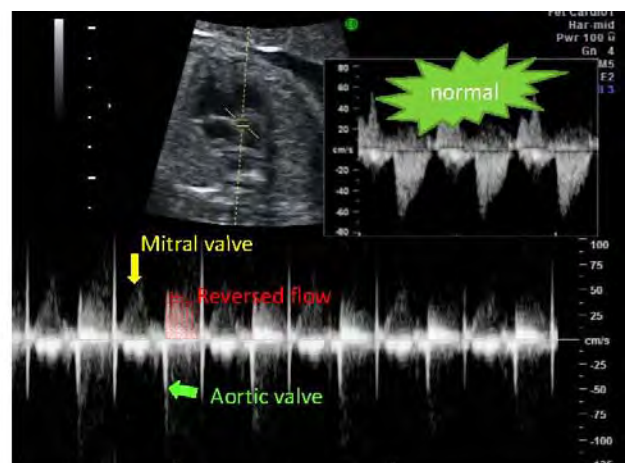
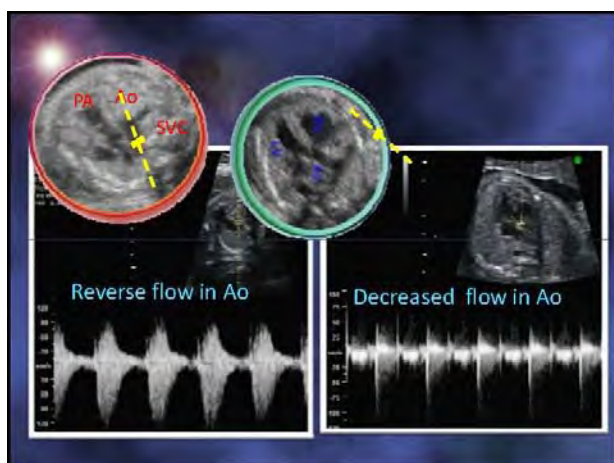
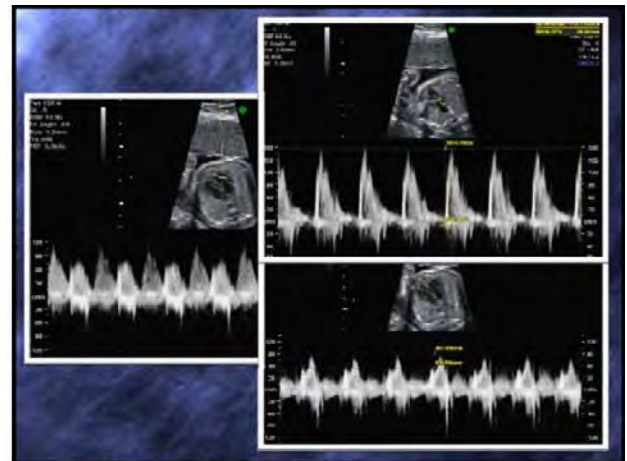
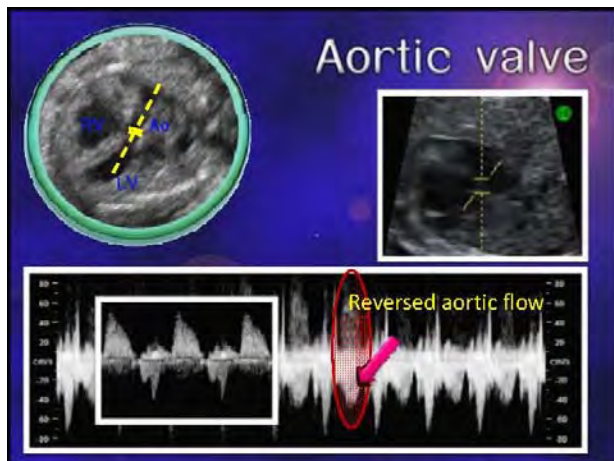
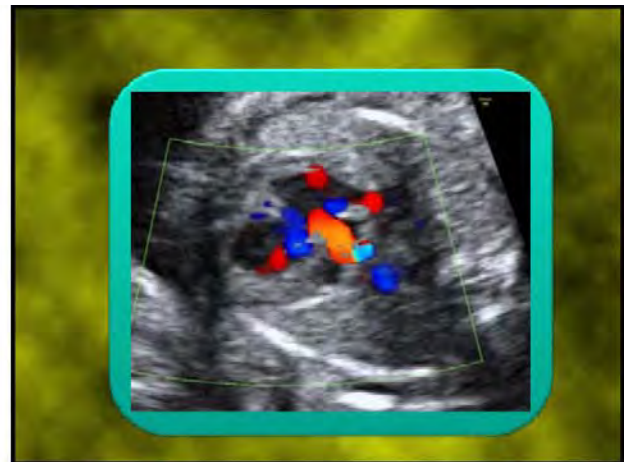
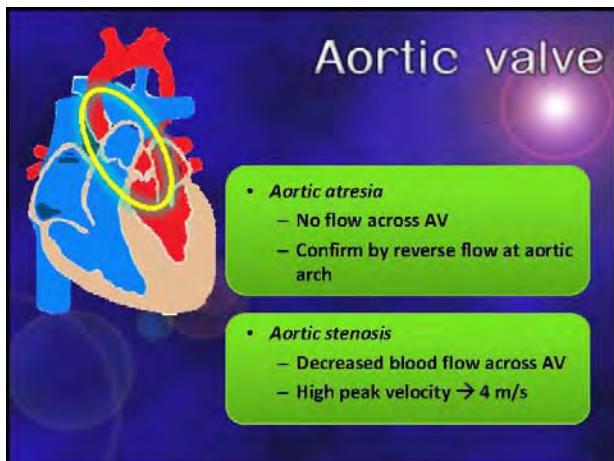
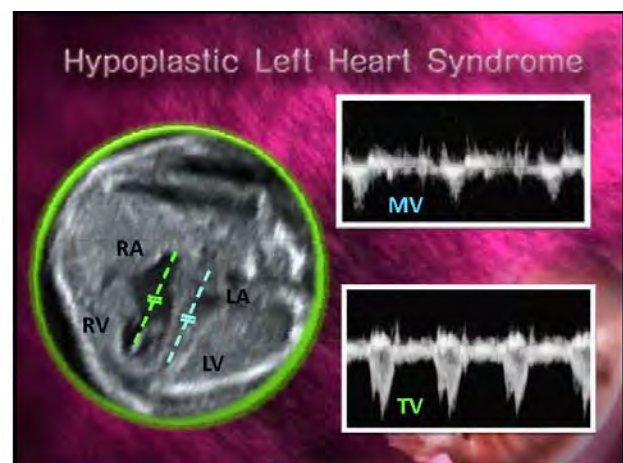
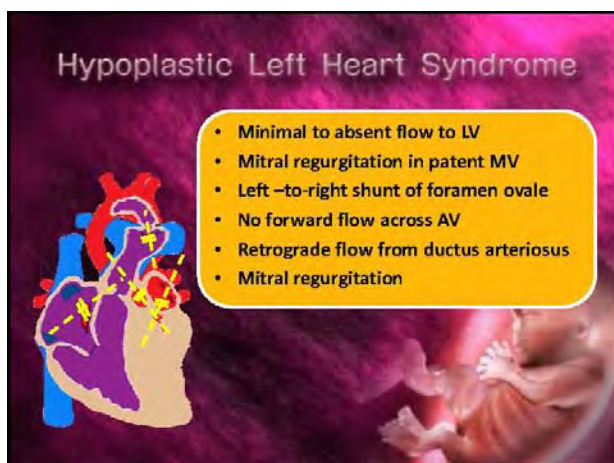
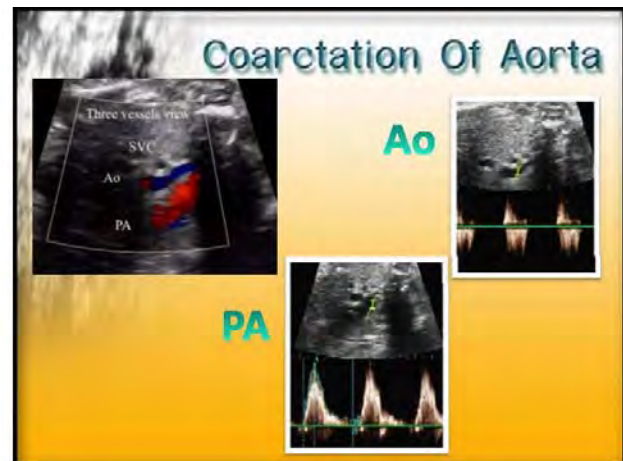
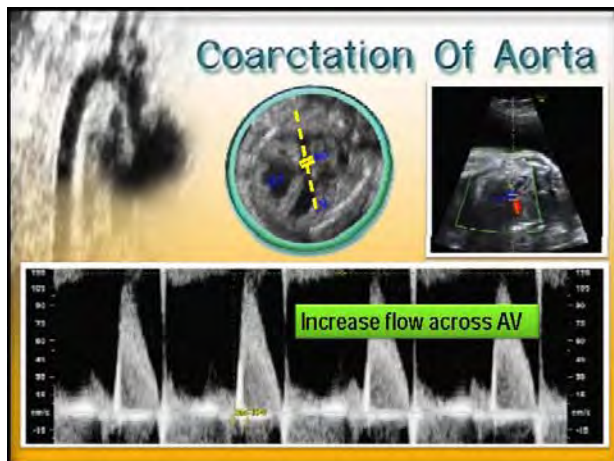
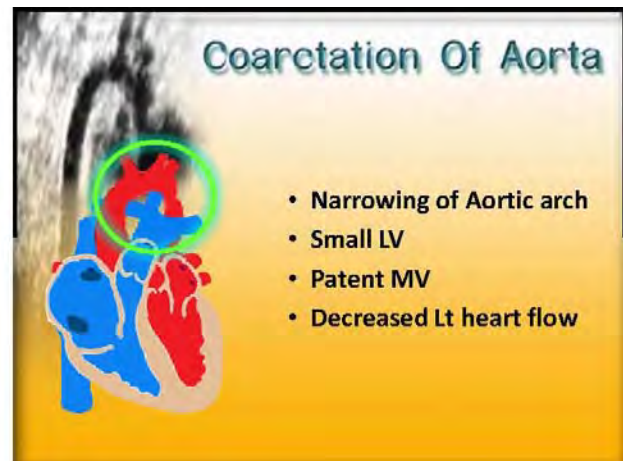
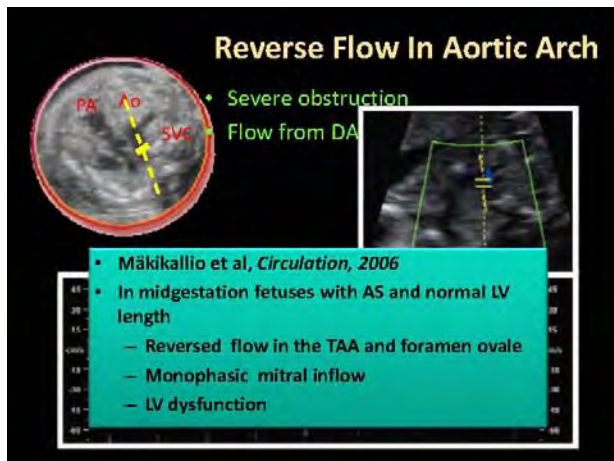


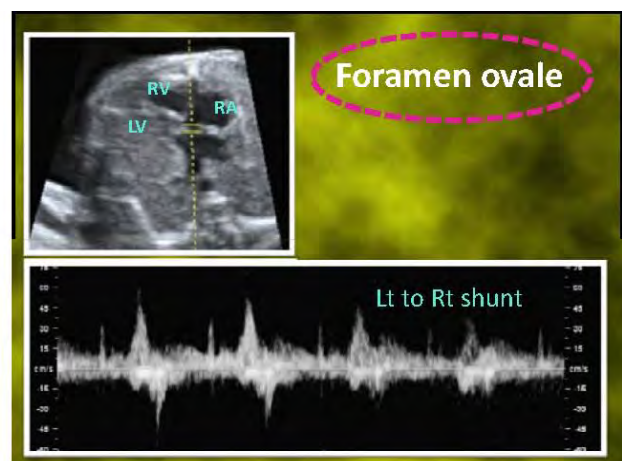
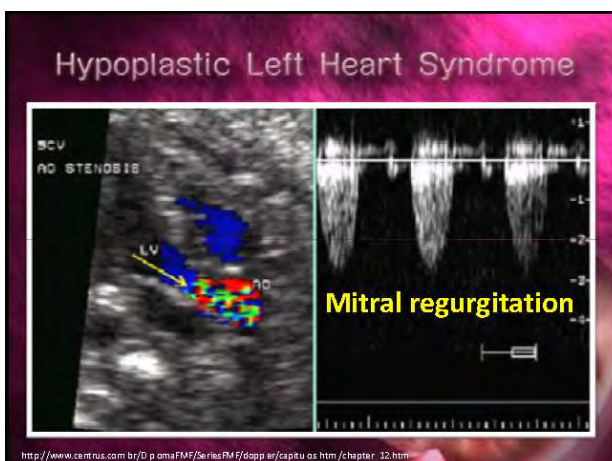
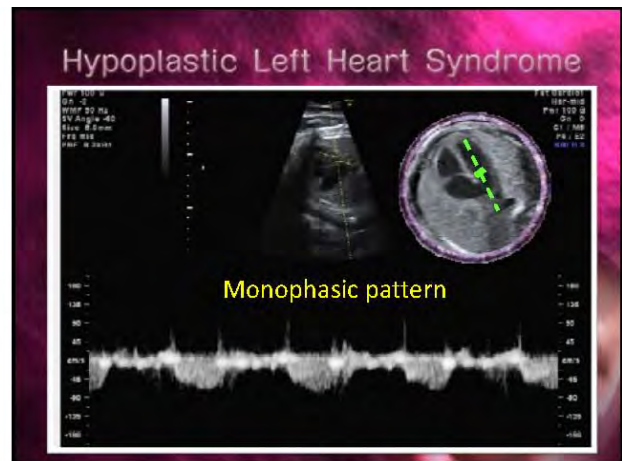
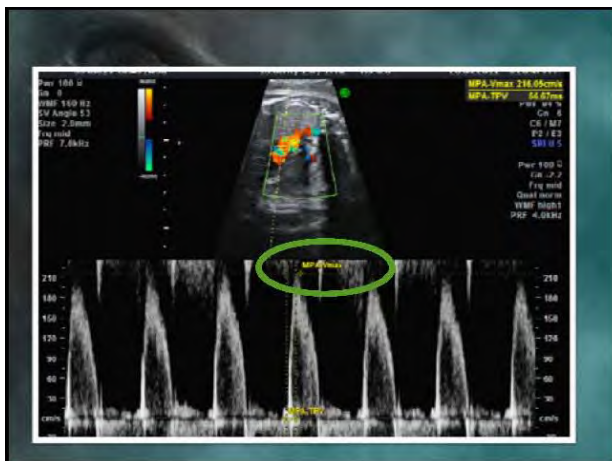
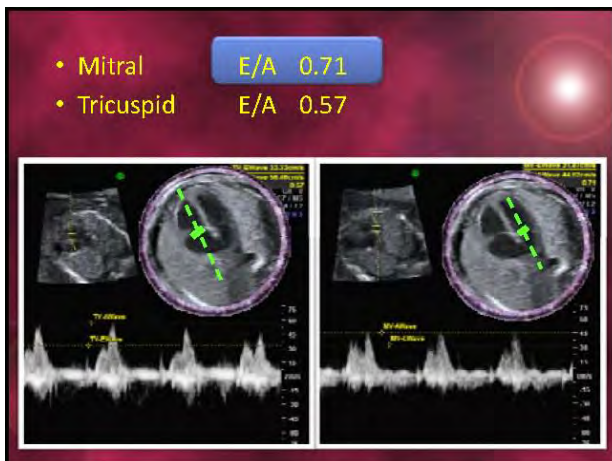
Figure 2 Error bar chart of Tei index (A) and isovolumetric contraction time; ICT (B) values showing mean and 95% CIs of normal fetuses and fetuses with Hb Bart's disease

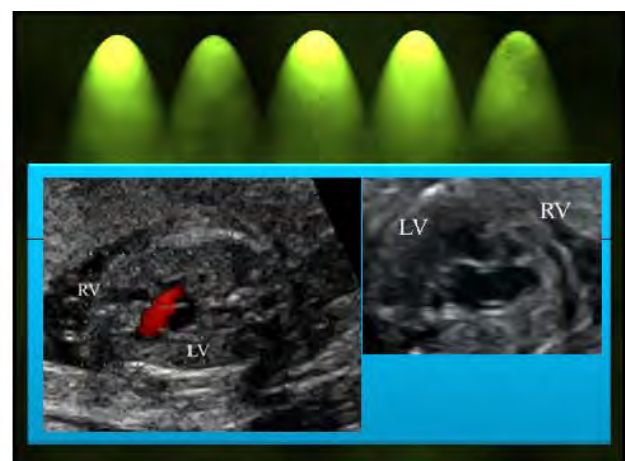
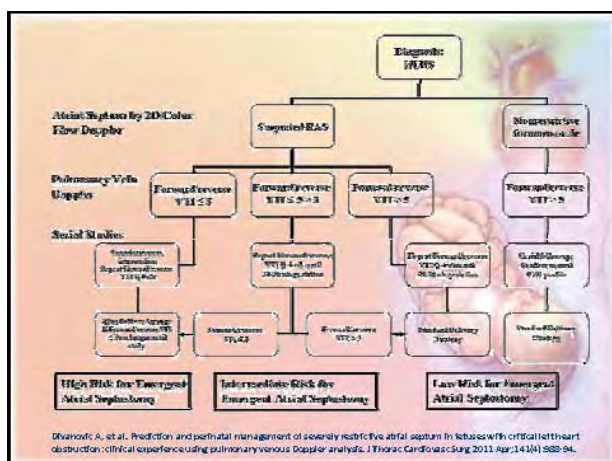
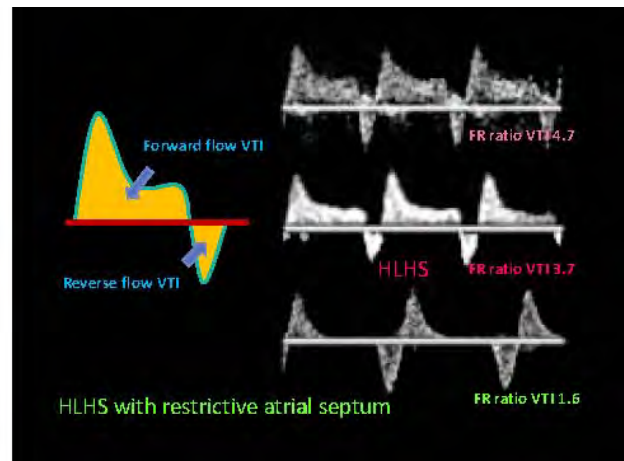
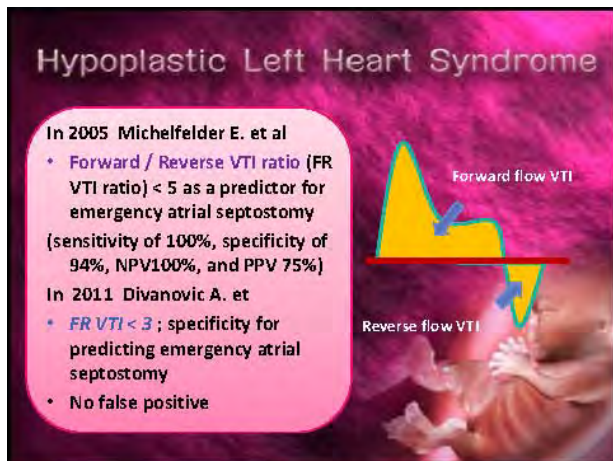
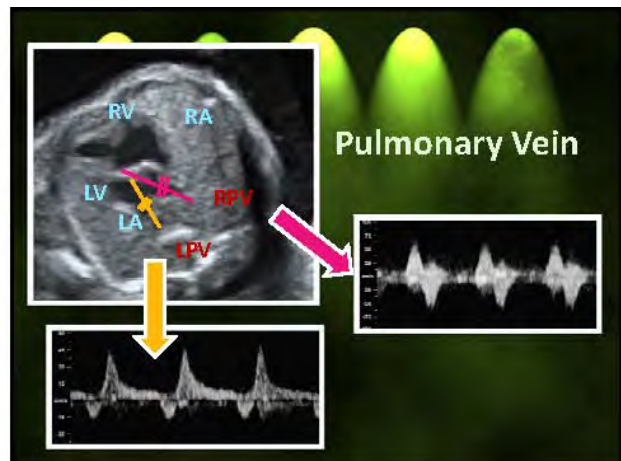
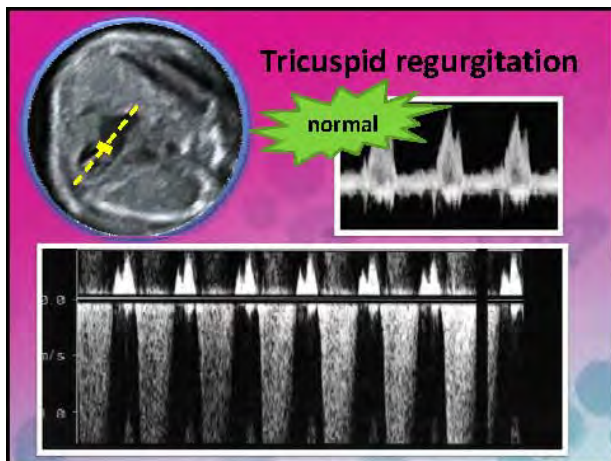








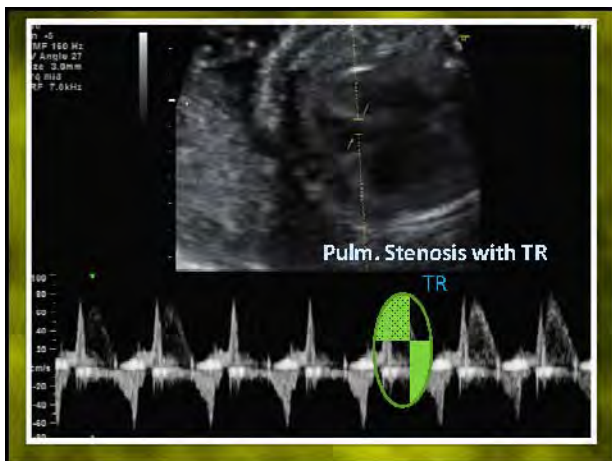
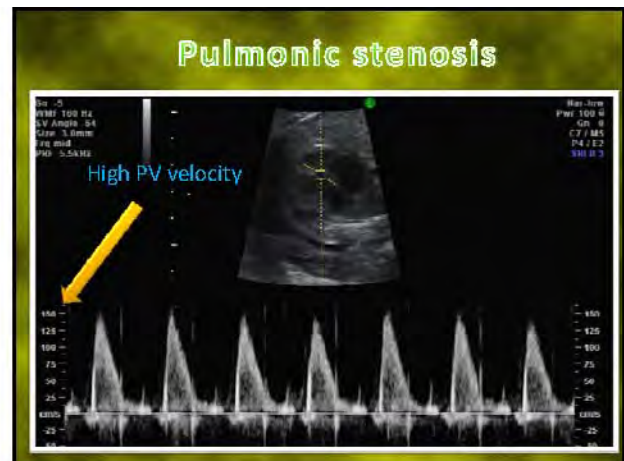




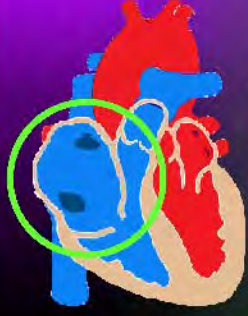
Pulmonic valve flow



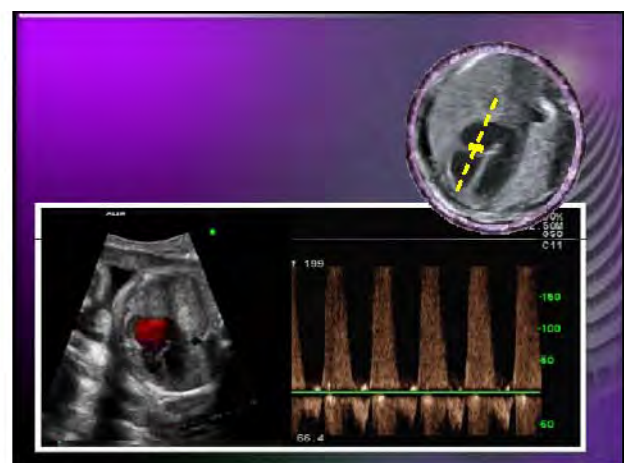
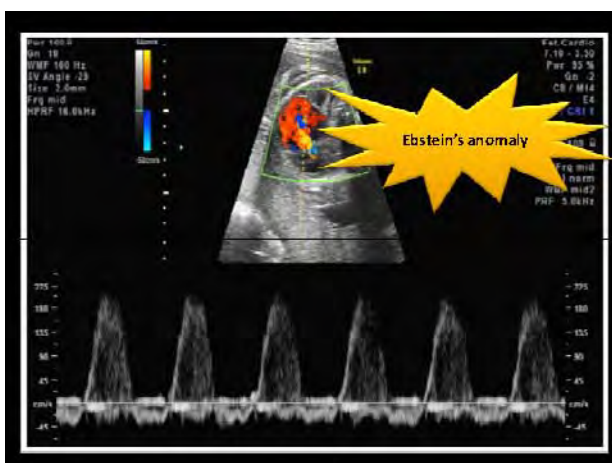
- **Pulmonary atresia**
 - No flow across valve
 - Reversed flow at arterial duct
- **Pulmonic stenosis**
 - Increased velocity $\rightarrow$ 4 m/s

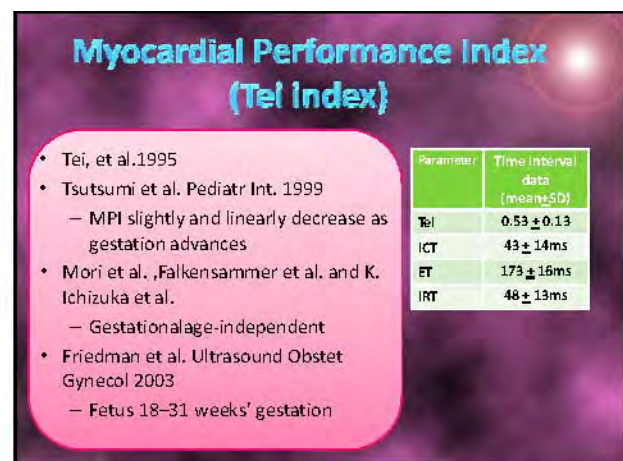
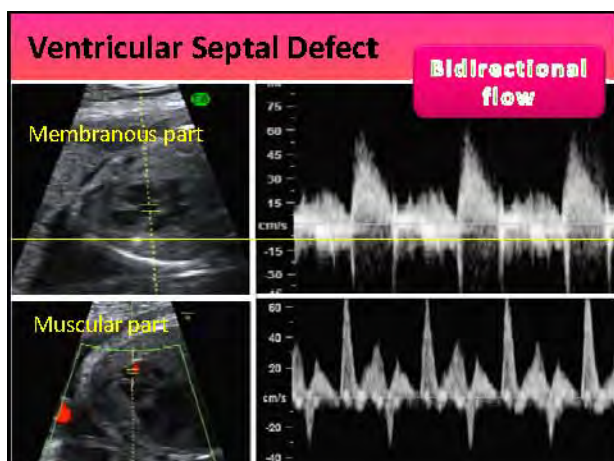
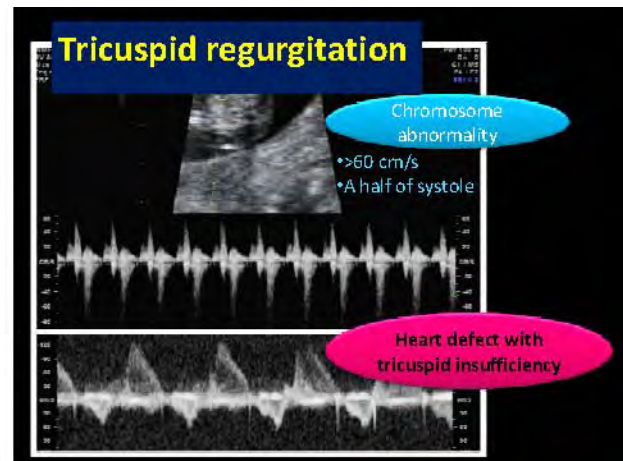
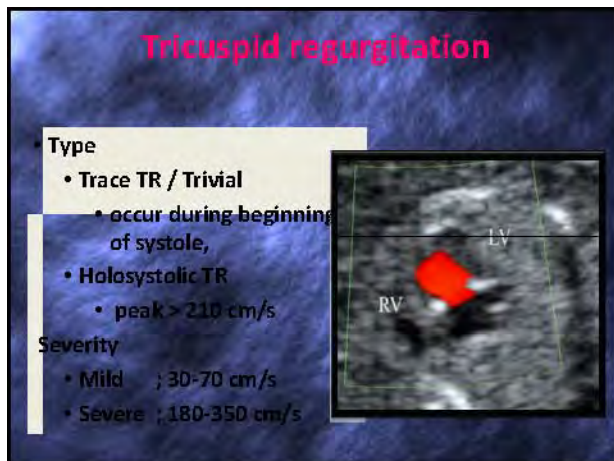



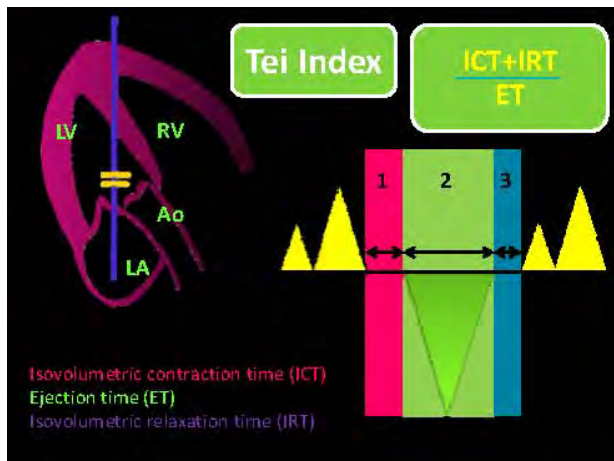
Ebstein's anomaly



- Tricuspid leaflets displaced toward apex
- Atrialized of RV
- Dilated RA
- Dysplastic TV
- Severe TR

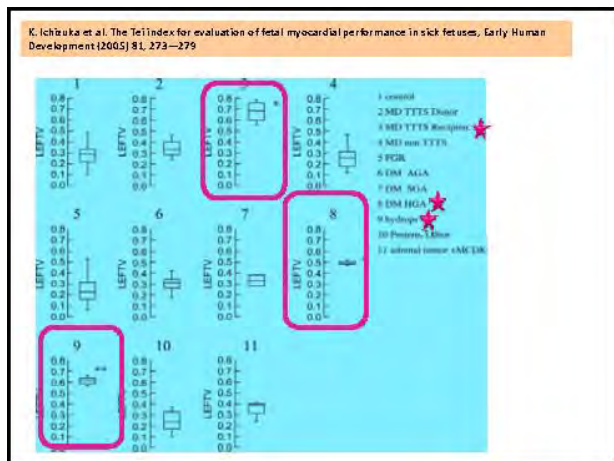






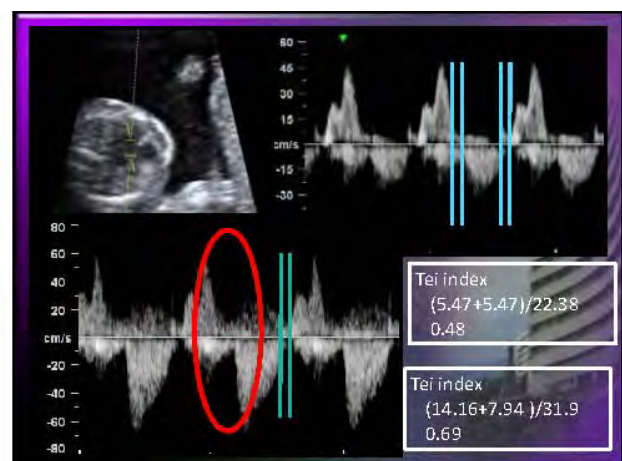
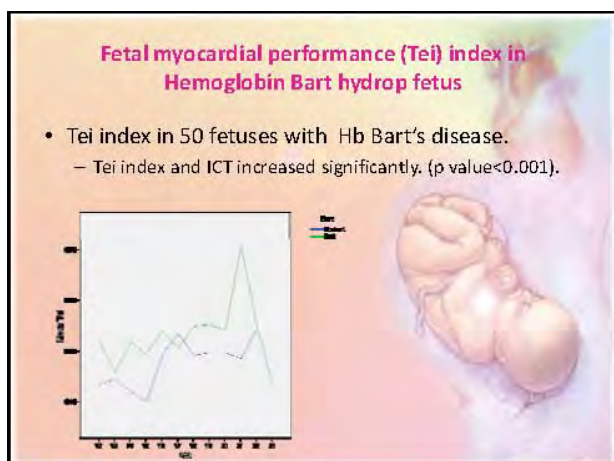
Clinical application

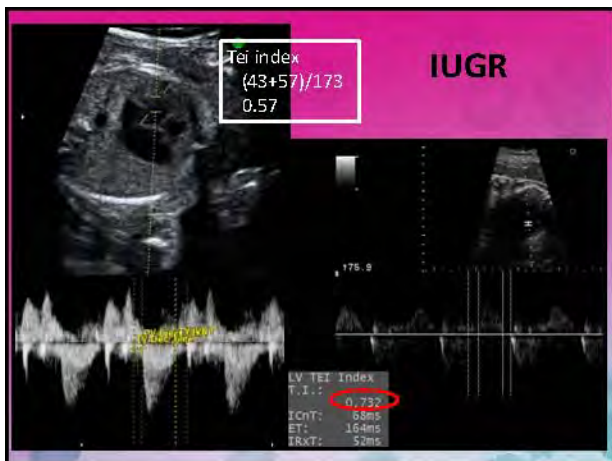
- TTTS (A. Szawast. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007)
 - Increased in recipient fetus ; heart failure due to hypervolemia , high afterload secondary to increased placental vascular resistance.
- Fetus with inflammatory response (Letti M^o uller et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 26–31.)
 - Increased LV MPI (0.63 ± 0.13 , $P = 0.007$). While
 - Short ET, normal ICT and IRT (154 ± 17 , $P = 0.003$)
- Hydrops fetalis (G. Chao et al. *International Journal of Cardiology* ,2009)
 - LV and RV Tei index increased progressively from 20-week gestation ($p < 0.05$)



Clinical application

- Preeclampsia (Aji et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009)
 - MPI does not change in mild or severe pre-eclampsia.
 - The lower mitral E-wave and A-wave peak velocities and the lower aortic PSV seem to reflect the increased cardiac afterload.
- IUGR & DM (Tsumumi T et al. *Pediatr Int* 1999)
 - Increased MPI in IUGR fetuses after 27 wks
- R. Cruz-Martinez, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011
 - In early-onset IUGR, MPI and Aol and DV Doppler indices all increase.
 - Before delivery MPI
 - Increased MPI (70.4%) was significantly higher than that of abnormal Aol-PI (55.7%; $P < 0.01$) and DV-PI (47.8%; $P < 0.01$).





Conclusion

Atrioventricular flow

Mitral valve

- Hypoplastic left heart syndrome
- Aortic stenosis

Tricuspid valve

- Pulmonary atresia
- Hypoplastic right heart syndrome

Both

- Dilated and hypertrophic cardiomyopathies

Outflow tract

Aortic valve

- Stenosis
- Coarctation of aorta

Pulmonary valve

- Stenosis
- Regurgitation

MPI

- IUGR, TTS
- Hydrops
- Hypoxic fetuses

