



การทบทวนน้ำ Hydrops Fetalis



(พร้อมซีดี: อินเทอร์เน็ตที่ฟัลติมีเดีย)

พ.ญ. เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ
ศ. น.พ. อีระ ทองสง
หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ทารกบวมน้ำ : Hydrops Fetalis

(พร้อมซีดี: อินเทอร์เน็ตแอนด์ฟลัดมีเดีย)

เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ, อีระ ทองสง
หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2555

ISBN: 978-974-672-702-0

พิมพ์ครั้งที่ 1 จำนวน 1,000 เล่ม

สงวนลิขสิทธิ์

24 พฤษภาคม 2555

เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ

ทารกบวมน้ำ = Hydrops fetalis / เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ,

อีระ ทองสง .- - เชียงใหม่ : หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2555

174 หน้า : ภาพประกอบ

ISBN 978-0-470-02356-3

[DNLM 1. Hydrops Fetalis 2. Hematologic Diseases WS 300]

อาร์ตกราฟิค

อีระ ทองสง

พิมพ์ที่

บริษัท ลักษณะรุ่ง จำกัด กรุงเทพฯ, 10120



อารัมภบท

ตำราเล่มนี้
เป็นส่วนหนึ่งของโครงการ
“การวิจัยก่อนคลอดของปัญหาที่พบบ่อยที่สุดในทารกไทย”
สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

ใน

โครงการทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัยสกว.
โดยมี ศ. น.พ. ชีระ ทองสง เมธีวิจัยอาวุโส สกว. 2553

คำนำ



ทารกบวมน้ำเป็นปัญหาสำคัญทางสูติกรรมไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบวมที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่ง เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคเหนือของประเทศไทย ซึ่งบางภูมิภาค อาจพบได้ สูงถึงร้อยละ 14 ของประชากร และเป็นสาเหตุของภาวะทารกบวมน้ำที่บ่อยที่สุด คือร้อยละ 80-90 ของทารกบวมน้ำทั้งหมด การตั้งครรภ์ที่มีภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเสียไป อันนับเป็นโศกนาฏกรรมทางสูติศาสตร์ที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างแถบภาคเหนือ เนื่องจากการตั้งครรภ์เหล่านี้ นอกจากไม่ได้บุตรที่มีชีวิตรอดแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในมารดาด้วย เช่น 1) ความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ (preeclampsia) ซึ่งมักจะเกิดเร็วและรุนแรงกว่าทั่วไประยะ 2) คลอดยาก เนื่องจากการกดตัวของทารกในครรภ์ ทำให้เพิ่มอัตราการตายของมารดาอย่างยาก เช่น การช่วยคลอดด้วยคีโมอย่างยาก ผ่าตัดทำคลอดทางหน้าท้องทั้ง ๆ ที่ทารกไม่ได้เลี้ยง 3) เพิ่มอุบัติการณ์การตกเลือดหลังคลอด (ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการตายของมารดา) เนื่องจากรกมีขนาดใหญ่ และประการสำคัญที่สุดคือผลเสียต่อสุขภาพจิตของมารดาและบิดาที่ต้องรอคอยการตั้งครรภ์ที่สูญเสียไป และยังคงมีความเสี่ยงในครรภ์ต่อไปอีก อย่างไรก็ตามยังมีภาวะบวมน้ำจากอีกหลายสาเหตุบางอย่างก็สามารถมีชีวิตรอดได้อย่างสมบูรณ์ หากได้รับการดูแลที่เหมาะสม

ปัญหาสำคัญในปัจจุบันคือผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทไม่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด ด้วยวิธีการตรวจเลือดทารก หรือวิธีการอื่น ๆ รวมทั้งไม่ได้รับการวินิจฉัยแม้แต่ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในระยะแรก ๆ ทั้งที่ปัจจุบันนี้เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีใช้แพร่หลายในประเทศไทย แต่ประสบการณ์ในการวินิจฉัยภาวะทารกบวมน้ำด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงนั้นบ่งชี้ว่ามีขีดจำกัดมาก จากเหตุผลสำคัญคือคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถวินิจฉัยภาวะทารกบวมน้ำได้เร็วกว่าที่เคยเข้าใจกันมาในอดีต เป็นเทคนิคการวินิจฉัยที่ไม่เจ็บตัว (non-invasive) ไม่เพิ่มความเสี่ยงใด ๆ แก่ทารกและมารดา และเป็นเทคนิคราคาถูกลงที่มีใช้ทั่วไป จึงนับว่าการเพิ่มประสิทธิภาพและทักษะของผู้ตรวจจะช่วยให้ภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทได้รับการวินิจฉัยเร็วขึ้น เป็นที่น่าชื่นชมและยินดีเป็นอย่างยิ่งที่อาจารย์แพทย์หญิงเกษมศรี ได้ทำการทบทวนอย่างกว้างขวางและลึกซึ้งในการศึกษาทั่วโลกเกี่ยวกับทารกบวมน้ำ และนำมาเสนอในรูปแบบที่ประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสมกับเวชปฏิบัติในประเทศไทย จึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่าตำราเล่มนี้จะมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกบวมน้ำ

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชเนนทร์ วนาภิรักษ์
หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
20 เมษายน 2555



คำนำ

ภาวะการกบมน้ำนับเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย การวินิจฉัยก่อนคลอดช่วยให้สามารถลดอุบัติเหตุการแท้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับการวินิจฉัยก่อนคลอดตั้งแต่อาการอยู่ในระยะเริ่มต้น และมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ทั้งในการวินิจฉัยและการดูแลรักษา ในกระบวนการนี้ จึงมีความจำเป็นที่แพทย์ผู้ปฏิบัติงานจะต้องมีความรู้ความเข้าใจและสามารถประยุกต์ใช้ได้อย่างถูกต้อง ทีมงานจึงจัดทำตำราเล่มนี้ เพื่อให้แพทย์ที่มีหน้าที่ในการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ สามารถตรวจคัดกรอง วินิจฉัยได้อย่างถูกต้อง ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม และได้ทราบถึงความก้าวหน้าในวิชาการด้านนี้ ตำราเล่มนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ

- เผยแพร่ความรู้และแนวทางการป้องกันและวินิจฉัยการกบมน้ำตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ด้วยข้อมูลเชิงประจักษ์และทันสมัย
- เพื่อสร้างบรรยากาศทางวิชาการ การวิจัย การแลกเปลี่ยนความรู้ และความร่วมมือของประชาคมวิจัย
- เป็นการรวบรวมองค์ความรู้เพื่อเป็นที่ยอ้างอิงและนำไปสู่การวางแผนนโยบายในการควบคุมตั้งแต่ระดับชาติไปจนถึงระดับโรงพยาบาลชุมชน

ทีมงานขอขอบพระคุณ สกว. ที่ให้การสนับสนุนโครงการนี้จนประสบผลสำเร็จเป็นอย่างสูง ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี และทีมงานห้องปฏิบัติการธาลัสซีเมีย ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่เป็นทั้งที่ปรึกษาและเอื้ออำนวยความสะดวกทางห้องปฏิบัติการจนบังเกิดผลงานวิจัยระดับนานาชาติจำนวนมาก และเป็นที่มาของหนังสือเล่มนี้

เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ

ธีระ ทองสง

20 เมษายน 2555

ผู้นิพนธ์



อ.พญ. เกษมศรี ศรีสุพรรณดิฐ

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศ. น.พ. อีระ ทองสง

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



สารบัญ

บทที่ 1	ทารกบวมน้ำ : ภาพรวม.....	1
	Hydrops Fetalis: Overview	
บทที่ 2	ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท.....	27
	Hemoglobin Bart's hydrops fetalis	
บทที่ 3	ทารกบวมน้ำชนิด High-Output.....	73
	High-Output Hydrops Fetalis	
บทที่ 4	ทารกบวมน้ำชนิด Low-Output.....	105
	Low-Output Hydrops Fetalis	
บทที่ 5	ทารกบวมน้ำจากการอุดตันการไหลเวียนน้ำเหลืองและเลือดดำ.....	147
	Hydrops Fetalis due to Lymphatic or Venous Obstruction	
บทที่ 6	การให้คำปรึกษาแนะนำในครรภ์ที่มีทารกบวมน้ำ.....	165
	Counseling the Couples in Cases of Hydrops Fetalis	

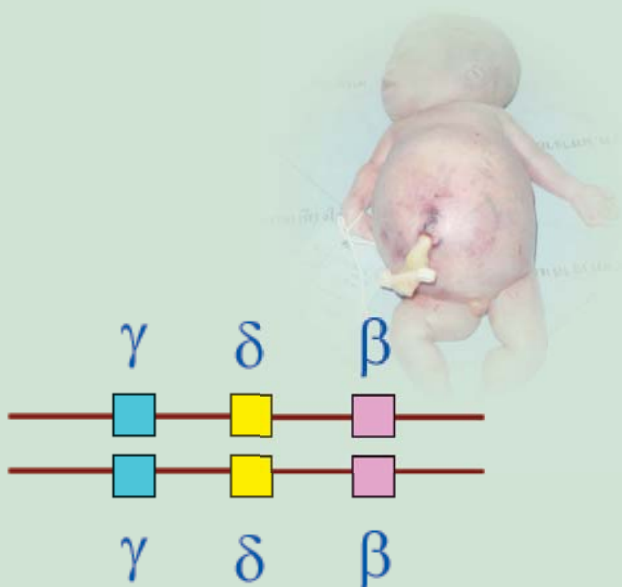
Sorry Birthday

คุณงามความดีอันจะพึงมี
จากตำราเล่มนี้
ขอน้อมอุทิศเป็นกุศลผลบุญ
แต่ทวารกบวมน้ำพุทราย
ที่ต้องจบชีวิตลงก่อนวันเกิด
จากอิทธิพลของการวินิจฉัยก่อนคลอด

บทที่ 1

ทารกบวมน้ำ : ภาพรวม

Hydrops Fetalis: Overview



คำนิยาม (Definition).....	3
ความสำคัญและอุบัติการณ์.....	3
พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดทารกบวมน้ำ.....	5
การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว	7
หัวใจล้มเหลวจากการที่มี cardiac output มากเกินไป.....	7
การลดลงของ colloid oncotic plasma pressure	8
การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability	8
การอุดตันของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ	8
การอุดตันของการไหลเวียนในระบบท่อน้ำเหลือง	8
การจำแนกสาเหตุของทารกบวมน้ำ	10
บวมน้ำชนิด high output.....	11
การบวมน้ำชนิด low-output.....	11
การบวมน้ำจากสาเหตุของการระบายเลือดหรือ	12
ทางเดินน้ำเหลืองในร่างกายผิดปกติ	
ภาวะบวมน้ำในกรณีอายุครรภ์น้อย.....	12
แนวทางการวินิจฉัยและสืบค้น (Investigation) ในรายทารกบวมน้ำ.....	15
สรุป.....	23
เอกสารอ้างอิง.....	23



คำนิยาม (Definition)

ภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์ที่เรียกว่า Hydrops fetalis นั้น มาจากรากศัพท์ภาษากรีกและละติน ซึ่งมีความหมายคือการที่ทารกในครรภ์มีปริมาณของน้ำที่สะสมในชั้นเนื้อเยื่อหรือช่องว่างต่างๆในร่างกายมากผิดปกติ (effusion) และมักพบร่วมกับการบวมน้ำของรกและสายสะดือ ทำให้รกมีขนาดใหญ่มากกว่าปกติ (placentomegaly) ซึ่งรกอาจบวมทั้งหมดหรือบวมบางส่วนหรือในบางกรณีรกอาจไม่บวมเลยก็ได้ และมักพบว่าปริมาณน้ำคร่ำที่มากกว่าปกติ (polyhydramnios) ร่วมด้วย โดยทารกบวมน้ำนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในทุกระยะของการตั้งครรภ์ ไม่ว่าจะเป็นไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จนถึงทารกครรภ์ครบกำหนด

การวินิจฉัยก่อนคลอดว่าทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำหรือไม่อาศัยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งจะพบลักษณะผิวหนังของทารกที่มีอาการบวมหรือมีน้ำคั่งอยู่ในช่องว่างต่างๆตามร่างกายของทารก เช่น มีน้ำในช่องท้อง (ascites) หรือ มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pleural or pericardial effusion) ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัย (diagnosis) คือต้องพบว่ามีน้ำขังในช่องว่างต่างๆเหล่านี้ (effusion) อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง อย่างไรก็ตามในบางกรณีพบว่าทารกมีน้ำสะสมในร่างกายเพียงแค่ 1 ตำแหน่ง เช่น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือมีน้ำในช่องท้องเพียงตำแหน่งเดียว หรือมีการบวมทั่วตัวของชั้นผิวหนังทารกเท่านั้น ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่าเป็นภาวะบวมน้ำที่เพิ่งเกิดขึ้นในระยะต้นๆ และถ้าปล่อยทิ้งไว้ ปริมาณน้ำสะสมในร่างกายอาจเพิ่มตำแหน่งขึ้นได้ตามลำดับ นอกจากนี้ในการวินิจฉัยภาวะทารกบวมน้ำ ไม่ควรรวมเกณฑ์การวินิจฉัยในเรื่องของปริมาณน้ำคร่ำที่มากกว่าปกติ (polyhydramnios) เข้าไปด้วย เนื่องจากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดน้ำคร่ำมากกว่าปกตินั้นแตกต่างออกไป และทารกบวมน้ำไม่จำเป็นต้องมี

ปริมาณน้ำคร่ำมากเสมอไปเพราะอาจตรวจพบว่าน้ำคร่ำมีน้อยกว่าปกติก็ได้ ตัวอย่างเช่น ทารกที่เป็น Turner syndrome ในระยะท้ายๆก่อนเสียชีวิต หรือทารกที่บวมน้ำจากการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ตั้งแต่ออยู่ในครรภ์ หรือแม้แต่สาเหตุที่พบบ่อยของประเทศไทย คือ ระยะท้ายๆก่อนการเสียชีวิตของทารกบวมน้ำจากโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท จะพบว่าน้ำคร่ำมีปริมาณน้อยมากเช่นกัน นอกจากนี้ในภาวะที่ทารกมีอาการบวมน้ำ อาจตรวจพบที่มีความหนาของรกเพิ่มมากขึ้น โดยวัดจากตำแหน่งของฐานของรกจนถึง chorionic plate ^(1;2) และอาจหนาได้ถึง 7-8 เซนติเมตรในช่วงไตรมาสที่สามได้

ความสำคัญและอุบัติการณ์

ปัญหาทารกบวมน้ำถือว่าเป็นสิ่งหนึ่งที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากสำหรับการดูแลผู้ป่วยทางสูติศาสตร์ของประเทศไทย เนื่องจากเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยสำหรับการดูแลสตรีตั้งครรภ์ในคลินิกฝากครรภ์ ซึ่งแท้จริงแล้ว การตรวจพบทารกในครรภ์มีลักษณะบวมน้ำนั้น เป็นเพียงอาการแสดงหนึ่งของทารกหรือเป็นเพียงปลายเหตุของปัญหาทั้งหมด เพราะสาเหตุที่แท้จริงซึ่งส่งผลให้ทารกเกิดอาการบวมน้ำนั้นมีมากมาย และหลายสาเหตุเป็นสิ่งที่สามารถหายไปได้ โดยไม่ต้องทำการรักษาหรือเป็นเพียงประคับประคองไม่ทำให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์ไปก่อนที่โรคจะหายเท่านั้น บางสาเหตุไม่สามารถรักษาได้ขณะอยู่ในครรภ์แต่ต้องการการรักษาภายหลังการคลอดแล้ว แต่ที่สำคัญคือมีสาเหตุของทารกบวมน้ำส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถรักษาได้เลย ส่งผลให้ทารกกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทารกบางส่วนไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ ต้องเสียชีวิตตั้งแต่ออยู่ในครรภ์, เสียชีวิตขณะคลอด (ตายคลอด) หรือมีชีวิตอยู่ได้เพียงไม่นานนักหลังคลอด นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญคือสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมน้ำ ยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมาได้ ไม่ว่าจะเป็นครรภ์

เป็นพิษ การคลอดยาก หรือตกเลือดหลังคลอด เป็นต้น ดังนั้นสิ่งสำคัญคือค้นหาอาการแสดงของการเกิดทารกบวมน้ำในสตรีตั้งครรภ์โดยเฉพาะกรณีที่มีความเสี่ยงอยู่แล้ว เช่น เป็นคู่สมรสที่เป็นพาหะของการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ทของทารกในครรภ์ ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของทารกบวมน้ำในประเทศไทยและเป็นโรคที่พบบ่อยโรคที่ไม่ดี ทารกไม่สามารถรอดชีวิตได้ สตรีตั้งครรภ์อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ถ้าวินิจฉัยได้ล่าช้า จึงนับว่าเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเสียไปทั้งร่างกายและจิตใจของสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเป็นอย่างมาก รวมถึงความสูญเสียในภาพรวมของระบบสาธารณสุขในประเทศเช่นกัน ดังนั้นจึงมีความสำคัญมากที่แพทย์รวมถึงสูติแพทย์ในประเทศไทยจะมีความรู้ความเข้าใจเป็นอย่างดีในเรื่องดังกล่าว เพื่อการวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็ว และวางแผนการรักษาที่ถูกต้องต่อไปก่อนที่สตรีตั้งครรภ์จะเกิดภาวะแทรกซ้อน และยังมีผลสำคัญที่จะต้องทราบสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดภาวะบวมน้ำ เพราะแต่ละสาเหตุมีแนวทางการดูแลรักษาและพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

นอกจากนี้ปัญหาของประเทศไทยอีกประการหนึ่งคือ สาเหตุของการเกิดทารกบวมน้ำของภูมิภาคในโลกตะวันออกกับโลกตะวันตกมีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยคือโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยได้น้อยมากในโลกตะวันตก เพราะสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในโลกตะวันตกคือทารกบวมน้ำจากการไม่เข้ากันของหมู่เลือด (Rh isoimmunization) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยได้น้อยในประเทศไทยเช่นกัน ทำให้การหาข้อมูลหรือแหล่งความรู้เกี่ยวกับทารกบวมน้ำจากตำราในต่างประเทศจึงเป็นเรื่องที่ทำได้ไม่มากนัก ดังนั้นการรวบรวมองค์ความรู้ที่เกิดจากประสบการณ์ของประเทศไทยเองจึงมีความสำคัญเพื่อเป็นประโยชน์แก่การวินิจฉัยและวางแผนการดูแลทารกในครรภ์บวมน้ำต่อไป

อุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิดทารกบวมน้ำที่แท้จริงนั้นไม่สามารถบอกได้แน่นอนและค่อนข้างแปรปรวน เนื่องจากมีทารกบวมน้ำจำนวนมากที่เสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ตัวอย่างเช่น ทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมร่วมด้วยมักพบภาวะบวมน้ำค่อนข้างเร็ว เช่น ตั้งแต่ในช่วงปลายไตรมาสที่หนึ่งหรือช่วงต้นของไตรมาสสอง และพบว่ามีอัตราการแท้งสูงในช่วงไตรมาสแรกและไตรมาสที่สอง หรือแม้แต่การเสียชีวิต

ของทารกในช่วงไตรมาสที่สามก็ตาม แต่ถ้าเป็นทารกที่มีโครโมโซมปกตินั้น การเกิดภาวะบวมน้ำมักเกิดช้ากว่า ในทางกลับกันมีทารกบวมน้ำจำนวนหนึ่งที่สามารถมีอาการดีขึ้นและกลับมาเป็นปกติได้ระหว่างที่อยู่ในครรภ์เช่นกัน นอกจากนี้รายงานอุบัติการณ์ที่แท้จริงยังขึ้นอยู่กับอิทธิพลของปัจจัยอื่นๆอีก เช่น แนวทางการตรวจคัดกรองสตรีตั้งครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในแต่ละสถาบันว่าทำเป็นกิจวัตรหรือไม่และช่วงอายุครรภ์ที่ตรวจคือเมื่อใด รวมถึงลักษณะประชากรในแต่ละพื้นที่ ที่อาจมีสาเหตุหรือโรคที่สัมพันธ์กับการเกิดทารกบวมน้ำชนิด non-immune hydrops ที่พบบ่อยและมีความชุกแตกต่างกันออกไป เช่น เชื้อชาติของประชากร ดังเช่น ถ้าเป็นประเทศในกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ประเทศไทย สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิด non-immune hydrops คือโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา (Homozygous alpha thalassemia 1) แต่ถ้าเป็นสาเหตุที่พบบ่อยในเชื้อชาติผิวขาว (Caucasians) จะเป็นสาเหตุจากความผิดปกติของหัวใจทารก หรือ Rh isoimmunization เป็นต้น และด้วยปัจจัยดังกล่าวนี้ทำให้มีผลต่อการรายงานอัตราการรอดชีวิตของทารกบวมน้ำด้วยเช่นกัน

อย่างไรก็ตามมีผู้ประมาณอุบัติการณ์ของทารกบวมน้ำไว้ เช่น อุตการณ์จากสาเหตุ isoimmunization (immune hydrops) ที่พบได้บ่อยในโลกตะวันตกอยู่ที่ 10.6 : 10,000 ของการเกิดมีชีวิต⁽³⁾ และการทบทวนข้อมูลจากทั่วโลกอย่างเป็นระบบพบว่ากลุ่มของ non-immune hydrops คิดเป็นประมาณร้อยละ 76-87⁽⁴⁾ ซึ่งได้มีการแบ่งสาเหตุของทารกบวมน้ำออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ เช่น

- ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 21.7)
- โรคทางโลหิตวิทยา (ร้อยละ 10.4)
- ความผิดปกติของโครโมโซม (ร้อยละ 13.4)
- กลุ่มอาการของโรคจำเพาะ (syndrome) (ร้อยละ 4.4)
- ปัญหาจากระบบท่อน้ำเหลือง (ร้อยละ 5.7)
- โรคทางเมตาบอลิซึมโดยกำเนิด (ร้อยละ 1.1)
- การติดเชื้อในครรภ์ เช่น Parvovirus B19 (ร้อยละ 6.7)
- โรคของทรวงอก (ร้อยละ 6)
- ความพิการอื่นๆ, เนื้องอกของทรวงอก, Twin-to-twin transfusion syndrome (ร้อยละ 5.6)
- สาเหตุอื่นๆนอกเหนือไปจากนี้



สำหรับประเทศไทย ซึ่งเป็นแหล่งที่มีความชุกของพาหะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมาก จึงพบว่าสาเหตุของทารกบวมน้ำที่พบได้บ่อยที่สุดเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (Hemoglobin Bart's hydrops fetalis หรือ Homozygous alpha thalassemia-1)⁽¹⁾ โดยเฉพาะในเขตภาคเหนือซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุได้ถึงร้อยละ 80 ของทารกบวมน้ำทั้งหมด และเป็นความผิดปกติแต่กำเนิดชนิดรุนแรงที่พบได้บ่อยที่สุดอีกด้วย⁽³⁾ ซึ่งจากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบประมาณ 1:250-1:400 ของการคลอด⁽⁵⁾ ซึ่งนับว่าสูงมากเพราะเป็นแหล่งที่ความถี่ของยีนอัลฟาธาลัสซีเมียชุกชุมมาก และต่างจากสถานการณ์โดยรวมในต่างประเทศ เพราะสาเหตุของทารกบวมน้ำจาก Rh isoimmunisation พบได้น้อยมากในประเทศไทย ส่วนข้อมูลจากภูมิภาคอื่นๆของประเทศไทยเกี่ยวกับทารกบวมน้ำที่เคยมีรายงานไว้ก็เป็นไปในทางเดียวกัน เช่น ข้อมูลจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น⁽⁶⁾ พบว่ามีอุบัติการณ์ของทารกบวมน้ำประมาณ 1.8 ต่อ 1000 การคลอด และสาเหตุหลักเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเช่นกัน เช่นเดียวกันกับข้อมูลจากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์⁽⁷⁾ ที่พบว่าสาเหตุหลักของทารกบวมน้ำชนิด non immune นั้นเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมากที่สุดเช่นเดียวกัน ดังนั้นจะเห็นได้ว่าโรคนี้เป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยอย่างแท้จริงไม่ว่าจะเป็นภูมิภาคใดของประเทศก็ตาม

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดทารกบวมน้ำ (Pathophysiology of hydrops fetalis)

ปกติแล้วของเหลวที่อยู่ใน compartment ต่างๆในร่างกายของมนุษย์อาจแบ่งได้คร่าวๆดังนี้

1. ของเหลวภายในเซลล์ (intracellular fluid compartment)
2. ของเหลวภายนอกเซลล์ (extracellular fluid compartment) ซึ่งในส่วนนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนหลักคือ
 - ของเหลวที่อยู่ในเส้นเลือด (intravascular compartment)
 - ของเหลวที่อยู่ใน interstitial compartment ซึ่งแบ่งย่อยออกได้เป็น
 - *transcellular fluid components*
 - *lymphatic fluid components*

ปกติแล้วทารกในครรภ์จะมีอัตราการแลกเปลี่ยนของเหลวที่อยู่นอกเซลล์ (extracellular fluid compartment) ที่ประกอบด้วยของเหลวในเส้นเลือด (intravascular compartment) และของเหลวที่อยู่ในบริเวณ interstitial compartment อย่างคงที่และเป็นระบบ โดยผ่านกระบวนการของค่าความแตกต่างของ hydrostatic pressure และ colloid oncotic pressure ในส่วน intracapillary compartment และ interstitial fluid ซึ่งส่งผลให้มีการเคลื่อนที่ของ fluid เข้าไปสู่ interstitial compartment ที่ด้าน arteriolar ของ capillary bed และเคลื่อนกลับเข้ามาสู่ intravascular compartment ของด้านเส้นเลือดดำเล็ก (venule end) ทำให้เกิดการไหลเวียนของเลือดจากด้านของเส้นเลือดแดงและไหลเวียนกลับมาในเส้นเลือดดำ โดยการควบคุมการเคลื่อนย้ายของ fluid ผ่าน capillary membrane นี้จะเป็นไปตามสมการ Starling ที่กล่าวว่า^(8;9)

$$J_v = CFC [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

โดย

- J_v คือปริมาณของ fluid ทั้งหมดที่เคลื่อนผ่าน capillary membrane
- CFC (fluid filtration coefficient) คือปริมาณสุทธิของ fluid ที่เคลื่อนผ่าน capillary membrane
- P_c คือ intracapillary hydrostatic pressure
- P_i คือ interstitial hydrostatic pressure (tissue turgor tension)
- σ คือ coefficient for oncotically active solute
- π_c คือ plasma colloid osmotic pressure
- π_i คือ colloid oncotic pressure of the interstitial fluid

จากหลักการคร่าวๆที่บอกว่า hydrostatic pressure คือแรงที่ผลักดันในของเหลวเคลื่อนออกไปจาก compartment นั้นๆ และ oncotic pressure คือแรงที่ดึงดูดในของเหลวเข้ามาสู่ compartment นั้นๆ ดังนั้นจากสมการนี้จะเห็นว่าปริมาณของเหลวทั้งหมดที่เคลื่อนผ่าน capillary membrane จะมากหรือน้อยนั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น intracapillary hydrostatic pressure และ colloid oncotic pressure of interstitial fluid ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการทำให้เกิดแรงในการขับเคลื่อนของ capillary ultrafiltration ไปสู่



interstitial fluid และส่วนของ interstitial hydrostatic pressure และ plasma colloid osmotic pressure ถือเป็น opposite Starling forces ที่ทำให้ interstitial fluid กลับเข้าสู่ intravascular (capillary) compartment ด้านที่เป็นหลอดเลือดดำเล็ก (venule) ในที่สุด

นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของ capillary permeability จะมีผลต่อค่า CFC และ σ ด้วย ดังนั้นพบว่า การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability จะทำให้น้ำและโปรตีนสามารถรั่วเข้าไปสู่ interstitial space ได้ง่ายขึ้นทั้งในส่วน of interstitial space ของร่างกาย ทารกและส่วนของตัวรกเองก็ตาม และโดยกลไกของร่างกายปกติ fluid ที่อยู่ใน interstitial compartment เหล่านี้จะไหลกลับเข้าสู่ vascular space โดยผ่านทาง lymphatic system ซึ่งความสามารถของ lymphatic drainage ของ interstitial space นี้จะขึ้นกับ outflow pressure สำหรับ lymphatic flow ซึ่งคือ central venous pressure นั่นเอง⁽⁸⁻¹⁰⁾ ซึ่งการเกิด interstitial fluid accumulation และภาวะบวมของทารกในครรภ์นั้นจึงจุดเริ่มต้นมาจากการไม่สมดุลของการเคลื่อนย้าย fluid โดยจะมีอัตราของการไหลของ fluid จาก capillary ultrafiltration ไปสู่ interstitial compartment ที่สูงกว่าอัตราที่ interstitial fluid ไหลกลับเข้ามาทาง venule side ของ capillary bed รวมถึง lymphatic system เพื่อกลับเข้าสู่ circulation

อย่างไรก็ตาม มีข้อที่ควรพึงระวังคือ ความรู้เกี่ยวกับ fluid distribution และ กลไกการควบคุมในเรื่อง intercompartment flow ที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นส่วนมากได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองเช่น แกะ จึงควรมีความระมัดระวังเมื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้กับทารกในครรภ์ของมนุษย์ เนื่องจากแท้จริงแล้วการพัฒนาของเส้นเลือดต่างๆในแต่ละอายุครรภ์และกลไกทั้งทางระบบประสาทและฮอร์โมนที่เป็นสิ่งควบคุมเรื่อง body fluid distribution โดยการเปลี่ยนแปลงทั้ง Starling force และการระบายของระบบท่อน้ำเหลืองยังไม่เป็นที่แน่ชัดนักในมนุษย์ว่ามีการพัฒนาอย่างไร ซึ่งในบางประเด็นมีความแตกต่างกันระหว่างมนุษย์และแกะ เช่น ปกติแล้ว interstitial compartment ของทารกขณะอยู่ในครรภ์จะมีปริมาณที่มากกว่าทารกแรกเกิดในช่วงหลังคลอดแล้วอย่างมีนัยสำคัญ โดยสัดส่วนของ interstitial space ของทารกในครรภ์เทียบกับทารกแรกเกิดประมาณ 4.4:1

ในมนุษย์ แต่มีสัดส่วนที่ต่างออกไปในแกะ คือมีสัดส่วนประมาณ 3:1 ในแกะ เป็นต้น

จากที่มีการศึกษาทดลองในแกะในเรื่องกลไกการควบคุม fluid distribution ขณะดำรงชีวิตอยู่ในครรภ์นั้นมีหลายประเด็นที่พบว่าแตกต่างจากชีวิตหลังคลอด ตัวอย่างเช่น เส้นเลือดฝอยของทารกแกะขณะอยู่ในครรภ์มีความสามารถในการให้โปรตีนในพลาสมาผ่านได้มากกว่าถึง 15 เท่าเมื่อเทียบกับแกะโตเต็มวัย^(8,9) ค่า CFC (fluid filtration coefficient ของ capillary bed) ในแกะที่เป็นทารกในครรภ์จะสูงกว่าแกะโตเต็มวัยประมาณ 5 เท่า⁽¹¹⁾, compliance ของ interstitial space ของแกะขณะเป็นทารกในครรภ์มีมากกว่าแกะตัวเต็มวัย ดังนั้นขณะอยู่ในครรภ์จึงต้องการมี interstitial fluid accumulation ที่มากกว่าเพื่อเพิ่ม interstitial hydrostatic pressure หรือในอีกแง่หนึ่งคือการเปลี่ยนแปลงความแตกต่างของ hydrostatic pressure ระหว่าง capillary และ interstitial space เพียงเล็กน้อยจะส่งผลให้เกิด fluid flow ปริมาณมากที่ไหลผ่าน capillary membrane⁽¹¹⁾ การเพิ่มขึ้นทั้งค่า CFC และ compliance ของ interstitial compartment นี้จะส่งเสริมให้ transcapillary fluid flow เกิดได้ดีขึ้นและทำให้ทารกในครรภ์สามารถมี blood volume ที่กลับมาสู่สภาวะปกติได้โดยเร็วในกรณีที่เกิดเหตุการณ์เช่น acute blood volume loss จากการเสียเลือด หรือเกิด acute blood volume expansion จากการได้รับ infusion ก็ตาม⁽⁸⁾

นอกจากนี้ระบบทางเดินน้ำเหลืองหรือ lymphatic system เป็นอีกสิ่งที่มีความสำคัญ เนื่องจากมีบทบาทในการไหลกลับของ fluid และ oncotic active proteins เข้ามาสู่ intravascular space ซึ่งจากการศึกษาในแกะพบว่า เป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้เกิดความสมดุลของ fluid ระหว่าง intravascular และ interstitial compartments ซึ่งอัตราการไหลของน้ำเหลืองในระยะที่เป็นทารกในครรภ์นั้นจะมากกว่าในช่วงแรกเกิดอย่างมาก^(10,12) ในกรณีที่ทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมขึ้นนั้น พยาธิสภาพที่สำคัญคือการเกิด lymphatic drainage จาก interstitial space ไม่สามารถต้านทานแรงดันปกติในระบบท่อน้ำเหลืองของร่างกายได้ (ซึ่งแรงดันในที่นี้คือแรงดันในระบบเส้นเลือดดำหรือ central venous pressure นั่นเอง)^(10,12,13) ปกติแล้วอัตราการไหลของ



น้ำเหลืองใน thoracic duct ของแกะขณะที่อยู่ในครรภ์ จะสูงกว่าแกะโตเต็มวัยถึง 4-5 เท่า^(10;12) ซึ่งถ้า venous pressure เพิ่มขึ้นมากกว่าค่าปกติของร่างกายประมาณ 3-4 mmHg จะส่งผลให้อัตราการไหลเวียนของน้ำเหลืองทารกในครรภ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และจะหยุดการไหลเวียนเมื่อ venous pressure มีค่าเท่ากับ 16 mmHg^(10;12;13) แต่ถ้าเป็นแกะโตเต็มวัยจะพบว่าการไหลเวียนของน้ำเหลืองจะคงที่จน venous pressure อยู่ที่ 8 mmHg และจะไม่สามารถไหลเวียนต่อไปได้เมื่อ pressure เท่ากับ 26 mmHg แสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่าง venous pressure และ lymphatic flow เป็นสิ่งหนึ่งที่แสดงถึงพยาธิสภาพที่สำคัญในการเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์^(10;12;13) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ systemic venous pressure ที่เป็นผลมาจาก circulatory dysfunction นี้จะเป็นกลไกทางพยาธิวิทยาที่สำคัญที่สุดในการเกิดภาวะบวมน้ำ ถึงแม้ว่ากลไกอื่นๆ เช่น การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability, การลดลงของ plasma oncotic pressure และการอุดตันของการไหลกลับของระบบน้ำเหลือง จะทำให้เกิดการสะสมของ fluid ใน soft tissue และ serous cavity ของทารกในครรภ์เช่นกันก็ตาม⁽⁸⁾

จึงสามารถกล่าวโดยสรุปว่ากลไกการเกิดทารกบวมน้ำที่เป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบัน มีทั้งสิ้น 6 ประการได้แก่^(8;14-17)

1. การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว (low-output cardiac failure)

การที่หัวใจทำงานได้ไม่สมบูรณ์หรือหัวใจล้มเหลว ทำให้ hydrostatic capillary pressure เพิ่มขึ้น จนเกิดน้ำคั่งใน interstitial compartment และตามมาด้วยทารกบวมน้ำในที่สุด ซึ่งการที่หัวใจทำงานได้ไม่สมบูรณ์ส่งผลโดยรวมทำให้ cardiac output ลดลงและไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย เช่น กรณีที่ preload ลดลงทำให้ intravascular volume ลดลงตามไปด้วย โดยต้นเหตุอาจเกิดจากการเสียเลือด เช่น fetofetal transfusion, fetomaternal blood transfusion, fetal hemorrhage หรืออาจเกิดจากการมีการเสีย fluid ออกไปใน interstitial space มากกว่าปกติ แต่กรณีที่ได้พบได้บ่อยกว่าคือ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (tachyarrhythmia)

และส่งผลให้เกิดจากการลดลงของ ventricular compliance เนื่องจากมีช่วงของ diastolic period ที่สั้นกว่าปกติ หรือสาเหตุใดๆก็ตามที่ทำให้ทารกไม่สามารถได้รับออกซิเจนได้เพียงพอกับความต้องการและทำให้ myocardial blood flow ลดลงจะส่งผลให้ ventricular compliance ลดลงหรือทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติได้เช่นกัน และมีผลต่อเนื่องทำให้ช่วง diastole สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญ ต่อจากนั้นการที่เกิด diastolic cardiac dysfunction ร่วมกับการลดลงของ venous return นี้จะทำให้ cardiac output ลดลงเนื่องจากมี ventricular filling ที่ไม่เพียงพอ และในกรณีที่ทารกมีปัญหาหัวใจเต้นช้าผิดปกติชนิด complete heart block ซึ่งทำให้ heart rate ช้าลง จะทำให้มี cardiac output ลดลงด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ในกรณีที่ปัญหาเกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจเอง (primary myocardial dysfunction) เช่นในกรณีที่ทารกมีปัญหา myocarditis, myocardial infarction, myocardial hypoxia จะทำให้ stroke volume และ cardiac output ลดลงด้วย

นอกเหนือไปจากนั้นถ้า afterload ของทั้งหัวใจห้องล่างด้านซ้ายและขวาเพิ่มขึ้นจะทำให้เกิด systolic cardiac dysfunction ซึ่งเป็นสิ่งที่ทารกในครรภ์ไม่สามารถทนต่อสภาพนี้ได้และเกิดหัวใจล้มเหลวได้ ตัวอย่างเช่นในกรณีที่ทารกที่มีปัญหาเรื่อง obstructive lesions ของ semilunar valves, constriction ของ ductus arteriosus, arterial hypertension ในทารก recipient ของ fetofetal transfusion syndrome และในกรณีการเกิด hypoxemia จนทำให้มี arterial blood flow redistribution ร่วมกับ peripheral vasoconstriction เป็นต้น

2. หัวใจล้มเหลวจากการที่มี cardiac output มากเกินไป (high-output cardiac failure)

ถ้าเกิดสถานการณ์ที่อวัยวะต่างๆในร่างกายทารกไม่สามารถได้รับออกซิเจนหรือสารอาหารอย่างเพียงพอ หัวใจจะพยายามทำงานชดเชยด้วยการเพิ่ม cardiac output ซึ่งการพยายามเพิ่ม stroke volume และ heart rate นี้จะนำไปสู่การเกิด high-output cardiac failure ได้ จากการพยายามทำงานที่มากเกินไปของหัวใจ ตัวอย่างเช่น กรณีที่ทารกมีปัญหาเรื่อง

ซีดและมี hemoglobin saturation หรือ hemoglobin concentration น้อยกว่าปกติ, กรณีของการมีลักษณะการไหลเวียนเลือดที่ผิดปกติ เช่น มี ก้อนเนื้องอก หรือ arteriovenous malformation หรือในกรณีที่มีปัญหาด้านเมตาบอลิซึม เช่น thyrotoxicosis เป็นต้น

3. การลดลงของ colloid oncotic plasma pressure

เช่นกรณีที่เกิด hepatocellular injury หรือภาวะใดก็ตามที่ทำให้การทำงานของตับผิดปกติไป และมี hypoproteinemia หรือ hypoalbuminemia ตามมา หรือมีการรั่วของ albumin ออกไปทาง capillary เช่น ในกรณีของ nephrotic syndrome หรือ chylothorax เป็นต้น

4. การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability

โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกเกิด tissue hypoxia ไม่ว่าจะจากสาเหตุใดก็ตาม เช่น ทารกมีภาวะซีด หรือ รกเสื่อมสภาพ หรือสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น endotoxin จากกรณีที่ทารกเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) จะพบว่าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ได้บ่อย นอกจากนี้พบว่าการเกิด local hypoxia จะทำให้เกิดการสะสมของสาร lactate ซึ่งจัดเป็น osmotic agent ที่มีฤทธิ์มากในบริเวณเนื้อเยื่อนั้นๆ อีกด้วย ซึ่งถือเป็นการส่งเสริมให้มีการสูญเสีย fluid เข้าไปสู่ interstitial compartment เพิ่มขึ้น

5. การอุดตันของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำ

ส่งผลทำให้มีการลดลงของ venous return ตามมา และนำไปสู่การทำงานของหัวใจที่ล้มเหลวในที่สุด เนื่องจาก cardiac output ไม่เพียงพอต่อความต้องการ

6. การอุดตันของการไหลเวียนในระบบท่อน้ำเหลือง

อาจเกิดจากความผิดปกติในพัฒนาการของระบบ

ท่อน้ำเหลือง เช่น ทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ หรือมี ก้อนเนื้องอกกดทับหรือขัดขวางทางเดินของน้ำเหลืองในร่างกาย ทำให้ระบบความสมดุลของการรักษา fluid ใน compartment ต่างๆของร่างกายทารก ซึ่งอาศัย lymphatic drainage เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญเสียไป และเกิดภาวะบวมน้ำตามมาในที่สุด

เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุของทารกบวมน้ำที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดสายอัลฟ่า 1 (Homozygous alpha thalassemia-1 หรือ Hemoglobin Bart's disease) จากการศึกษาของทีมงานผู้เขียน พบว่าทารกบวมน้ำที่เกิดจากสาเหตุดังกล่าว การบวมน้ำไม่ได้เกิดจากหัวใจล้มเหลวเพราะหัวใจทำงานไม่สมบูรณ์เหมือนในกรณีของ low output cardiac failure เพราะแม้ว่าขนาดของหัวใจทารกในกรณีนี้จะโตมากแต่การทำงานยังเป็นปกติ⁽¹⁸⁾ และไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ preload แต่อย่างใด⁽¹⁹⁾ แต่เมื่อโรคดำเนินไปจนถึงระยะท้ายๆจนเกิดภาวะ hypoxia มากแล้ว จึงพบว่าเกิดหัวใจล้มเหลวขึ้น จึงกล่าวได้ว่าภาวะซีดที่พบในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทส์ทำให้หัวใจพยายามชดเชยด้วยการเพิ่ม cardiac output และมีขนาดหัวใจที่โตขึ้นเพื่อเป็นการปรับตัวให้มี turnover ของเลือดมากขึ้น และในทารกกลุ่มนี้พบว่าภาวะบวมน้ำได้เกิดขึ้นตั้งแต่อ่อนมีอาการแสดงของหัวใจล้มเหลวด้วยซ้ำ จึงเป็นไปได้ว่าการเพิ่มทั้งปริมาณการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดและรวมกับการขาดออกซิเจน (anemic hypoxia) อาจมีผลทั้งเพิ่ม hydrostatic capillary pressure และมีการทำลายเส้นเลือดฝอยส่วนปลาย ทำให้มีการรั่วของน้ำออกไป นอกจากนี้ภาวะซีดมากจะกระตุ้นให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงจากบริเวณนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) โดยเฉพาะที่ตับและม้าม ดังนั้นในกรณีที่อาการของโรคเป็นรุนแรงมาก จะทำให้เกิดความดันพอร์ทัลและและความดันของเส้นเลือดในสายสะดือสูง (portal hypertension) ซึ่งส่งผลให้เกิดมีน้ำในช่องท้องของทารกและรกบวม ในขณะเดียวกันตับยังมีขนาดโตมากจากการพยายามสร้างเม็ดเลือดเพื่อทดแทน และมีผลให้ทำงานผิดปกติและ albumin ต่ำ และการดูดซึมของกรดอะมิโนลดลง⁽²⁰⁾ ทำให้ osmotic pressure ลดลงและส่งเสริมให้เกิดการบวมน้ำมากขึ้นไปอีก และในที่สุดอาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวแบบ high-output heart failure ตามมา และยังมีการศึกษาที่พบไปในทางเดียวกันว่าทารกเหล่านี้ส่วนใหญ่จะมีปริมาตรของเลือดเพิ่มขึ้น



โดยแม้ว่าจะเกิดภาวะบวมน้ำขึ้นแล้ว แต่การทำงานของหัวใจยังเป็นปกติ⁽¹⁹⁾ ดังนั้นจากความเข้าใจเดิมที่ว่าทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกิดอาการบวมน้ำเพราะหัวใจทำงานผิดปกติเป็นหลักนั้น อาจไม่ถูกต้องเสมอไป เพราะการบวมน้ำในทารกเหล่านี้เกิดจากกลไกอื่นร่วมด้วยดังที่ได้กล่าวมาแล้ว^(20;21) นอกจากนี้การที่ทารกมีความเข้มข้นของอัลบูมินต่ำนั้น เป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกบวมน้ำได้ในน้อยรายเท่านั้น แต่ไม่ใช่สาเหตุหลักของที่บวมน้ำที่สัมพันธ์กับทารกชนิดแต่อย่างใด⁽²²⁾ และทารกที่เป็นฮีโมโกลบินบาร์ทนี้อาจมีซีดรุนแรงในเชิงหน้าที่ของเม็ดเลือดที่แม้ว่าระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินสูงถึง 10 gm/dL ก็ตาม แต่ไม่สามารถทำหน้าที่นำพาหรือปล่อยออกซิเจนให้เนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายได้ และนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลว บวมทั้งตัว เกิด capillary leak ซึ่งอาจเกิดจากการสร้าง vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเป็นผลต่อเนื่องมาจากภาวะเครียดของหัวใจ⁽²³⁾

เมื่อเกิดภาวะผิดปกติดังที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น ซึ่งเป็นกลไกที่นำไปสู่การเกิดทารกบวมน้ำนั้น ร่างกายของทารกในครรภ์จะมีความพยายามในการปรับตัวหรือมีการทำงานชดเชยเพื่อให้ทารกสามารถรอดชีวิตได้ในขณะที่อยู่ในครรภ์ ตัวอย่างเช่น^(16;17) การเปิดของ capillaries ต่างๆเพิ่มเติม เพื่อช่วยเพิ่มพื้นที่ในการแลกเปลี่ยนระหว่าง vascular และ interstitial space ทำให้ทารกได้รับออกซิเจนและสารอาหารได้มากขึ้น, การเกิด local autoregulation ทำให้มี redistribution ของ arterial และ venous blood flow โดยมี vasoconstriction ในบางตำแหน่ง แต่ยังคงรักษาการไหลเวียนเลือดในบางตำแหน่งไว้เพื่อให้ออกซิเจนและสารอาหารไปสู่อวัยวะสำคัญ เช่น หัวใจสมอง ต่อมหมวกไต ซึ่งกลไกนี้ถูกกระตุ้นผ่านระบบของ chemoreceptors, neuronal และ endocrine ของทารก, การเพิ่ม cardiac output เพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดเพื่อนำออกซิเจนและสารอาหารไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆได้มากขึ้น ซึ่งปกติแล้ว cardiac output จะเพิ่มขึ้นได้โดยการเพิ่มของ hear rate และ/หรือ การเพิ่ม systolic ventricular function เช่นเดียวกับการเพิ่ม intravascular blood volume และ/หรือ venous pressure ซึ่งการเพิ่มของ intravascular volume นี้สามารถทำได้โดยมีการเก็บของเหลวไว้ในร่างกายมาก

ขึ้น (fluid retention) ซึ่งอาจเป็นกระบวนการผ่านทางไตหรือมีการเพิ่ม transcapillary resorption โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัญหาเรื่อง intravascular volume และ venous pressure ที่น้อยกว่าปกติ ซึ่งการเพิ่มปริมาตรเลือดหรือการเพิ่ม venous tones จะทำให้ venous pressure เพิ่มขึ้นและ ventricular filling เพิ่มขึ้นได้ในที่สุด อย่างไรก็ตามทารกในครรภ์มีความสามารถในการเพิ่มขึ้นของ myocardial filling ที่จำกัด ดังนั้นจึงอาจเป็นข้อจำกัดหนึ่งของกลไกในการชดเชยการทำงานของหัวใจในภาวะผิดปกติด้วยเช่นกัน นอกจากนี้การที่ cardiac output เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เกิด atrial distension และทำให้มีการหลั่งสาร atrial natriuretic factor ออกมา ซึ่งมีการศึกษายืนยันโดยการเจาะเลือดสายสะดือของทารกในครรภ์ที่มีปัญหาต่างๆซึ่งทำให้เกิด atrial distension พบว่ามีระดับของ atrial natriuretic factor เพิ่มขึ้น เช่น ทารกที่มีปัญหาเรื่องซีด, มีภาวะ acidemia, มีหัวใจล้มเหลว, ทารกที่เป็น recipient ในกรณี twin-twin transfusion syndrome และพบในทารกที่มีปริมาตรเลือดเพิ่มขึ้นจากการที่ได้รับ intrauterine blood transfusion อีกด้วย^(24;25)

นอกจากนี้ ส่วนของการไหลเวียนเลือดในรกเอง ยังมีส่วนในการควบคุมหรือดัดแปลง fluid distribution ของทารกในครรภ์ด้วยเช่นกัน ซึ่งการไหลเวียนของเลือดในรกนี้คิดเป็นประมาณร้อยละ 40 ของ cardiac output โดยรวมทั้งหมด โดยการเพิ่มขึ้นของ hydrostatic pressure หรือการลดลงของ plasma colloid oncotic pressure ของทารกในครรภ์ จะส่งเสริมให้เกิด transcapillary fluid filtration เข้าไปใน interstitial compartment ของตัวทารกและในส่วนของรกเอง ส่วนรกจะมีหน้าที่ช่วยผลักดันให้ fluid เข้าไปสู่ vascular space ของฝั่งมารดาอีกต่อหนึ่ง ซึ่งจัดว่าเป็นสิ่งตรงข้ามกับการเกิด fluid retention ในทารก และเป็นกลไกที่พยายามให้ทารกไม่เกิดการบวมน้ำมากนัก อย่างไรก็ตามในกรณีที่โรคมีพยาธิสภาพที่รุนแรงหรือเป็นมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อร่างกายไม่สามารถทำงานชดเชยได้อีกต่อไป ทำให้ยังเกิดการเพิ่มขึ้นของ venous pressure ที่เป็นผลสืบเนื่องมาจาก volume overload หรือจาก myocardial dysfunction ร่วมกับ atrioventricular (AV) valve regurgitation^(16;17) ทำให้การเกิดภาวะบวมน้ำมากขึ้นและอาการของทารกแย่ลงได้

การจำแนกสาเหตุของทารกบวมน้ำ (Causes of hydrops fetalis)

แม้ว่าภาวะทารกบวมน้ำนั้นสามารถตรวจพบได้ไม่ยากนักจากการตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในระหว่างตั้งครรภ์ แต่เนื่องจากสาเหตุการเกิดมีได้มากมาย ดังนั้นการจะวินิจฉัยและรักษาอย่างเป็นระบบให้มีประสิทธิภาพสูงสุดจำเป็นต้องอาศัยความรู้ความชำนาญที่ค่อนข้างลึกซึ้งและจำเพาะกับโรคนั้นๆ ซึ่งกระบวนการทั้งหมดนี้ต้องทำภายใต้ข้อจำกัดของเวลาและการดำเนินของโรคที่มักมีแนวโน้มแยลงเรื่อยๆ ในระหว่างตั้งครรภ์ เนื่องจากถ้าไม่ได้ทำการรักษาที่สาเหตุอาจทำให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้ในที่สุด นอกจากนี้ผู้ดูแลควรต้องมีความเข้าใจถึงพยาธิกรณของโรครวมทั้งโอกาสการเป็นซ้ำในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป เพื่อสามารถให้คำแนะนำปรึกษาแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้อย่างถูกต้อง ซึ่งข้อมูลเหล่านี้แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับสาเหตุของการเกิดภาวะบวมน้ำในทารกแต่ละราย

จากเหตุผลที่ประเทศในฝั่งตะวันตกพบภาวะของการไม่เข้ากันของหมู่เลือดมารดาและทารก ที่เรียกว่า Rh isoimmunization ได้บ่อย ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดทารกบวมน้ำได้บ่อยที่สุด และกลไกทางพยาธิสภาพของโรคนี้เกิดจากการที่มารดาที่มีหมู่เลือดเป็น Rh negative (ไม่มี D antigen) ได้รับการกระตุ้นหรือ sensitization ไม่ว่าจะจากสาเหตุใดก็ตาม ทำให้ร่างกายของมารดาเกิดการสร้างแอนติบอดี (antibody) ต่อ D antigen ที่พบในหมู่เลือด Rh positive ดังนั้นเมื่อมารดาที่มี Rh negative ซึ่งมี antibody นี้ และตั้งครรภ์โดยทารกในครรภ์มีหมู่เลือดเป็น Rh positive จะส่งผลให้มีการทำลายเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์ เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolysis) ทำให้ทารกซีด และเกิดภาวะบวมน้ำที่เรียกว่า erythroblastosis fetalis ซึ่งจะเห็นได้ว่ากระบวนการเกิดทารกบวมน้ำจากสาเหตุ Rh isoimmunization เป็นกลไกทางด้านที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunology) เป็นสำคัญ ดังนั้นการจำแนกกลุ่มหรือแบ่งสาเหตุของทารกบวมน้ำที่เป็นที่ทราบกันเป็นเวลานาน คือแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. ทารกบวมน้ำที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (Immune hydrops fetalis; IHF)

ซึ่งหมายถึงทารกบวมน้ำที่เกิดจากแอนติบอดีในมารดาผ่านรกไปทำลายเม็ดเลือดแดงของทารก ทำให้เม็ดเลือดแดงทารกแตก เกิดภาวะซีดและมีปัญหาบวมน้ำตามมา ซึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือปัญหาการไม่เข้ากันของหมู่เลือด Rh ระหว่างมารดาและทารก ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

2. ทารกบวมน้ำที่ไม่เกี่ยวกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน (Non-immune hydrops fetalis; NIHF)

หมายถึงสาเหตุของการบวมน้ำหรือภาวะซีดอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจาก isoimmunisation ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด, โรคทางโลหิตวิทยา (รวมทั้งโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท), ความผิดปกติของโครโมโซมทารก, การติดเชื้อในครรภ์, ปัญหาของระบบท่อน้ำเหลือง, โรคทางเมตาบอลิซึมแต่กำเนิด หรือความพิการอื่นๆ เป็นต้น

เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้ Rho (D) immune globulin ในการป้องกันภาวะ Rh isoimmunization อย่างมีประสิทธิภาพ จึงทำให้ภาวะนี้ลดลงจากเดิมกว่า 4 เท่าตัว⁽²⁶⁾ แต่นับว่ายังเป็นปัญหาอยู่ในประเทศโลกตะวันตก ซึ่งในปัจจุบันประมาณว่าอุบัติการณ์ประมาณ 10.6:10,000 ของการเกิดมีชีพ⁽³⁾ แต่ในกลุ่มของ non-immune hydrops fetalis นับเป็นประมาณร้อยละ 76-87 ของทารกที่เกิดภาวะบวมน้ำทั้งหมด⁽⁴⁾ ซึ่งภาวะ non-immune hydrops นั้นสามารถเกิดขึ้นและมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติได้มากกว่า 150 ประการ อย่างไรก็ตามหลายครั้งที่สาเหตุของการเกิดทารกบวมน้ำเป็นเพียงการคาดเดาเท่านั้นแต่ไม่สามารถยืนยันได้อย่างชัดเจนว่าปัจจัยดังกล่าวเป็นสาเหตุของอาการบวมน้ำอย่างแน่นอน ซึ่งถ้าจำแนกสาเหตุต่างๆ ที่อาจทำให้เกิดภาวะ non-immune hydrops ได้นั้น อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ เป็นสาเหตุที่เกิดขึ้นทั่วไปและส่งผลกระทบต่อทุกระบบของร่างกายทารก (generalized หรือ systemic disease) เช่น โรคของเม็ดเลือด โรคติดเชื้อต่างๆ หรือ โรคที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึม เป็นต้น ส่วนสาเหตุกลุ่มที่ 2 อาจเป็นสาเหตุที่เกิดเฉพาะ



ที่และจำเพาะกับอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งเท่านั้น (localized หรือ specific disease) เช่น ความผิดปกติของส่วนศีรษะ หัวใจ หลอดเลือด ปอด ระบบทางเดินอาหาร ไต หรือ ก่อนเนื้องอกของอวัยวะต่างๆ เป็นต้น

เนื่องจากในความเป็นจริงแล้วความชุกหรือสาเหตุของการเกิดทารกบวมหน้าแปรปรวนไปตามภูมิภาค และจากที่ได้กล่าวมาแล้วว่าสำหรับประเทศในโลกละวันออก โดยเฉพาะประเทศไทยนั้น สาเหตุของการเกิดทารกบวมหน้าที่พบบ่อยที่สุดไม่ได้เกิดจาก Rh isoimmunisation แต่เป็นสาเหตุที่เกิดจากโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่เรียกว่าโรคฮีโมโกลบินบาร์ท⁽¹⁾ โดยเฉพาะในภาคเหนือของประเทศไทยพบว่าเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 80 ของภาวะบวมหน้าทั้งหมด ดังนั้นการจำแนกสาเหตุของทารกบวมหน้าโดยแบ่งเป็นกลุ่ม immune hydrops fetalis กับ non-immune hydrops fetalis แบบที่ผ่านมา อาจไม่เป็นประโยชน์มากนักในทางปฏิบัติ เคยมีผู้เสนอว่าสำหรับประเทศไทย อาจจำแนกทารกบวมหน้าออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (hemoglobin Bart's hydrops fetalis) และกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากโรคนี้ (non-Bart's hydrops fetalis) ซึ่งน่าจะสะดวกและใช้ได้จริงสำหรับแนวทางการสืบค้นหรือดูแลรักษาในเวชปฏิบัติเมื่อตรวจพบภาวะบวมหน้าของทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามการแบ่งกลุ่มเป็น Bart's hydrops fetalis กับ non-Bart's hydrops fetalis นี้ อาจจำเพาะเกินไป และมีประโยชน์ในภูมิภาคที่โรคธาลัสซีเมียมีความชุกมากเท่านั้น แต่ไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ในวงกว้าง ดังนั้นเพื่อให้สอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคที่แท้จริง ควรจำแนกภาวะทารกบวมหน้าออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ได้แก่

1. บวมหน้าจาก high output (high-output hydrops fetalis)

สาเหตุในกลุ่มนี้หมายถึงการที่ทารกมีปัญหาใดก็ตามที่ส่งผลให้มีความต้องการเลือดมากกว่าปกติ ทำให้หัวใจต้องพยายามทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มปริมาตรเลือดเพื่อให้ cardiac output เพียงพอต่อร่างกาย หรือเกิดจากปัญหาใดก็ตามที่ทำให้ทารกมีปริมาตรของเลือดมากกว่าปกติ (hypervolemia) ทำให้เกิดภาวะบวมหน้า ซึ่งจากผลการศึกษาที่เคยรายงานไว้ พบว่าทารกสามารถเกิดอาการบวมหน้าได้ แม้ว่าในขณะนั้นยังไม่มีลักษณะของหัวใจล้มเหลว (heart failure) เกิดขึ้นเลย แต่ใน

เวลานั้นหัวใจยังสามารถทำงานได้ และทำงานมากกว่าปกติเพื่อเป็นการชดเชยด้วยซ้ำ⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตามเมื่อเวลาผ่านไปหรืออาการของโรคดำเนินไปเรื่อยๆ ส่งผลให้หัวใจทำงานหนักมากเกินไปเป็นระยะเวลานาน ในที่สุดจึงส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ชนิดที่เรียกว่าเป็น high-output heart failure ตามมา ซึ่งสาเหตุกลุ่มนี้สามารถแบ่งย่อยออกได้เป็น 2 กรณีหลัก ๆ คือ

- 1.1 ทารกเกิดโลหิตจางจากสาเหตุต่างๆ (fetal anemia) จึงทำให้ออกซิเจนไม่เพียงพอต่อความต้องการ และหัวใจต้องทำงานหนักมากขึ้นเพื่อเพิ่มปริมาตรเลือดและ cardiac output ซึ่งจากการศึกษาพบว่าภาวะทารกบวมหน้าจากโลหิตจางจะเกิดขึ้นเมื่อระดับฮีมาโตคริตของเลือดน้อยกว่าร้อยละ 15⁽²⁷⁾ สาเหตุของภาวะซีดดังกล่าว ตัวอย่างเช่น โรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท, Rh isoimmunization, การติดเชื้อขณะอยู่ในครรภ์ โดยเฉพาะเชื้อ Parvovirus B19 ที่ส่งผลกระทบต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกทารกโดยตรง ทำให้เกิดอาการซีด หรือการติดเชื้อซิฟิลิส เป็นต้น นอกจากนี้ในกรณีแฝด เช่น ทารกครรภ์แฝดชนิด monochorionic twin ที่มีภาวะแทรกซ้อนเป็น twin-to-twin transfusion syndrome และทำให้ทารกที่เป็นฝ่ายรับ (recipient twin) ทารกมีปริมาตรเลือดมากกว่าปกติและเกินความจำเป็น เกิดภาวะ hypervolemia และบวมหน้าตามมาได้ แม้ไม่ได้เกิดภาวะซีดก็ตาม
- 1.2 มีแหล่งไหลเวียนเลือดผิดปกติที่ต้องไปเลี้ยง ซึ่งมักเกิดจากเนื้องอกของตัวทารกเอง หรือเป็นเนื้องอกของรกก็ตาม ซึ่งก่อนเนื้องอกเหล่านี้มักเป็นชนิดที่มีลักษณะ hypervascularization จึงมีเลือดไหลเวียนภายในก่อนมากผิดปกติ คล้ายเกิดเป็น shunt ทำให้หัวใจของทารกต้องเพิ่ม cardiac output เพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการ และนำไปสู่ภาวะบวมหน้าในที่สุด ซึ่งเนื้องอกในกลุ่มนี้ได้แก่ sacrococcygeal teratoma, chorioangioma เป็นต้น

2. การบวมหน้าจาก low-output heart failure (การทำงานของหัวใจล้มเหลว)

สาเหตุในกลุ่มนี้เป็นเพราะการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจโดยตรง ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีความพิการแต่กำเนิดในทางโครงสร้างของหัวใจ ทำให้ไม่สามารถ



มีการบีบตัวและคลายตัวเพื่อให้ได้ cardiac output เพียงพอต่อความต้องการ เช่น ความผิดปกติของลิ้นหัวใจทางด้านขวา (tricuspid valve dysplasia และ Ebstein's anomaly), มีการอุดตันของทางออกหัวใจห้องล่างทั้งด้านซ้ายและขวา (obstruction of the right and left ventricular outflow tracts) เป็นต้น และอีกกลุ่มโรคหนึ่งของหัวใจที่ทำให้เกิดทารกบวมน้ำได้บ่อยมาก คือหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ โดยเฉพาะกรณีที่เป็น supraventricular tachycardia เนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจเร็วมากผิดปกติ ทำให้ช่วงเวลา diastolic period ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และไม่สามารถมี early diastolic filling ในหัวใจห้องล่างได้อย่างเพียงพอ ทำให้ปริมาณ cardiac output ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย และเกิดทารกบวมน้ำในที่สุด

3. การบวมน้ำจากสาเหตุของการระบายเลือดหรือทางเดินน้ำเหลืองในร่างกายผิดปกติ (obstruction of lymphatic or venous system)

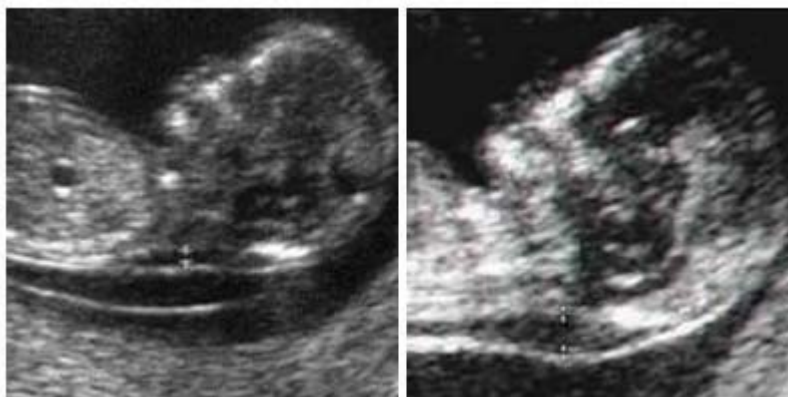
ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าระบบการควบคุมความสมดุลของ fluid ในร่างกายและ compartment ต่าง ๆ นั้นอาศัยการไหลเวียนเลือดและระบบท่อน้ำเหลืองร่วมด้วย ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติในการไหลเวียนต่างๆ เหล่านี้ ซึ่งส่วนมากเป็นจากพัฒนาการที่ผิดปกติหรือเป็นความพิการแต่กำเนิดบางประการที่ส่งผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือดหรือน้ำเหลือง จะทำให้เกิดทารกบวมน้ำได้ โดยที่ร่างกายไม่ได้มีปริมาณเลือดมากเกินไปผิดปกติเหมือนสาเหตุในกลุ่มที่หนึ่ง หรือไม่ได้มีการทำงานของหัวใจผิดปกติ

ปกติเหมือนกลุ่มที่สองก็ตาม ซึ่งสาเหตุในกลุ่มนี้อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่

- 3.1 การระบายท่อน้ำเหลืองผิดปกติ (abnormal of lymphatic drainage) ซึ่งพบได้บ่อยในกรณีทารกมี cystic hygroma หรือมีความผิดปกติทางโครโมโซม และมีผลต่อพัฒนาการของระบบท่อน้ำเหลือง เช่น 45,XO (Turner's syndrome) ทารกที่เป็นดาวน์ซินโดรม (trisomy 21) หรือ trisomy 18 เป็นต้น
- 3.2 ทารกมีก้อนเนื้องอกบางอย่างที่ขัดขวางการไหลเวียนของเลือด เช่น ก้อน congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) ที่อยู่ในทรวงอก, ภาวะไส้เลื่อนกระบังลม (congenital diaphragmatic hernia) หรือกลุ่มโรคความผิดปกติของกระดูก (skeletal dysplasia) ที่ส่งผลให้ทรวงอกของทารกมีขนาดเล็กมาก เป็นต้น

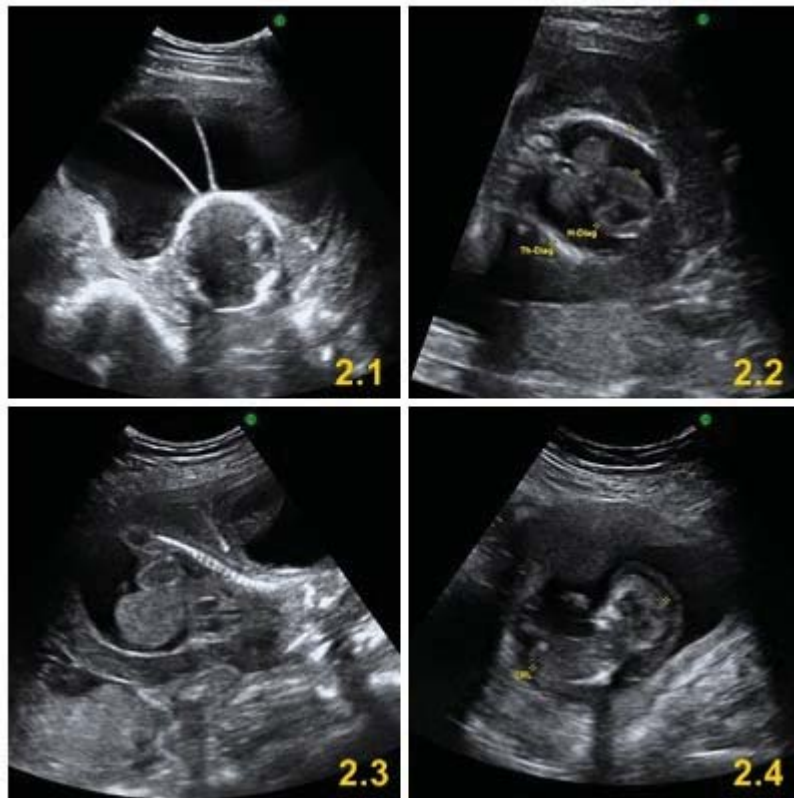
ภาวะบวมน้ำในครรภ์อายุครรภ์น้อย (Hydrops fetalis in early gestation)

ทารกในครรภ์ที่พบว่าเกิดภาวะบวมน้ำตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกจนถึงช่วงต้นของไตรมาสที่สองจะมีปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติของโครโมโซมได้บ่อยเมื่อเทียบกับทารกบวมน้ำที่เกิดขึ้นในช่วงท้ายของไตรมาสสองหรือช่วงไตรมาสที่สาม^(28;29) และเกือบทั้งหมดของทารกเหล่านี้จะพบว่ามีความหนาของถุงน้ำสะสมใต้ต้นคอ (NT; nuchal translucency) เพิ่มขึ้น **ดังภาพที่ 1-1** หรือพบลักษณะของ cystic hygroma colli คือมีลักษณะของ lymphatic vessels บริเวณต้นคอที่มีการขยายและมี



ภาพที่ 1-1 แสดงการวัด Nuchal translucency (NT) ของทารกในช่วงไตรมาสแรก ด้านซ้ายเป็นลักษณะ NT ปกติ และภาพด้านขวาเป็น NT ที่หนาผิดปกติ





ภาพที่ 1-2 แสดงทารกอายุครรภ์ในช่วงไตรมาสแรกและมีภาวะบวมหน้าจาก cystic hygroma ภาพที่ 2.1 แสดงลักษณะของ septate cystic hygroma ขนาดใหญ่, ภาพที่ 2.2 แสดงลักษณะ pleural & pericardial effusion และ subcutaneous edema, ภาพที่ 2.3 แสดงลักษณะ ascites และ subcutaneous edema, ภาพที่ 2.4 แสดงลักษณะ generalized subcutaneous edema

ของเหลวยังอยู่ภายใน และยังพบว่าสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบท่อน้ำเหลืองทั่วร่างกายได้บ่อย ทำให้เกิด hydrothorax, ascites และ generalized skin edema ตามมาได้⁽³⁰⁾ **ดูภาพที่ 1-2**

ทารกที่มีลักษณะบวมหน้าตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ เช่นนี้มักเสียชีวิตไปเองขณะอยู่ในครรภ์ บางกรณีอาจมีความพิการอย่างซับซ้อนทางโครงสร้างของหัวใจร่วมด้วยและส่งผลให้ทารกเสียชีวิตตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อยเช่นกัน เช่น severe stenosis of pulmonary & aortic valve, absent pulmonary valve, patent arterial duct หรือ hypoplastic left heart syndrome เป็นต้น นอกจากนี้ภาวะบวมหน้าที่เกิดเร็วในกรณีของทารกกลุ่มอาการดาวน์ (Down's syndrome / Trisomy 21) มักพบว่ามี nuchal edema ได้ค่อนข้างบ่อย⁽³¹⁾ **ดูภาพที่ 1-3** แต่ในบางกรณีอาจมีลักษณะของ generalized skin edema และ hydrops fetalis เกิดขึ้นได้เช่นกัน

แม้ว่าทารกกลุ่มอาการดาวน์ดังกล่าวจะไม่ได้มีความพิการของหัวใจร่วมด้วยก็ตาม อย่างไรก็ตาม ถ้าทารกมีลักษณะของ NT ที่หนากว่าปกติและมี generalized hydrops จะมีอุบัติการณ์ของความพิการของหัวใจ เช่น atrioventricular septal defect (AVSD) และ ventricular septal defect (VSD) สูงขึ้นมาก เมื่อเทียบกับทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่ไม่มี NT หนาหรือไม่มีภาวะบวมหน้าเกิดขึ้น และสำหรับทารกที่มีโครโมโซมปกตินั้น การพบว่ามีขนาดของ NT ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับความพิการแต่กำเนิดของหัวใจเช่นกัน⁽³²⁻³⁴⁾ สำหรับทารกในครรภ์ที่ตรวจพบว่า NT หนากว่าปกติเพียงอย่างเดียว ไม่พบความผิดปกติอื่นร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นทารกที่โครโมโซมปกติหรือผิดปกติก็ตาม โดยส่วนใหญ่แล้ว nuchal fluid accumulation จะหายไปหลังจากอายุครรภ์ 14 สัปดาห์ ซึ่งเป็นผลจากการที่มีระบบการระบายของ interstitial fluid เข้าสู่ระบบ lymphatic system ได้



ภาพที่ 1-3 แสดงภาพตัดขวางส่วนศีรษะของทารกบริเวณท้ายทอยที่มีลักษณะผิวหนังบริเวณต้นคอหนากว่าปกติ (Nuchal edema หรือ nuchal fold)

ดีขึ้น, มีการเพิ่มขึ้นของ myocardial performance และ/หรือ การลดลงของ peripheral arterial resistance^(31;35) ในทารกที่มีภาวะบวมน้ำบางรายและทารกที่มีปัญหาเรื่อง isolated nuchal edema ถ้าตรวจพบว่ามี AV valve regurgitation และ abnormal venous Doppler flow velocity waveforms จะเป็นสัญญาณที่บ่งชี้ว่ามีหัวใจล้มเหลวเกิดขึ้น ซึ่งเป็นกลไกทางพยาธิสภาพที่ทำให้ทารกเกิด nuchal edema และ hydrops^(36;37) ในทางกลับกันทารกที่เป็น trisomy 21 และมีภาวะบวมน้ำร่วมด้วย บางรายไม่พบสิ่งที่ยอธิบายอาการบวมน้ำได้ชัดเจน ดังนั้นสำหรับทารก trisomy 21 ที่ไม่ได้มีความพิการของหัวใจแต่มีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้น อาจอธิบายได้จากสาเหตุอื่น เช่น transient myeloproliferative disorder, mal-development of lymphatic vessels (โดยเฉพาะในกรณีที่พบ isolated hydro / chylothorax), hypoxia-induced capillary damage, และการเปลี่ยนแปลงของ collagen formation เนื่องจากความผิดปกติของยีนที่อยู่บนโครโมโซม 21 เป็นต้น

ลักษณะของ nuchal edema ร่วมกับภาวะบวมน้ำ อาจพบได้ในความผิดปกติของโครโมโซมอื่นๆที่นอกเหนือไปจาก trisomy 21 ได้เช่นกัน เช่น trisomy 18, trisomy 13 และ triploidy แม้ว่าการพบ isolated nuchal edema อาจพบได้เพียงชั่วคราว แต่ถ้ามี hydrops เกิดขึ้นเร็วตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกหรือช่วงต้นๆของไตรมาสที่สอง ทารกส่วนใหญ่มักแท้งเองโดยธรรมชาติในที่สุด ส่วนการพบลักษณะที่เป็น septated cystic hygromata colli **ดังภาพที่ 1-4** จะสัมพันธ์กับ monosomy X (Turner syndrome) ได้ประมาณสองในสามของทารกทั้งหมด และทารกจำนวนที่เหลือนักมีโครโมโซมที่ปกติ⁽²⁹⁾ เนื่องจากในกรณีดังกล่าวมักมีความผิดปกติในพัฒนาการของระบบทางเดินน้ำเหลืองทั่วร่างกาย ดังนั้นมักพบว่ามี hydrothorax และ hydrops เกิดขึ้นได้บ่อย และทารกมักเสียชีวิตในครรภ์ในเวลาสองถึงสามสัปดาห์ต่อมา นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติอื่นร่วมด้วย เช่น tubular coarctation of aorta ซึ่งอาจเป็นผลกระทบจากการที่มี lymphatic vessels ที่โป่งพองมากกว่าปกติทำให้เกิดการกีดขวาง aortic arch ตั้งแต่ระยะแรกๆในการพัฒนาการของทารกได้⁽³¹⁾





ภาพที่ 1-4 ภาพตัดขวางของบริเวณต้นคอทารก แสดงลักษณะ *septated cystic hygroma* ขนาดใหญ่

แนวทางการวินิจฉัยและสืบค้น (Investigation) ในรายทารกบวมน้ำ

ภาวะทารกในครรภ์เกิดการบวมน้ำถือเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องการการวินิจฉัยและรักษาด้วยความรวดเร็ว และพยากรณ์โรคของทารกที่มีปัญหาบวมน้ำนั้นขึ้นอยู่กับสาเหตุหรือโรคที่ทำให้เกิดอาการบวมน้ำ นอกจากนี้อาจมีปัจจัยอื่นๆที่ช่วยบอกพยากรณ์โรคได้ เช่น ลักษณะการกระจายของ fluid ในร่างกายทารก หรืออาการบวมว่ามีมากน้อยเพียงใด, ความรุนแรงของ cardiac decompensation และอายุครรภ์เมื่อเริ่มมีอาการบวมน้ำ ดังนั้นการหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดอาการบวมน้ำในทารกจึงจำเป็นสำหรับการวางแผนการรักษาและให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส แม้ว่าการวินิจฉัยอาจไม่ใช่เรื่องง่ายนักในหลายกรณี อย่างไรก็ตามอาจใช้การตัดสาเหตุที่ไม่น่าเป็นไปได้ในทารกรายนั้นๆออกไปทีละประการแล้วจึงทำการตรวจเพิ่มเติมในสาเหตุที่น่าจะเป็นและมีความเป็นไปได้มากที่สุด ซึ่งก่อนที่จะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดในทารกควรพิจารณาถึงประเด็นต่างๆเหล่านี้ ได้แก่

1. วิธีการวินิจฉัยก่อนคลอด ระหว่างวิธีที่เป็นหัตถการรุกรานกับหัตถการที่ไม่รุกราน (invasive versus non-invasive approach) ซึ่งควรพิจารณาทำวิธีที่ไม่รุกราน

ล้าต่อทารกก่อน เพราะไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อทารก เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจเลือดมารดา เป็นต้น

2. อุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติที่ทำให้เกิดอาการบวมน้ำในช่วงอายุครรภ์นั้น ดังนั้นจึงควรนึกถึงโรคหรือสาเหตุที่พบได้บ่อยก่อนเป็นอันดับแรก เช่น สำหรับประเทศไทยควรนึกถึงโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท เป็นต้น
3. ควรวินิจฉัยหรือหาสาเหตุอาการบวมน้ำที่เกิดจากภาวะซีดของทารกให้ได้ก่อนเสมอ เนื่องจากถือว่าเป็นภาวะเร่งด่วนทำให้ทารกถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งถ้าวินิจฉัยได้ถูกต้องและทันเวลา การรักษาสามารถทำได้ไม่ยากนัก เช่น การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (intrauterine blood transfusion) และช่วยให้พยากรณ์โรคดีขึ้นได้อย่างมาก อย่างไรก็ตามคงมีข้อยกเว้นสำหรับในบางกรณี เช่นทารกบวมน้ำจากโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท แม้ว่าจะเกิดจากภาวะซีดก็ตาม แต่การรักษาด้วยการเติมเลือดแก่ทารกในครรภ์ ก็ไม่อาจทำให้ทารกหายขาดจากโรคได้ เพราะไม่ได้เป็นการรักษาที่สาเหตุของโรคอย่างแท้จริง⁽³⁸⁾

สำหรับในแนวทางปฏิบัติ แนวทางการวินิจฉัยและหาสาเหตุของทารกบวมน้ำ อาจพอกล่าวได้ดังนี้^(15;16;18;39-42)

1. การซักประวัติ

- ประวัติของสตรีตั้งครรภ์เอง เช่น เชื้อชาติของสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส ซึ่งเป็นข้อมูลที่จะช่วยบอกว่ามาจากแหล่งที่มีความชุกของโรคบางประเภทมากเป็นพิเศษหรือไม่ เช่น สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นแหล่งของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ชุกชุม ดังนั้นเมื่อตรวจพบทารกบวม น้ำ สิ่งที่ควรนึกถึงก่อนเป็นอันดับแรกควรจะเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท เป็นต้น, โรคประจำตัวที่สตรีตั้งครรภ์มีอยู่เดิมหรืออาจกำลังเป็นอยู่ และอาจส่งผลให้เกิดทารกบวม น้ำได้ เช่น ถ้าสตรีตั้งครรภ์มีอาการของ viral infection อยู่ในขณะนี้ อาจเป็นไปได้ว่าเกิดการติดเชื้อ Parvovirus B19 ซึ่งไม่ทำให้เกิดอาการใดๆ มากนักในผู้ใหญ่ แต่ส่งผลให้ทารกในครรภ์ติดเชื้อและเกิดภาวะบวม น้ำได้ หรือการที่สตรีตั้งครรภ์เป็นโรคเกี่ยวกับ connective tissue ที่สัมพันธ์กับการเกิด heart block ของทารกในครรภ์ก็อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกบวม น้ำได้เช่นกัน หรือถ้าสตรีตั้งครรภ์มีภาวะซีด อาจนำไปสู่การสงสัยว่ามีโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียร่วมด้วย และส่งผลให้เกิดทารกบวม น้ำได้, ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ อาจนำไปสู่โรคทางพันธุกรรม โดยเฉพาะโรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive (AR) ซึ่งในบางกรณีสัมพันธ์กับทารกบวม น้ำได้เช่นกัน
- ประวัติครอบครัว เช่น ประวัติการตั้งครรภ์และการคลอด หรือแม้แต่การแท้งในครั้งก่อนๆ ว่าเคยมีปัญหาเรื่องทารกบวม น้ำหรือไม่ เพราะในหลายสาเหตุโดยเฉพาะโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น โรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท มีอัตราการเกิดซ้ำได้ร้อยละ 25 เป็นต้น
- ประวัติการตั้งครรภ์ปัจจุบัน เช่น อายุครรภ์ในขณะนี้, การได้รับยาใดๆ ก่อนหน้านั้น, โรคติดเชื้อที่เกิดขึ้นในขณะที่ตั้งครรภ์, ครรภ์นี้เป็นทารกครรภ์แฝดหรือไม่ เนื่องจากสาเหตุของทารกบวม น้ำบางประการเกิดได้เฉพาะในครรภ์แฝดเท่านั้น เช่น twin-to-twin transfusion syndrome เป็นต้น

2. การสืบค้นเพิ่มเติมทางด้านมารดา

ถือเป็นเหตุการณ์ที่ไม่รู้กล้ำต่อทารก และสามารถให้ข้อมูลได้หลายประการ เช่น

- ตรวจหมู่เลือดทั้ง ABO และ Rh, Indirect Coomb's testing ในกรณีที่ทารกมีแสดงอาการของภาวะซีดและสงสัยว่าอาการบวม น้ำเกิดจากการไม่เข้ากันของหมู่เลือดและการแตกของเม็ดเลือดแดงทารกในกลุ่มของ alloimmune hemolytic anemia เช่น Rh isoimmunization
- ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count : CBC) รวมถึง red blood cell indices เช่น mean corpuscular volume (MCV) เพื่อเป็นการตรวจหาภาวะซีดรวมถึงพาหะของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียด้วย และควรมีการดู peripheral blood smear (PBS) ประกอบไปด้วยเช่นกัน เพื่อดูลักษณะของ red blood cell morphology
- ถ้าทารกมีอาการแสดงของภาวะซีด และสงสัยเรื่อง fetomaternal hemorrhage ควรมีการตรวจ acid elution test (Kleihauer-Betke stain) เพื่อค้นหา Hemoglobin F ร่วมด้วย
- ตรวจหาภาวะติดเชื้อ โดยเฉพาะกลุ่มที่ทำให้เกิด intrauterine infection และส่งผลให้ทารกบวม น้ำได้แก่ ซิฟิลิส, Parvovirus B19, cytomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, adenovirus เป็นต้น
- ถ้าทารกมีอาการซีดมากและต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดขณะอยู่ในครรภ์ (intrauterine blood transfusion) อาจพิจารณาเจาะเลือดมารดาเพื่อทำการ grouping & matching เลือดที่จะนำมาให้ทารก โดยนิยมใช้เป็น Leukocyte-poor packed red cell, group O, Rh negative, CMV (cytomegalovirus) negative, irradiated และควรมี Hematocrit ประมาณร้อยละ 80
- การตรวจพิเศษอื่นๆ ซึ่งขึ้นกับโรคที่นึกถึงว่าอาจเป็นสาเหตุของทารกบวม น้ำได้ เช่น ตรวจ polymerase chain reaction (PCR) สำหรับ alpha-thalassemia 1 trait ในมารดาเพื่อยืนยัน หรือการทำ hemoglobin typing เพื่อค้นหามารดาเป็นโรค hemoglobin H disease หรือไม่ สำหรับกรณีที่สงสัยว่าทารกบวม น้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท หรือตรวจเลือดทาง



ชีวเคมีอื่นๆ เช่น G6PD deficiency ในกรณีที่สูงสัณโรคนี้ การวัดระดับ enzyme activity หรือเป็นการตรวจทาง autoimmune disease เช่น anti-SSA, anti-SSB เป็นต้น

3. การสืบค้นทางด้านการทารกในครรภ์

- **การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง** การตรวจหัวใจด้วย echocardiography และวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ (Doppler sonography) จัดเป็นวิธีที่ไม่รุกรานต่อผู้ป่วยและสามารถทำได้หลายครั้ง ดังนั้นจึงถือว่าเป็นเครื่องมือสำคัญในการวินิจฉัยและตรวจติดตามทารกบวมหน้า เพราะในแต่ละสาเหตุจะให้ภาพที่แตกต่างกันออกไป เช่น ในทารกซีดอาจพบลักษณะของหัวใจโต รกหนา ปริมาณน้ำคร่ำมากกว่าปกติ และตรวจพบลักษณะที่จำเพาะบางอย่างของคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในเส้นเลือดแดงของสมอง (middle cerebral artery) ส่วนทารกที่สูงสัณโรคนี้อาจพบลักษณะบางอย่างที่จำเพาะ เช่น intracranial calcification หรือ ลักษณะของทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมมักพบมีการบวมหน้าของชั้นผิวหนังที่ค่อนข้างเด่น (subcutaneous edema) หรืออาจพบถุงน้ำที่บริเวณต้นคอ (cystic hygroma) ในกรณีทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติแบบ 45,XO หรือ Turner's syndrome และ trisomy 21 (Down's syndrome) เป็นต้น

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงนี้ยังทำให้สามารถค้นหาความพิการแต่กำเนิดในด้านโครงสร้างของอวัยวะต่างๆของทารกที่เป็นสาเหตุของการบวมหน้าได้ เช่น เนื้องอกที่บริเวณต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นในทรวงอก หรือ เนื้องอกบริเวณรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งความพิการทางโครงสร้างหรือความผิดปกติในจังหวะการเต้นของหัวใจที่พบว่าทำให้เกิดทารกบวมหน้าได้บ่อย ซึ่งควรจะมีการตรวจโครงสร้างของหัวใจอย่างละเอียด (fetal echocardiography) เช่น ดูขนาด และจังหวะการเต้นของหัวใจ, ตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ เพื่อค้นหาการทำงานผิดปกติของลิ้นหัวใจต่างๆ หรือการตีบแคบของเส้นเลือดสำคัญเช่น ductus arteriosus, การตรวจโดยใช้ M-mode เพื่อดูลักษณะจังหวะการเต้นของหัวใจหรือ contractility ของกล้ามเนื้อหัวใจ, การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์

ทั้งของเส้นเลือดดำและเส้นเลือดแดง (venous and arterial Doppler studies) ซึ่งเป็นการประเมินการทำงานของหัวใจได้ว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยหรือไม่ เป็นต้น

ถ้าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในครั้งแรกยังไม่สามารถบอกสาเหตุของการเกิดภาวะบวมหน้าได้ชัดเจน ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญหรือผู้มีประสบการณ์เพื่อทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างละเอียดถี่ถ้วนอีกครั้งในทันที รวมถึงการตรวจหัวใจทารกอย่างละเอียด (fetal echocardiography) และตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ทั้งของเส้นเลือดดำและเส้นเลือดแดงร่วมด้วย ซึ่งการตรวจอย่างละเอียดนี้จะนำไปสู่การตรวจพบความพิการแต่กำเนิดบางประเภทที่เป็นสาเหตุของการบวมหน้าที่อาจวินิจฉัยได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงตามปกติได้ ในทางกลับกันความพิการแต่กำเนิดบางประเภทที่ตรวจพบร่วมกันกับภาวะบวมหน้า เช่น ความพิการแต่กำเนิดของหัวใจ อาจนำไปสู่การวินิจฉัยความผิดปกติของโครโมโซมหรือกลุ่มอาการต่างๆที่อาจพบและวินิจฉัยได้ยากอีกด้วย ดังนั้นขั้นตอนที่ถือว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการวินิจฉัยทารกที่มีภาวะบวมหน้า คือการประเมินกายวิภาคและการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดของทารกในครรภ์อย่างละเอียดและครบถ้วน เนื่องจากสาเหตุของการบวมหน้าอาจเกิดจากความผิดปกติของหัวใจโดยตรง หรืออาจเป็นผลต่อเนื่องจากสาเหตุอื่นแล้วทำให้การทำงานของหัวใจทารกทำงานได้ไม่สมบูรณ์ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและบวมหน้าตามมาได้ในที่สุด

- **ควรมีการติดตามสุขภาพของทารกในครรภ์** ผ่านทางเครื่องมือการตรวจอัตราการเต้นของหัวใจทารก (cardiotocography) ซึ่งในบางครั้งการตรวจลักษณะของ fetal heart rate pattern นี้ นอกจากเป็นการตรวจสอบสุขภาพทารกในครรภ์แล้ว ในบางครั้งสามารถให้ข้อมูลที่ช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของทารกบวมหน้าได้เช่นกัน เช่น การตรวจพบอัตราการเต้นของหัวใจทารกที่ผิดปกติ และเนื่องจากในบางกรณีการเต้นผิดปกติจังหวะนี้ไม่ได้เกิดตลอดเวลา แต่อาจเกิดเป็นช่วงๆ (paroxysmal tachyarrhythmia) ดังนั้นควรมีการสังเกตอัตราการเต้นของหัวใจทารกเป็นระยะๆในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง หรือการตรวจ fetal heart rate pattern อาจพบลักษณะ sinusoidal

pattern ของ fetal heart rate ในกรณีที่ทารกมี ปัญหาเรื่องชีวิต เป็นต้น

- **การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis)** จัดเป็นสิ่งหนึ่ง ที่อาจมีความจำเป็นในการทบทวนน้ำ แต่ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ ข้อมูลที่ได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงใน ขั้นแรก ว่าสงสัยสาเหตุใดเป็นสำคัญ เช่น ถ้าตรวจ พบว่าทารกมีความพิการทางโครงสร้างที่ชัดเจนและ สงสัยว่าอาจเป็นเพราะความผิดปกติของโครโมโซม การเจาะน้ำคร่ำจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับ karyotype ของทารกได้ นอกจากนี้ยังสามารถส่งตรวจใน เรื่องของ intrauterine infection เช่นการทำ PCR หรือ amniotic fluid culture เพื่อค้นหาการติดเชื้อ ซิฟิลิส, cytomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, เป็นต้น และยังสามารถตรวจระดับสารชีวเคมีอื่นๆ ได้ด้วย ถ้ามีความจำเป็น เช่น alpha-fetoprotein, metabolic testing เป็นต้น อย่างไรก็ตามในทาง ปฏิบัติของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบ ว่าการเจาะน้ำคร่ำมีค่าใช้จ่ายน้อย ด้วยข้อจำกัด ว่าผลการตรวจน้ำคร่ำไม่ว่าจะเป็นโครโมโซมทารก หรือการตรวจเรื่องของการติดเชื้อต่างๆใช้เวลา นานกว่าจะทราบผลรวมถึงค่าใช้จ่ายจะมากกว่าด้วย สาเหตุของการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ค่อนข้าง ช้าช้อน ดังนั้นในทางปฏิบัติมักใช้การตรวจโดยวิธี เจาะเลือดสายสะดือทารกมากกว่า
- **การเจาะเลือดสายสะดือทารก (cordocentesis หรือ fetal blood sampling)** เป็นการตรวจที่ให้ ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างมากและได้ผลการตรวจ รวดเร็วเหมือนกับการตรวจเลือดในผู้ใหญ่ และสามารถทำได้ในทุกอายุครรภ์ นับตั้งแต่ประมาณ 18 สัปดาห์เป็นต้นไป ดังนั้นจึงเป็นการตรวจที่มีความ จำเป็นและถูกเลือกใช้มากในทางปฏิบัติเมื่อต้องการ สืบค้นเพิ่มเติมเกี่ยวกับทารกบวมน้ำ นอกจากนี้การ เลือดของทารกที่ได้จากการเจาะเลือดสายสะดือยัง สามารถนำไปใช้ในการเตรียมเลือดสำหรับทารก ใน กรณีที่ต้องการทำ intrauterine blood transfusion ได้อีกด้วย โดยทั่วไปแล้วการเจาะเลือดสายสะดือ ในกรณีทารกบวมน้ำที่สาเหตุยังไม่ชัดเจนมักจะ ส่งเลือดทารกเพื่อทำการตรวจในหลายประเด็น ตัวอย่างเช่น
- **การตรวจชนิดฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing)** สำหรับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ใช้ เทคนิคที่เรียกว่า high performance liquid

chromatography (HPLC) ซึ่งในกรณีที่ต้องการ ผลด่วน สามารถทราบผลได้ทันทีในเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง โดยเฉพาะในกรณีที่สงสัยว่าสาเหตุของทารก บวมน้ำเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เนื่องจากเป็น โรคที่พบได้บ่อยมากในประเทศไทย ดังนั้นควร เป็นสาเหตุของทารกบวมน้ำที่ควรนึกถึงเป็นอันดับ แรกในภูมิภาคนี้

- **การตรวจนับเม็ดเลือด : complete blood count (CBC) with red blood cell indices, peripheral blood smear, reticulocyte count** เพื่อทำการตรวจ ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงและลักษณะ ของเม็ดเลือดแดงว่าผิดปกติหรือไม่ ในกรณีที่ สงสัยว่าทารกบวมน้ำจากภาวะซีด ไม่ว่าจะเป็นจาก สาเหตุของความผิดปกติที่ไขกระดูกทำให้สร้างเม็ด เลือดไม่ได้ หรือเป็นจากการมีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ก็ตาม นอกจากนี้ถ้าสงสัยภาวะติดเชื้อ ในครรภ์ การตรวจ CBC ยังสามารถให้ข้อมูลเกี่ยว กับปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด (white blood cell count & differentiation และ platelet count) เพื่อค้นหาสาเหตุที่เกี่ยวกับการติดเชื้อด้วย
- **blood group typing** ไม่ว่าจะเป็นหมู่เลือด ABO หรือ Rh (D antigen) เพื่อเป็นการค้นหาสาเหตุ ของการบวมน้ำที่เกิดจากการไม่เข้ากันของหมู่ เลือดระหว่างมารดาและทารก ทำให้เกิดภาวะ isoimmunization และมี hemolysis เกิดขึ้น
- **direct Coombs' test** เป็นการตรวจหาภาวะ hemolysis ที่เกิดจากการมี antibody มาทำลาย เม็ดเลือดทารก
- **liver function test, fetal albumin** ในกรณีที่สงสัย ภาวะติดเชื้อหรือโรคบางอย่างที่มีความผิดปกติ ในการทำงานของตับหรือการสร้างโปรตีนอัลบูมิน
- **fetal antigen-specific IgM, IgA, และ PCR** สำหรับโรคติดเชื้อในครรภ์ที่ส่งผลให้เกิดทารก บวมน้ำได้ เช่น toxoplasmosis, CMV, ซิฟิลิส, Parvovirus B19, rubella, herpes simplex virus, coxsackievirus เป็นต้น ซึ่งการตรวจพบ fetal IgM ที่จำเพาะต่อโรคนั้นๆจะเป็นการยืนยันว่าทารกมีการ ติดเชื้อเกิดขึ้นจริง และเป็นสิ่งยืนยันได้ดีกว่าการ ตรวจ antibody ในมารดาอีกด้วย
- **การตรวจโครโมโซม (karyotype)** เนื่องจากผลการ ตรวจโครโมโซมจากเลือดสายสะดือทารกจะให้ผลที่ เร็วกว่าการเจาะน้ำคร่ำ หรือแม้แต่การตัดชิ้นเนื้อรก

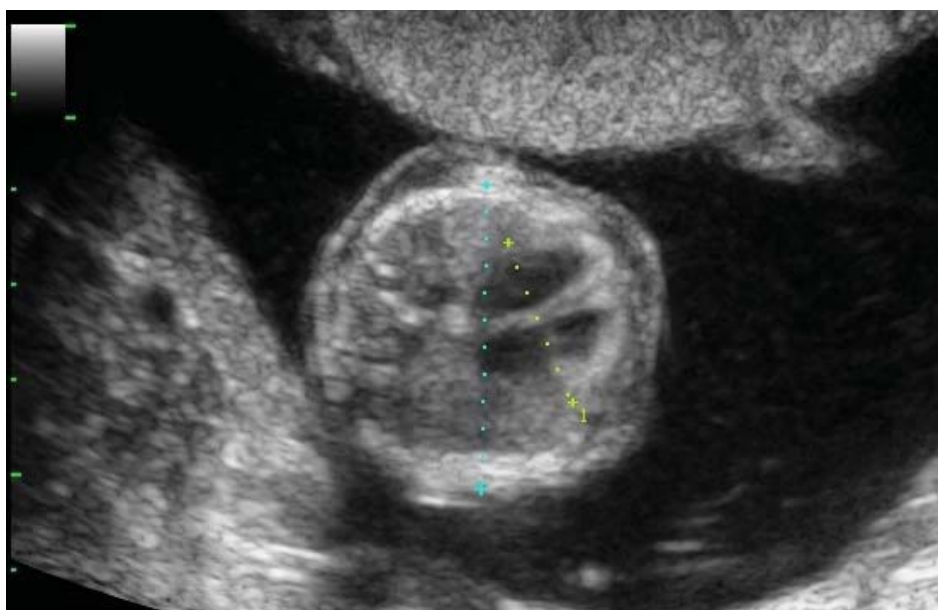


เพราะลดระยะเวลาในขั้นตอนของการเลี้ยงเซลล์ลงไปได้มาก ในทางปฏิบัติแล้วสามารถทราบผลได้ในเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นถ้ามีความจำเป็นต้องทราบผลด่วน อาจพิจารณาตรวจจากเลือดสายสะดือมากกว่าการเจาะน้ำคร่ำ

- การตรวจพิเศษเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น การตรวจเกี่ยวกับโรคทางเมตาบอลิซึม หรือการตรวจในระดับยีนเพื่อค้นหาความผิดปกติ เช่น mutation ต่างๆ เป็นต้น ซึ่งการตรวจพิเศษเหล่านี้เลือกทำเฉพาะในบางกรณีเท่านั้น
- การตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villous sampling: CVS) มักไม่ได้ใช้เป็นวิธีสืบค้นสำหรับทารกบวมน้ำทั่วไป เพราะปกติแล้วจะทำในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์เท่านั้น ซึ่งชิ้นเนื้อรกที่ได้มักนำมาใช้ในการตรวจโครโมโซมทารก หรืออาจทำการตรวจพิเศษอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการวิเคราะห์ในระดับดีเอ็นเอ (DNA analysis) ดังนั้นอาจพิจารณาทำในกรณีที่ทารกบวมน้ำเกิดขึ้นเร็วตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก ซึ่งมักบ่งชี้ไปในทางสาเหตุของความผิดปกติของโครโมโซม เป็นต้น

สำหรับประเทศไทยและภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สาเหตุหลักของการเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์ที่พบได้บ่อยที่สุดและส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตในช่วงปริกำเนิดด้วยเช่นกัน คือ โรคธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟา (homozygous alpha-thalassemia 1 หรือ hemoglobin Bart's hydrops fetalis) ซึ่งทำให้เกิดการ

ขาดเลือดอย่างรุนแรงของเนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกายและส่งผลให้เกิดภาวะบวมน้ำตามมา^(1;18;43-45) ซึ่งอาการของทารกที่เป็นโรคนี้คือซีด โดยมีระดับฮีโมโกลบินอาจแปรปรวนได้ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่าทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ จะมีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 6.4 g/dL⁽⁴⁶⁾, หัวใจโตผิดปกติ, ตับม้ามโต, มีอาการบวมน้ำ, รกมีขนาดใหญ่กว่าปกติ, มีน้ำคร่ำมากกว่าปกติในช่วงแรก แต่ถ้าโรคดำเนินไปมากแล้วหรือในอายุครรภ์ช่วงท้ายจะพบว่าปริมาณน้ำคร่ำที่น้อยกว่าปกติ และจากการที่ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท มักมีรกที่ใหญ่กว่าปกตินี้ จะส่งผลเสียแก่มารดาคือทำให้เกิดปัญหาครรภ์เป็นพิษ หรือที่เรียกว่า mirror syndrome ตามมาได้⁽⁴⁷⁻⁵²⁾ และพบว่าอาการแสดงที่รกมีความหนาแน่นกว่าปกติ เป็นสิ่งที่สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ เช่น 10-18 สัปดาห์ และมักเป็นอาการแสดงแรก ซึ่งจากการศึกษาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่⁽²⁾ พบว่าความหนาของรกที่มากกว่า 3 เซนติเมตรในช่วงกึ่งกลางของการตั้งครรภ์ มักจะผิดปกติ และเป็นสิ่งหนึ่งที่ช่วยทำนายได้ว่าทารกในครรภ์อาจเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทถ้าสตรีตั้งครรภ์ผู้นั้นเป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรค ตามมาด้วยลักษณะหัวใจโตผิดปกติ ตับม้ามโต และทารกบวมน้ำในที่สุด ซึ่งอาจเกิดตั้งแต่อายุครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก เช่น 12 สัปดาห์ ก็ได้ แต่โดยส่วนมากแล้วมักมีอาการแสดงของภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นก่อน 20 สัปดาห์^(1;2;53-58)

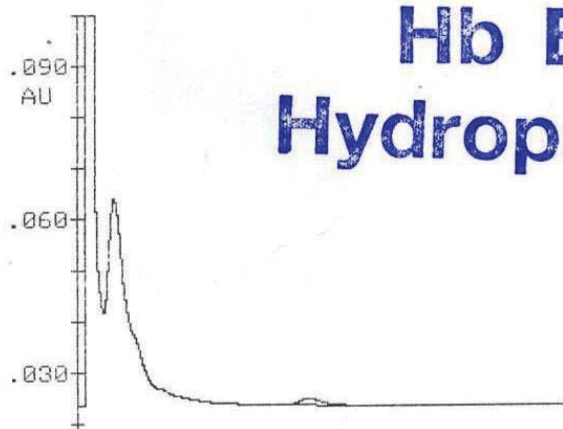


ภาพที่ 1-5 แสดงการวัด C/T ratio ในทารกอายุครรภ์ 12 สัปดาห์

ความผิดปกติต่างๆของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน-บาร์ทและสามารถตรวจพบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ไม่ว่าจะเป็นรกมีความหนาและขนาดใหญ่กว่าปกติ หัวใจโตกว่าปกติจากการวัด cardiothoracic ratio (C/T ratio) หรือการพบว่าทารกมีภาวะบวมน้ำชัดเจนแล้ว นับว่าเป็นประโยชน์สำหรับสถานที่ที่ห้องปฏิบัติการอาจไม่พร้อมในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดหรือในกรณีที่เส้นทางเลือกในการตรวจติดตามทารกที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดอัลฟาแต่ไม่ต้องการจะเสี่ยงต่อการมีภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยหัตถการชนิดรุกล้ำเป็นต้น^(1;43;53;59) สำหรับการวัดค่า C/T ratio ในช่วงไตรมาสแรก ดังเช่นทารกช่วงอายุครรภ์ 12-13 สัปดาห์ แม้ว่าจะตรวจได้ไม่ยากนัก แต่แท้จริงแล้วสามารถทำได้เช่นกัน **ดั่งภาพที่ 1-5** และในกรณีที่การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้องไม่สามารถให้ภาพที่ชัดเจนได้ อาจพิจารณาตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านทางช่องคลอดแทน⁽⁶⁰⁾

ซึ่งในกรณีที่ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วพบลักษณะที่บ่งชี้ว่าทารกอาจเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดสายอัลฟา การวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อยืนยันสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดสายสะดือทารก (fetal blood sampling หรือ cordocentesis) ซึ่งจะพบลักษณะของ hemolytic anemia, abnormal hemoglobin (hemoglobin Bart's) **ดั่งภาพที่ 1-6**. และ hypoxemia^(59;60) แม้ว่ามีรายงานว่าในทารกที่มีภาวะชืดจะมีลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ pulmonary valve ที่เปลี่ยนไป เช่น มีการเพิ่มขึ้นของ peak velocities หรือมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ pulmonary valve ใหญ่ขึ้น และตรวจพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ช่วงไตรมาสแรกคือ 12-13 สัปดาห์ก็ตาม แต่ความผิดปกติดังกล่าวยังไม่สามารถจำแนกทารกที่ชืดออกจากทารกปกติได้ดีเพียงพอ⁽⁶¹⁾ เช่นเดียวกับการตรวจ nuchal translucency หรือ nuchal edema หรืออาการแสดงของภาวะบวมน้ำในช่วงอายุครรภ์ไม่มากนัก พบว่ายังไม่สามารถจำแนกหรือทำนายการเกิดภาวะชืดของทารกได้ดีพอเช่นกัน⁽⁶²⁾

VIAL#	0		
SAMPLE ID#	00000000000000003844		
ANALYTE ID	%	TIME	AREA
AO	100.0	2.54	24405
	TOTAL AREA		24405
F	0.0%	A2	0.0%



Hb Bart's Hydrops fetalis

ภาพที่ 1-6 แสดงกราฟ hemoglobin typing ด้วยเทคนิค HPLC ของทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท



กล่าวโดยสรุปแล้วจะพบว่าวิธีในการวินิจฉัยและสืบค้นสาเหตุของทารกบวมน้ำที่สำคัญมากและเป็นสิ่งที่ต้องเริ่มทำเป็นอันดับแรกคือ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) ซึ่งสาเหตุบางประการสามารถบอกได้ชัดเจนตั้งแต่การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในครั้งแรก เช่น ก้อนของปอด, เนื้องอกที่อวัยวะต่างๆของทารก, ความพิการของหัวใจ, ความผิดปกติของเส้นเลือด (arteriovenous malformation), ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร, ความผิดปกติของไต, หัวใจทารกเต้นผิดปกติ, ก้อนในปอดทารก, skeletal dysplasia, twin-twin transfusion syndrome, parasitic twin เป็นต้น และถ้าพบอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าอาจมีความผิดปกติของโครโมโซมร่วมด้วย เช่น cystic hygroma colli, หรือตรวจพบความผิดปกติที่ค่อนข้างจำเพาะต่อโรคที่เกี่ยวกับโครโมโซมผิดปกติหรือ syndrome ต่างๆ ก็เป็นข้อบ่งชี้หนึ่งในการตรวจโครโมโซมทารกแบบเร่งด่วนด้วย นอกจากนี้ในการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงควรมีการตรวจการกระจายของ fluid ต่างๆในร่างกาย ทารกอย่างละเอียดว่ามีตำแหน่งใดบ้างและปริมาณมากน้อยเพียงใด ไม่ว่าจะเป็น การบวมของส่วนผิวหนังทารก (skin edema) น้ำในช่องท้อง (ascites) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) รกที่มีขนาดใหญ่และบวมน้ำ (hydrops placenta) และควรตรวจปริมาณของน้ำคร่ำด้วย สาเหตุที่ควรจะต้องตรวจลักษณะและปริมาณของ fluid ต่างๆเหล่านี้้อย่างละเอียดตั้งแต่การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในครั้งแรก เนื่องจากเป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ติดตามการรักษารวมถึงอาจใช้บอกพยากรณ์โรคของทารก และยังสามารถช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุโรคที่แท้จริงของการบวมน้ำได้

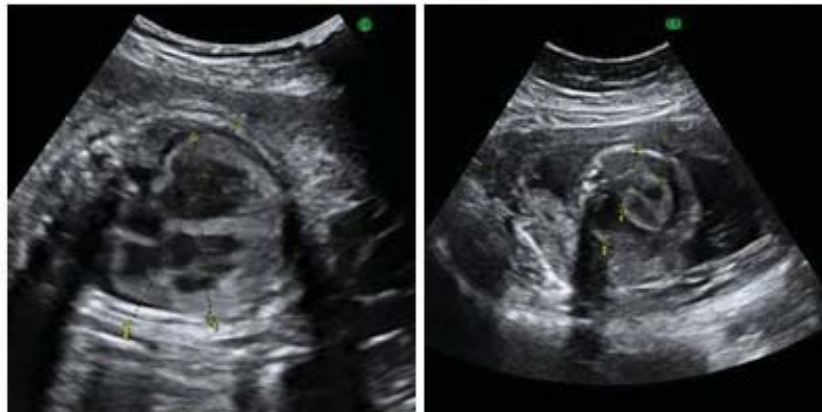
ในส่วนของการจำแนกระดับความรุนแรงของอาการบวมน้ำเป็น mild, moderate หรือ severe อาจเป็นประโยชน์เช่นกัน โดยดูได้จากปริมาณของ fluid ใน compartment ต่างๆ เช่น ปริมาณ prehepatic ascites (เส้นผ่านศูนย์กลางของน้ำในช่องท้องบริเวณหน้าตับ โดยวัดระยะระหว่างผนังหน้าท้องถึงตับ), วัดเส้นผ่านศูนย์กลางระหว่างปอดและผนังทรวงอกทางด้านข้าง, วัดเส้นผ่านศูนย์กลางของน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจทั้งตอนหัวใจบีบตัว (systolic) และ หัวใจคลายตัว (diastolic), วัดความหนาของผิวหนังหน้าท้องทั้งทางด้านหน้าและด้านข้าง, วัดความหนาของรก, และการวัดปริมาณน้ำคร่ำโดยใช้ amniotic fluid index (AFI) หรือ maximal

vertical amniotic fluid pocket เป็นต้น นอกจากนี้ถ้าพบว่ามี mediastinal shift ควรมีการบันทึกไว้และบอกถึงความรุนแรงของการโดนเบียดดังกล่าวนี้ด้วย และควรมีการวัด biventricular heart diameter ไว้เสมอ หรืออาจวัดเป็นค่า cardiothoracic ratio (C/T ratio) เพื่อบอกขนาดของหัวใจหรือความรุนแรงของการเกิด cardiomegaly

สำหรับกรณีทารกบวมน้ำที่มี arteriovenous malformation หรือมีภาวะซีดร่วมด้วย ดังเช่นในโรคฮีโมโกลบินบาร์ท การตรวจ echocardiography และคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำ อาจพบว่ามี cardiac output ที่สูงมากกว่าปกติ มีการทำงานของลิ้นหัวใจในส่วน arterioventricular valve ที่ไม่สมบูรณ์ หรือการเพิ่มขึ้นของ pulsatility velocity waveform ของเส้นเลือดดำ เป็นต้น แต่อาการแสดงที่สำคัญในทารกกลุ่มนี้คือ หัวใจโตกว่าปกติ, pericardial effusion, ascites, skin edema, hydrops placenta หรือ placentomegaly, และ polyhydramnios ซึ่งมักพบได้บ่อย **ดังภาพ 1-7** ทางซ้าย แต่ pleural effusion มักจะพบในกรณีที่ความรุนแรงมากหรือเป็นการบวมน้ำในระยะหลังๆซึ่งเป็นมานานแล้ว ในทางกลับกันถ้าเป็นสาเหตุการบวมน้ำที่เกิดจากความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำเหลืองและมีความผิดปกติของโครโมโซม การพบ pleural effusion มักเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในขณะที่ fluid ที่คั่งอยู่ใน compartment อื่นๆพบได้ไม่บ่อยนัก และในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์อาจพบลักษณะของ nuchal translucency ที่หนากว่าปกติหรือมี cystic hygroma colli เกิดขึ้นได้ **ดังภาพ 1-7** ทางขวา

สำหรับหลักฐานการศึกษาที่มีในต่างประเทศ ถือว่าการตรวจโครโมโซมแบบเร่งด่วน เช่นการตรวจโดยวิธี FISH (fluorescent in situ hybridization) ซึ่งสามารถได้ผลภายใน 24 ชั่วโมง จัดว่าเป็นสิ่งจำเป็นในกรณีตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตามเพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสม แต่สำหรับในประเทศไทย การตรวจด้วยวิธี FISH ยังมีราคาแพงและไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังมีสาเหตุการเกิดทารกบวมน้ำบางประการที่อาจไม่มีความจำเป็นต้องตรวจโครโมโซมทารกก็ได้ เช่น การเกิดบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรไทย ดังนั้นในทางปฏิบัติของประเทศไทย อาจไม่มีความจำเป็นต้องตรวจ





ภาพที่ 1-7 แสดงลักษณะของภาวะบวมน้ำที่เกิดจากสาเหตุต่างกัน ภาพทางซ้าย เป็นภาวะบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท พบว่าหัวใจโตมาก น้ำคร่ำน้อย ภาพทางขวา เป็นภาวะบวมน้ำจากความผิดปกติของโครโมโซมทารก พบว่าหัวใจขนาดปกติ แต่มีน้ำในช่องปอดของทารกทั้งสองข้าง ปริมาณน้ำคร่ำโดยรวมยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

โครโมโซมทารกทุกราย สามารถเลือกตรวจได้เฉพาะในรายที่จำเป็นหรือสงสัยว่าอาจเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมร่วมด้วยเท่านั้น ซึ่งถ้ามีความจำเป็นต้องตรวจ วิธีการทำขึ้นอยู่กับอายุครรภ์หรือความจำเป็นที่อาจต้องมีการทำหัตถการรูกำลังอื่นๆเพิ่มเติมในคราวเดียวกัน ดังนั้นการตรวจจึงทำได้ทั้งการตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villous sampling หรือ placentesis) และการเจาะเลือดสายสะดือทารก (cordocentesis หรือ fetal blood sampling) โดยเฉพาะการเจาะเลือดสายสะดือจะมีประโยชน์ในกรณีที่สามารถนำเลือดทารกตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่สงสัยภาวะซีดหรือการติดเชื้อได้ด้วยดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น และนับว่าเป็นวิธีที่จะได้ผลการตรวจโครโมโซมเร็วที่สุดเมื่อเทียบกับการเจาะน้ำคร่ำหรือการตัดชิ้นเนื้อรก อย่างไรก็ตามการเจาะเลือดสายสะดือจะทำได้เมื่ออายุครรภ์ 18 สัปดาห์ขึ้นไปเท่านั้น

ทารกบวมน้ำที่ไม่พบลักษณะซีดหรือสาเหตุอื่นๆ อาจเกิดจากการที่มีภาวะซีดเกิดขึ้นก่อนหน้านี้แต่ปัญหาดังกล่าวได้หายไปเอง เช่น ในกรณีที่มีการติดเชื้อ Parvovirus B19 มาก่อน หรือกรณีที่อาจพบไม่บ่อยนัก เช่น การเกิด fetomaternal transfusion หรือ fetal bleeding เป็นต้น ในกรณีเช่นนี้อาจตรวจพบลักษณะหัวใจที่มีขนาดโตเล็กน้อย, ปริมาณน้ำคร่ำเพิ่มมากกว่าปกติ, รกมีความหนามากกว่าปกติ และมีการเพิ่มขึ้นของ reticulocytes และ normoblasts ในเลือดของ

ทารกได้ ซึ่งถ้าเป็นกรณีเช่นนี้ควรพิจารณาเรื่องการตรวจน้ำคร่ำหรือเลือดจากสายสะดือทารก รวมทั้งการตรวจ polymerase chain reaction (PCR) และการตรวจ immunoglobulin M (IgM) ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในครรภ์ด้วย นอกจากนี้ทารกที่มีอาการบวมน้ำควรได้มีการมองหาวามีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติที่เรียกว่า paroxysmal supraventricular tachycardia หรือ ไม่ ซึ่งการวินิจฉัยทำได้โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงตรวจติดตามอัตราการเต้นของหัวใจทารกหลายๆครั้ง หรือวิธีที่ง่ายกว่าคือการใช้เครื่องมือ cardiotocography ติดตามการเต้นของหัวใจทารกไว้ตลอดเวลาและตรวจสอบเป็นระยะๆตลอดทั้งวันก็ได้ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตามการยืนยันการวินิจฉัยควรเป็นการตรวจ fetal echocardiography เนื่องจากสามารถจำแนกได้อย่างละเอียดว่าหัวใจทารกที่มีการเต้นผิดปกติจริงเป็นชนิดใด ซึ่งถ้าทารกมีอาการหัวใจเต้นผิดปกติจริง สิ่งที่ต้องตรวจพบร่วมด้วยคือมีขนาดหัวใจโตกว่าปกติ ปริมาณน้ำคร่ำเพิ่มขึ้น และมีลักษณะของรกเป็นแบบ hydrops placenta และในบางรายอาจพบว่าเมื่อตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์จะมีการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ของ venous Doppler flow velocity waveforms ในช่วงที่มีการเต้นของหัวใจเป็นปกติแบบ sinus rhythm ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นถึงการเกิด tachycardia-induced cardiomyopathy เนื่องจากการมีหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติอยู่ตลอดเวลาเป็นระยะๆ เป็นต้น



สรุป

การเกิดภาวะทารกบวมน้ำเป็นความผิดปกติที่สำคัญและเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยมากในทางสูติศาสตร์ ซึ่งสาเหตุการเกิดมีได้หลายประการ และแตกต่างกันออกไปในแต่ละประเทศหรือภูมิภาค ซึ่งการรักษาในแต่ละสาเหตุมีแนวทางแตกต่างกันออกไปเช่นกัน ในบางสาเหตุไม่สามารถรักษาได้และอาจต้องจบลงด้วยการยุติการตั้งครรภ์ ในทางกลับกันบางสาเหตุสามารถรักษาและทำให้ทารกในครรภ์มีอาการดีขึ้นได้ถ้าวินิจฉัยได้ทันเวลา ดังนั้นการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและขั้นตอนในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะทารกบวมน้ำจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีความจำเป็นต้องให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสถึงทางเลือกที่มี และในบางกรณีถ้าสามารถรักษาหรือประคับประคองทารกให้มีอาการดีขึ้น จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากอาการบวมน้ำ ลดภาวะแทรกซ้อนต่อสตรีตั้งครรภ์ทั้งทางร่างกาย จิตใจ และสังคม และทำให้ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- (1) Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. *J Clin Ultrasound* 1996 Feb;24(2):73-7.
- (2) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. *Prenat Diagn* 1999 Nov;19(11):1027-30.
- (3) Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991 Jun 26;265(24):3270-4.
- (4) Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A* 2009 May;149A(5):844-51.
- (5) Maternal fetal medicine. Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. Annual report. Chiang Mai, Thailand: Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University; 2008.
- (6) Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, Kleebeaw P, Seejorn K. Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai* 2009 May;92(5):594-9.

- 7) Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, Leetanaporn R. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(3):134-7.
- 8) Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995 Dec;19(6):437-46.
- 9) Wu PYK. Colloid osmotic pressure and osmoregulation in the pregnant woman, fetus, and neonate. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1721-6.
- 10) Brace RA. Fluid distribution in the fetus and newborn. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1703-13.
- 11) Brace RA, Gold PS. Fetal whole-body interstitial compliance, vascular compliance, and capillary filtration coefficient. *Am J Physiol* 1984 Nov;247(5 Pt 2):R800-R805.
- 12) Brace RA. Effects of outflow pressure on fetal lymph flow. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Feb;160(2):494-7.
- 13) Gest AL, Bair DK, Vander Straten MC. The effect of outflow pressure upon thoracic duct lymph flow rate in fetal sheep. *Pediatr Res* 1992 Nov;32(5):585-8.
- (14) Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. *Neonatal Netw* 2010 Sep;29(5):281-95.
- 15) Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989 Nov;34(3):366-90.
- 16) Gembruch U, Holzgreve W. The fetus with nonimmune hydrops. In: Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W, editors. *The Unborn Patient: The Art and Science of Fetal Therapy*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 525-82.
- 17) Anderson PAW, Kleinman CS, Lister G, Talner NS. Cardiovascular function during normal fetal and neonatal development and with hypoxic stress. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 837-90.
- 18) Arcasoy MO, Gallagher PG. Hematologic disorders and nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995 Dec;19(6):502-15.
- 19) 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.
- 20) Bowman JM. The management of Rh-Isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1978 Jul;52(1):1-16.
- 21) Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Jul;157(1):50-3.

- 22) Pasmán SA, Meerman RH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Hypoalbuminemia: a cause of fetal hydrops? *Am J Obstet Gynecol* 2006 Apr;194(4):972-5.
- 23) Brandenburg H, Bartelings MM, Wisse LJ, Steegers EA, Gittenberger-de Groot AC. Increased expression of vascular endothelial growth factor in cardiac structures of fetus with hydrops as compared to nonhydropic controls. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(1):84-91.
- 24) Nageotte MP, Hurwitz SR, Kaupke CJ, Vaziri ND, Pandian MR. Atriopeptin in the twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1989 May;73(5 Pt 2):867-70.
- 25) Ville Y, Proudlar A, Abbas A, Nicolaides K. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Sep;171(3):777-83.
- 26) Bowman JM. Suppression of Rh isoimmunization. A review. *Obstet Gynecol* 1978 Oct;52(4):385-93.
- 27) Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Placental thickness. *J Ultrasound Med* 1985 Sep;4(9):479-82.
- 28) Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997 Sep;90(3):321-5.
- 29) Has R. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28(3):187-90.
- 30) Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005 Aug;106(2):288-94.
- 31) Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998 Aug 1;352(9125):343-6.
- 32) Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Oct;10(4):242-6.
- 33) Galindo A, Comas C, Martinez JM, Gutierrez-Larraya F, Carrera JM, Puerto B, et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 Mar;13(3):163-70.
- 34) Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Mar;21(3):239-43.
- 35) Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 Sep 1;3(5):310-7.
- 36) Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 Dec;12(6):380-4.
- 37) Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Nov;14(5):307-10.
- 38) Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Aug;1202:180-7.
- 39) Holzgreve W. The fetus with nonimmune hydrops. In: Harrison MR, Globus MS, Filly RA, editors. *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 228-45.
- 40) Holzgreve W, Holzgreve B, Curry CJ. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985 Jul;9(2):52-67.
- 41) Jones DC. Nonimmune fetal hydrops: diagnosis and obstetrical management. *Semin Perinatol* 1995 Dec;19(6):447-61.
- 42) Tercanli S, Gembruch U, Holzgreve W. Nonimmune hydrops fetalis: diagnosis and management. In: Callen PW, editor. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 551-75.
- 43) Chui DH, Waye JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998 Apr 1;91(7):2213-22.
- 44) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermisri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. *Prenat Diagn* 2000 Mar;20(3):229-34.
- 45) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermisri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal eradication of Hb Bart's hydrops fetalis. *J Reprod Med* 2001 Jan;46(1):18-22.
- 46) Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongsong T. Comparison of red blood cell hematology among normal, alpha-thalassemia-1 trait, and hemoglobin Bart's fetuses at mid-pregnancy. *Am J Hematol* 2008 Dec;83(12):908-10.
- 47) Ordorica SA, Marks F, Frieden FJ, Hoskins IA, Young BK. Aneurysm of the vein of Galen: a new cause for Ballantyne syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990 May;162(5):1166-7.



- 48) van SM, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991 Dec;46(12):785-8.
- 49) Dorman SL, Cardwell MS. Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov;173(5):1632-3.
- 50) Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, Azancot A, Blot P. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 1997 May;52(5):310-4.
- 51) Gherman RB, Incerpi MH, Wing DA, Goodwin TM. Ballantyne syndrome: is placental ischemia the etiology? *J Matern Fetal Med* 1998 Sep;7(5):227-9.
- 52) Duthie SJ, Walkinshaw SA. Parvovirus associated fetal hydrops: reversal of pregnancy induced proteinuric hypertension by in utero fetal transfusion. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 Dec;102(12):1011-3.
- 53) 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.
- 54) Ko TM, Tseng LH, Hsu PM, Hwa HL, Lee TY, Chuang SM. Ultrasonographic scanning of placental thickness and the prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassaemia 1 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1995 Jan;15(1):7-10.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) Tongsong T, Tatiyapornkul T. Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2004 May;32(4):186-9.
- 58) Tongsong T, Boonyanurak P. Placental thickness in the first half of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2004 Jun;32(5):231-4.
- 59) Lam YH, Tang MH. Prenatal diagnosis of haemoglobin Bart's disease by cordocentesis at 12-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1997 Jun;17(6):501-4.
- 60) Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jan;180(1 Pt 1):148-50.
- 61) 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.
- 62) Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous alpha-thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Apr;13(4):238-40.

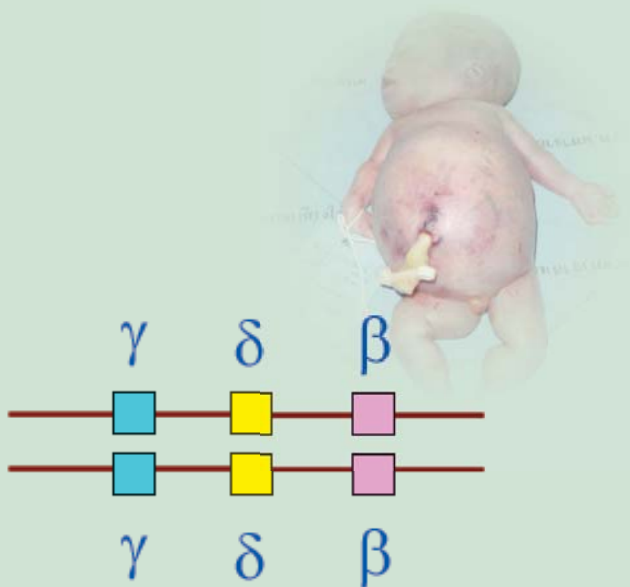




บทที่ 2

ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

Hemoglobin Bart's hydrops fetalis



สาเหตุการเกิดและอุบัติการณ์.....	30
ลักษณะจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในทารก ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท	32
วิธีการวัดค่า C/T ratio	34
วิธีการวัดความหนาของรก	35
วิธีการวัดความยาวของตับทารกในครรภ์	39
วิธีวัดขนาดม้ามของทารกในครรภ์.....	41
การตรวจโดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์.....	47
วิธีการวัดค่า peak systolic velocity ของเส้นเลือด.....	48
middle cerebral artery	
วิธีการวัด peak systolic velocity ของเส้นเลือด	50
splenic artery (SpA-PSV)	
การควบคุมป้องกันและการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด.....	56
วิธีการคัดกรองหาผู้เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟ่า-1	56
การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis : PND).....	58
พยากรณ์โรคและแนวทางการรักษา.....	63
การให้คำปรึกษาแนะนำ	66
ประเด็นพิเศษอื่น ๆ.....	68
สรุป.....	68
เอกสารอ้างอิง	69



โรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่มีผลต่อการควบคุมและป้องกันตั้งแต่ก่อนคลอดมี 3 ชนิด ได้แก่ homozygous beta thalassemia, beta thalassemia / hemoglobin E และ homozygous alpha thalassemia 1 หรือ hemoglobin Bart's hydrops fetalis (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) แต่โรคที่ส่งผลให้เกิดทารกบวมน้ำมีเพียงโรคเดียวคือโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเท่านั้น โรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้พบได้บ่อยในประเทศไทยโดยเฉพาะในแถบภูมิภาคเหนือ เพราะเป็นแหล่งที่มีพาหะของโรคธาลัสซีเมียชุกชุม และเป็นที่ทราบกันดีว่าการตั้งครรภ์ที่มีภาวะทารกบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเสียและก่อให้เกิดความสูญเสียทั้งด้านร่างกายและจิตใจของสตรีตั้งครรภ์รวมถึงคู่สมรสด้วยเช่นกัน เนื่องจากการตั้งครรภ์เหล่านี้นอกจากไม่ได้บุตรที่มีชีวิตรอดแล้ว ยังมีผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาได้อย่างรุนแรงถ้าไม่ได้ยุติการตั้งครรภ์ตั้งแต่ระยะแรก ได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษหรือความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ (preeclampsia) ซึ่งมักเกิดเร็วและอาการรุนแรงกว่าปกติ และเชื่อว่าถ้าปล่อยให้อายุครรภ์มากขึ้น สุดท้ายแล้วจะเกิดภาวะนี้ในสตรีทุกราย การคลอดติดขัดและคลอดยาก เนื่องจากทารกบวมน้ำจะมีขนาดโตกว่าปกติมาก ทำให้การคลอดเป็นไปได้ยากและมีโอกาสต้องใช้หัตถการทางสูติศาสตร์ได้มาก เช่น การช่วยคลอดด้วยคีโมอย่างยาก หรือในหลายกรณีอาจมีความจำเป็นต้องมีการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องทั้งๆที่ทราบว่าจะหลังคลอดทารกจะเสียชีวิตอย่างแน่นอนก็ตาม เช่น ทารกอยู่ในท่าผิดปกติที่คลอดทางช่องคลอดไม่ได้หรือรกของทารกบวมน้ำที่ใหญ่กว่าปกติทำให้เกิดปัญหารกเกาะต่ำ เป็นต้น การตกเลือดหลังคลอด เนื่องจากรกมีขนาดใหญ่มากเพราะการบวมน้ำดังที่ได้กล่าวไปแล้วและมดลูกมีการขยายขนาดมากทำให้เกิด uterine atony ได้ง่าย ปัญหาสุดท้ายที่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญต่อสตรีตั้งครรภ์ทารกบวมน้ำคือผลกระทบทางด้านจิตใจของสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส โดยเฉพาะกรณีที่ทำการวินิจฉัยได้ล่าช้าในขณะที่อายุครรภ์ค่อนข้างมากและ

เกิดความผูกพันกับทารกมากแล้ว แต่ในที่สุดเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเสีย และยังส่งผลกระทบต่อเรื่องของความหวาดกลัวในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไปเนื่องจากมีโอกาสเกิดซ้ำได้ประมาณร้อยละ 25 อีกด้วย

สำหรับการวินิจฉัยก่อนคลอดว่าทารกมีปัญหาเรื่องฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ทำในสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสที่ถือเป็นคู่เสี่ยงทุกราย และควรทำตั้งแต่ระยะที่อายุครรภ์ยังไม่มากนักและอยู่ในช่วงที่ทารกยังไม่สามารถเลี้ยงรอดได้ เพื่อยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ทารกเป็นโรค ซึ่งเป็นการช่วยบรรเทาความทุกข์ทรมานทางใจและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในภายหลังต่อมารดาตามที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งจากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้มีการทำการคัดกรองหาคู่สมรสที่เสี่ยงต่อภาวะนี้และทำการวินิจฉัยก่อนคลอดพร้อมทั้งยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ทารกเป็นโรค พบว่าประสบความสำเร็จด้วยดี ซึ่งโดยปกติแล้วแนวทางในการวินิจฉัยก่อนคลอดที่ปฏิบัติในปัจจุบันคือการเจาะเลือดสายสะดือทารก (cordocentesis) ในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์^(1,2) และเริ่มมีการตรวจตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกด้วยวิธีการตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villous sampling) ในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ด้วยเช่นกัน⁽³⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดทั้งสองวิธีนี้ถือว่าเป็นการทำหัตถการที่รุกราน (invasive prenatal diagnosis) ทำให้มีทารกปกติจำนวนหนึ่งที่ต้องเสี่ยงกับการแท้งจากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด คิดเป็นประมาณร้อยละ 1-3⁽³⁻⁵⁾ ดังนั้นอาจมีทางเลือกอื่นที่มารองรับ เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อค้นหาทารกที่มีลักษณะอาการเริ่มต้นที่แสดงให้เห็นว่าจะเกิดอาการบวมน้ำในอนาคต และคัดเลือกเฉพาะทารกที่มีความผิดปกติดังกล่าวและนำมาตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดและสำหรับทารกที่ผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงปกติทุกประการ อาจใช้วิธีการตรวจติดตามเป็นระยะๆโดยไม่จำเป็นต้องทำการเจาะเลือดสายสะดือก็ได้ ซึ่งจากประสบการณ์ที่ผ่านมาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เชิงใหม่พบว่าทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีลักษณะจำเพาะทางอัลตราซาวด์หลายประการ⁽⁶⁾ เช่น หัวใจโตกว่าปกติ, รกหนา, ผิวหนังบวม, เส้นเลือดดำสายสะดือโตกว่าปกติ เป็นต้น ซึ่งในอดีตการตรวจพบลักษณะดังกล่าวมักทำได้เมื่ออายุครรภ์ค่อนข้างมากคืออยู่ในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามด้วยความก้าวหน้าของเทคโนโลยีการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในปัจจุบันทำให้ได้ภาพที่ชัดเจนกว่าในอดีตมากจึงส่งผลให้สามารถวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้เร็วขึ้น และจากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่พบว่า ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกือบทุกรายที่มารับการเจาะเลือดสายสะดือในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์จะมีความผิดปกติที่พบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแล้ว แม้ว่าจะยังไม่เกิดอาการบวมน้ำอย่างเต็มที่ก็ตาม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงบางอย่างของทารกสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก (12 สัปดาห์) ด้วยซ้ำ เช่น การสังเกตว่ารกมีความหนามากกว่าปกติ^(7,8) หรือการตรวจพบว่าหัวใจมีขนาดโตกว่าปกติ โดยวัดจากอัตราส่วนของขนาดหัวใจต่อทรวงอก (cardiothoracic ratio: C/T ratio)^(7,9) เป็นต้น

สาเหตุการเกิดและอุบัติการณ์

สาเหตุการเกิดและอุบัติการณ์ของโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (causes และ incidence of hemoglobin Bart's hydrops fetalis): ฮีโมโกลบินเป็นสารที่อยู่ภายในเม็ดเลือดแดงและทำหน้าที่จับกับออกซิเจนและนำพาออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนต่างๆของร่างกาย โครงสร้างของฮีโมโกลบินจะมีทั้งหมด 2 ส่วนคือส่วนที่เป็นฮีม (heme) ซึ่งมีสารเหล็กเป็นส่วนประกอบและทำหน้าที่จับออกซิเจน อีกส่วนคือ สายโกลบิน (globin chain) ที่เป็นโปรตีน polypeptide ซึ่งฮีโมโกลบิน 1 โมเลกุลประกอบด้วยสายโกลบิน 4 สายที่จับกับฮีม 4 โมเลกุล ปกติแล้วฮีโมโกลบินหลักในผู้ใหญ่คือ hemoglobin A ซึ่งประกอบด้วยสายโกลบินชนิดอัลฟา (alpha globin) 2 สาย และชนิดเบต้า (beta globin) 2 สาย ซึ่งสายโกลบินทั้งสองชนิดนี้ถูกควบคุมการสร้างโดย alpha-globin gene และ beta-globin gene ตามลำดับ โดยความผิดปกติทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างสายโกลบินชนิดนั้นๆ ทำให้เกิดการสร้างได้

น้อยลงหรือสร้างไม่ได้เลย จากนั้นจึงส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของสายโกลบินที่เหลืออยู่ ทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆของเม็ดเลือดแดงตามมา

สำหรับยีนที่สร้างสายโกลบินชนิดอัลฟาซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 นั้น โดยปกติแล้วในแต่ละโครโมโซมจะมี alpha globin gene จำนวน 2 ยีน ซึ่งเมื่อรวมกับโครโมโซมที่คู่กัน (homologous chromosome) จะรวมเป็นทั้งหมด 4 alpha globin gene และเขียนสัญลักษณ์เป็น genotype ได้ว่า $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ แต่สำหรับโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (hemoglobin Bart's disease หรือ homozygous alpha thalassemia-1) ที่ทำให้เกิดทารกบวมน้ำ เกิดขึ้นเนื่องจากการขาดหายไปทั้งหมดของยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง alpha-globin ในเม็ดเลือดแดง ($-/-$) ซึ่งทำให้สร้างสายอัลฟาโกลบินไม่ได้เลย ดังนั้นขณะที่เป็นทารกในครรภ์ gamma-globin ที่ยังคงสร้างได้อยู่ จะมารวมตัวกันเกิดเป็น gamma-4 หรือ hemoglobin Bart's ซึ่งไม่ใช่ฮีโมโกลบินปกติของทารกในครรภ์ ทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดแดงไม่สามารถปล่อยออกซิเจนให้แก่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ จึงทำให้ทารกเกิดปัญหาเรื่องขาดออกซิเจน และนำไปสู่ภาวะบวมน้ำดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งความผิดปกติของ alpha globin gene เช่นนี้เกิดจากการมี deletion หรือมีการหายไปของยีน ซึ่ง deletion ที่ทำให้ alpha globin gene หายไปนั้นมีหลายชนิด แต่ชนิดที่พบบ่อยที่สุดในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้คือ Southeast Asia deletion (deletion ชนิด SEA หรือ $-^{\text{SEA}}$) เป็นการหายไปของยีนเป็นจำนวนประมาณ 20.5 กิโลเบสที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 ซึ่งการขาดหายไปของยีนทั้งหมด 4 ยีนของสอง allele (homozygosity) จะส่งผลให้เกิดทารกบวมน้ำได้ ซึ่งสาเหตุของการเกิดทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้ เป็นจากการที่ทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา 1 (heterozygous alpha thalassemia-1) ซึ่งหมายถึงในจำนวนยีนที่สร้างสายอัลฟาโกลบินทั้งหมด 4 ยีน จะมีการหายไป (deletion) ของยีนจำนวน 2 ยีน ($-/-\alpha\alpha$) ซึ่งในผู้ที่เป็นพาหะนี้จะไม่มีอาการใดๆ ไม่ซีด ร่างกายแข็งแรงดี แต่จะตรวจพบว่าเป็นพาหะก็ต่อเมื่อได้ทำการตรวจเลือดแบบพิเศษ เช่น ตรวจคัดกรองโดยค่า mean corpuscular volume (MCV) ที่ผิดปกติ คือค่าน้อยกว่า 80 fL⁽¹⁰⁾ หรือค่า osmotic fragility test (OFT) ที่ผิดปกติหรือมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 60⁽¹¹⁻¹³⁾ และตรวจเพื่อ



ยืนยันว่ามีความผิดปกติของ alpha globin gene ด้วยการทำ polymerase chain reaction (PCR) เพื่อค้นหา deletion ที่จำเพาะ เช่น SEA deletion (- -^{SEA}) เป็นต้น อย่างไรก็ตามผู้ที่ เป็นพาหะ แม้จะไม่ส่งผลเสียใดๆกับร่างกายตนเอง แต่ถ้าแต่งงานกับคู่สมรสที่เป็นพาหะเหมือนกัน จะทำให้มีโอกาสที่ทารกจะได้รับยีนข้างที่มี deletion ของ alpha gene ไปทั้งจากฝั่งมารดาและบิดา และเกิดเป็น homozygous alpha thalassemia-1 หรือ hemoglobin Bart's disease (- -/-) ในที่สุด โดยลักษณะแบบแผนของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal recessive ทำให้ทารกที่เกิดจากบิดาและมารดาที่เป็นพาหะของโรคทั้งคู่มีโอกาสร้อยละ 25 ที่จะ เป็นโรค และร้อยละ 50 ที่จะ เป็นพาหะ และร้อยละ 25 ที่จะปกติ ไม่เป็นพาหะ **ดังภาพที่ 2-1**

สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้แปรปรวนไปตามความชุกของประชากรที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟา 1 ดังนั้นจึงมีความแตกต่างกันไปตามภูมิศาสตร์ เช่น โรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นโรคที่พบได้น้อยมากในประเทศทางซีกโลกตะวันตก แต่เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากสำหรับโลกตะวันออกโดยเฉพาะกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และเป็นสาเหตุอันดับต้นๆที่ต้องนึกถึงเมื่อตรวจพบทารกในครรภ์มีอาการบวมน้ำ เป็นต้น สำหรับประเทศไทยแล้วถือว่าเป็นแหล่งที่มีความถี่ของยีนที่เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียสูงเช่นกัน คาดว่าจากจำนวนประชากรไทยทั้งหมดมีผู้เป็นพาหะ

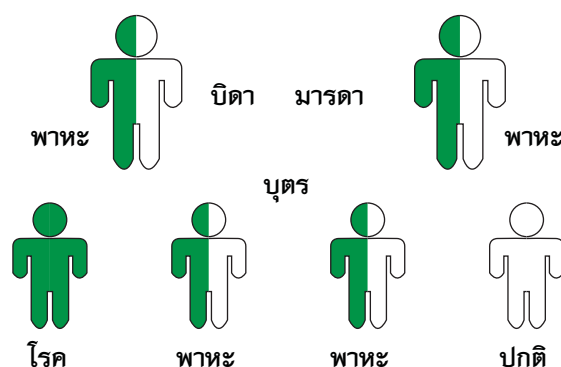
ของโรคธาลัสซีเมียร้อยละ 30-40 และในจำนวนผู้เป็นพาหะของโรคนี้คิดเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟาประมาณร้อยละ 20-30⁽¹⁴⁾ ดังนั้นคาดว่าในทารกเกิดใหม่ของประเทศไทยจำนวน 1 ล้านคน จะมีผู้ป่วยใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท 1,250 คน⁽¹⁵⁾

ในภาคเหนือของประเทศไทยจัดว่าเป็นภาคที่มีความชุกสูงของผู้ที่เป็นพาหะของธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟา 1 ซึ่งประมาณการว่าพบได้ถึงร้อยละ 14 ของประชากร⁽¹⁶⁾ และภาวะนี้เป็นสาเหตุของทารกบวมน้ำที่พบได้บ่อยที่สุด คือร้อยละ 80-90 ของทารกบวมน้ำทั้งหมด⁽¹⁷⁾ ที่เหลือเกิดจากสาเหตุอื่นๆเช่น การติดเชื้อในครรภ์ และ Rh isoimmunisation เป็นต้น จากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่พบว่าทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของภาวะทารกบวมน้ำ คือพบได้ประมาณปีละ 25 รายต่อการคลอด 6,000-7,000 รายต่อปี

ลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูง

ลักษณะที่ตรวจพบจากคลื่นเสียงความถี่สูง (sono-markers of hemoglobin Bart's hydrops fetalis) : เนื่องจากทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้นจะแสดงอาการตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เนื่องจากปกติแล้วสายโกลบิน

บิดาและมารดาเป็นพาหะ



ภาพที่ 2-1 แสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย โดยสีขาวแสดงถึงยีนปกติ และสีเขียวแสดงถึงยีนผิดปกติ (ที่มา : ดัดแปลงจากภาพประกอบในสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก(สมุดฝากครรภ์) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กระทรวงสาธารณสุข)

ชนิดอัลฟาจะเริ่มทำงานตั้งแต่ยังอยู่ในครรภ์ ดังนั้นทารกจึงเกิดความผิดปกติที่สามารถตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งลักษณะการบวมน้ำที่ชัดเจนมักปรากฏให้เห็นหลังอายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์ แต่ด้วยคุณภาพของเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในปัจจุบันทำให้ความชัดเจนและความคมชัดของภาพสูง พบว่าแม้อายุครรภ์อยู่ในช่วงไตรมาสแรก เช่น 12-14 สัปดาห์ จะสามารถตรวจพบอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าทารกเกิดลักษณะบวมน้ำในระยะเริ่มต้นแล้ว ดังการศึกษาของ Lam และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่พบว่าสามารถตรวจพบลักษณะบวมน้ำของทารกที่อยู่ในช่วงอายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์ได้ประมาณร้อยละ 7 (ทารก 3 รายจากจำนวนทั้งหมด 44 ราย)

จากประสบการณ์ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่ามีลักษณะจำเพาะหลายประการที่บ่งชี้ว่าทารกบวมน้ำจากสาเหตุของโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เช่น หัวใจโต รกหนา ตับโต ม้ามโต มีน้ำในช่องท้องในระยะแรกจะพบว่าน้ำคร่ำมากกว่าปกติ แต่สำหรับระยะท้ายๆของโรคจะมีน้ำคร่ำน้อย ผิวหนังของทารกบวมทั่วตัว ทารกคั่งน้อยลง เส้นเลือดดำสายสะดือ (umbilical vein) ขยายใหญ่ขึ้น เป็นต้น⁽⁶⁾ ซึ่งในสมัยก่อนการวินิจฉัยทารกบวมน้ำจะทำได้ค่อนข้างช้า คือเมื่ออายุครรภ์ค่อนข้างมากแล้วเนื่องด้วยเทคโนโลยีของเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงยังไม่พัฒนามากนัก แต่ในปัจจุบันทั้งเหตุผลที่คุณภาพของเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดีขึ้นมาก และมีการศึกษาเกี่ยวกับลักษณะต่างๆของทารกบวมน้ำมากขึ้น ทำให้การวินิจฉัยทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังน้อย คือก่อนช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์ (mid-pregnancy) โดยการสังเกตจากปริมาณน้ำคร่ำที่มากกว่าปกติ และลักษณะสำคัญคือหัวใจโตกว่าปกติที่มักพบในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกือบทุกรายในอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ นอกจากนี้พบว่าการมีความหนาของรกที่มากกว่าปกติก็เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยและช่วยสนับสนุนว่าทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเช่นกัน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่⁽⁶⁾ พบว่าลักษณะความผิดปกติทางอุลตราซาวด์ที่มักพบในทารกที่บวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีได้หลายลักษณะ ซึ่งที่พบได้บ่อยคือมากกว่าร้อยละ 90 ของทารกที่เป็นโรคคือ รกบวมน้ำหรือรกหนา (edematous placenta), หัวใจโต, ตับม้ามโต และ มีน้ำในช่องท้อง เป็นต้น

ลักษณะจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (sonomarkers in hemoglobin Bart's hydrops fetalis)

1. หัวใจโต (cardiomegaly)

เป็นอาการแสดงแรกสุดที่ตรวจพบได้ในทารกส่วนใหญ่ แม้ว่าจะอยู่ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ก็ตาม หรือส่วนมากมักเริ่มสังเกตได้ตั้งแต่ช่วงต้นไตรมาสที่สอง และเกิดก่อนที่ทารกจะแสดงลักษณะบวมน้ำทั่วตัวที่ชัดเจน และทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกือบทั้งหมดที่มาเจาะเลือดสายสะดือที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งอยู่ในอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ จะพบว่ามีหัวใจโตกว่าปกติทั้งสิ้น ดังนั้นถือว่าน่าจะเป็นมาร์คเกอร์ที่มีความไวมากที่สุด สำหรับใช้ประโยชน์ในการคัดกรองในช่วงต้นไตรมาสที่สองและกึ่งกลางการตั้งครรภ์ได้ ซึ่งสำหรับผู้ที่ไม่คุ้นเคยกับการสังเกตขนาดหัวใจทารกอาจพลาดการวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นได้ และสำหรับหัวใจที่ขนาดยังไม่ได้โตขึ้นอย่างชัดเจนนั้น การวัดขนาดที่แน่นอนจะช่วยให้การวินิจฉัยเป็นไปได้มากขึ้น

โดยปกติแล้วขนาดของหัวใจทารกไม่ควรเกินเนื้อที่มากกว่า 1 ใน 3 ของปริมาตรทรวงอกทั้งหมด ซึ่งอาการหัวใจโตที่เป็นผลมาจากการทำงานหนักกว่าปกติแบบ high output นี้อาจหมายถึงการที่หัวใจของทารกมีขนาดใหญ่ผิดปกติ ซึ่งอาจเป็นการโตอย่างสมมาตรกันในทุกห้องของหัวใจ หรือเป็นการโตขึ้นเฉพาะห้องใดห้องหนึ่งของหัวใจก็ได้ ซึ่งโดยสรีรวิทยาการทำงานของหัวใจทารก หัวใจห้องที่มักจะโตขึ้นได้บ่อยที่สุดคือหัวใจห้องขวาบน (right atrium) แม้ว่าการที่ขนาดหัวใจห้องขวาบนโตขึ้นอาจเป็นอาการแสดงแรกเริ่มของภาวะหัวใจล้มเหลวของทารก แต่อาจแสดงถึงการทำงานของหัวใจที่พยายามให้เกิดการกระจายของเลือดไปตามที่ต่างๆเพื่อชดเชยความผิดปกติที่เกิดขึ้นเพื่อนำไปสู่ cardiac output ที่เพียงพอต่อความต้องการ ซึ่งพบได้ในบ่อยในทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดของหัวใจเช่นกัน ดังนั้นการตรวจพบว่าทารกมีขนาดหัวใจโต จึงไม่จำเป็นว่าทารกจะมีพยาธิโรคที่ไม่ดีเสมอไป เนื่องจากการมีหัวใจโตอาจไม่ได้มีความสัมพันธ์กับสาเหตุของการบวมน้ำโดยตรง แต่เป็นเพียงการบอกว่าการทำงานของหัวใจมีความผิดปกติ

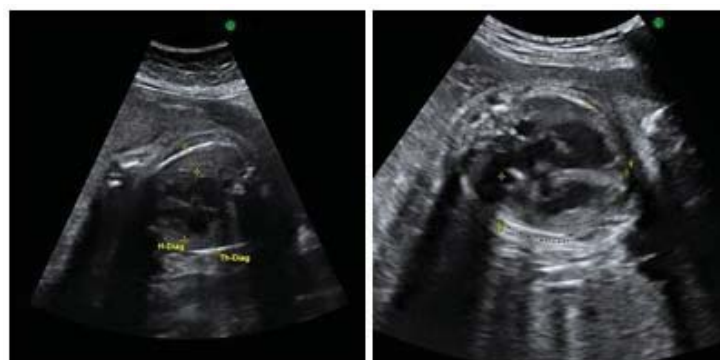


ปกติเท่านั้น ดังนั้นถ้าตรวจพบว่าทารกมีหัวใจโตกว่าปกติ แม้ในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์เป็นคู่เสี่ยงของการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ทก็ตาม ควรมีการตรวจดูโครงสร้างของหัวใจอย่างละเอียดด้วย เพื่อให้แน่ใจว่าสาเหตุของหัวใจโตไม่ได้เกิดจากความพิการทางโครงสร้างของหัวใจหรือสาเหตุอื่นๆที่พบได้ เพราะจากการศึกษาที่ผ่านมาของโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทย⁽¹⁹⁾ พบว่าสาเหตุที่ทำให้ทารกในครรภ์มีขนาดหัวใจโตกว่าปกติมีได้หลายประการ ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติของหัวใจเอง ซึ่งพบได้ร้อยละ 49 และความผิดปกติอื่นๆที่ส่งผลให้หัวใจโตภายหลัง ที่พบว่าเป็นสาเหตุทั้งสิ้นอีกประมาณร้อยละ 50 เช่นภาวะซีดของทารก โดยอาจเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ก็ได้ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าทารกในครรภ์ที่มีหัวใจโตกว่าปกติ จะเป็นสาเหตุจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทได้ประมาณร้อยละ 28

การวินิจฉัยภาวะหัวใจมีขนาดโตกว่าปกติ หรือการวัดขนาดของหัวใจนั้น สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การวัดเส้นผ่านศูนย์กลางหัวใจ วัดพื้นที่ของหัวใจ วัดเส้นรอบวงหัวใจ วัดความแตกต่างระหว่างเส้นรอบวงของหัวใจเทียบกับเส้นรอบวงของทรวงอกทารก ดังภาพที่ 2-2 หรือการวัดปริมาตรของหัวใจโดยใช้เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงชนิด 3 หรือ 4 มิติ แต่ในทางปฏิบัติร่วมกับประสบการณ์ และการวิเคราะห์ถึงประโยชน์ที่สามารถประยุกต์ใช้ในวงกว้างนั้น การวัดเป็นค่าอัตราส่วนเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวใจในระดับ atrioventricular (AV) valve ใน 4-chamber view เทียบกับเส้นผ่านศูนย์กลาง

ในแนวขวางของช่องอก (cardio-thoracic ratio; C/T ratio) นั้นมีความสะดวกที่สุด และถ้าได้รับการฝึกฝนจะมีประโยชน์มากในการวินิจฉัยทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคอยู่แล้ว สำหรับการวัดอัตราส่วนโดยใช้ค่าเส้นรอบวงในการเปรียบเทียบนั้นก็จะเป็นประโยชน์เช่นกัน แต่มีข้อด้อยคือใช้เวลาในการวัดมากกว่าทำให้มีความคลาดเคลื่อนได้สูงทั้งระหว่างผู้ตรวจแต่ละคนหรือแม้แต่การวัดในผู้ตรวจคนเดียวก็เช่นกัน

ปกติแล้วในช่วงอายุครรภ์ 10-17 สัปดาห์ จะมีการเพิ่มขึ้นเรื่อยๆของค่า C/T Ratio เนื่องจากขนาดของหัวใจปกติจะมีเนื้อที่ตั้งแต่ 1 ใน 5 จนถึง 1 ใน 4 ของเนื้อที่ทรวงอกทั้งหมด⁽²⁰⁾ และค่าที่มากกว่า 0.5 ในช่วงอายุครรภ์ประมาณกึ่งกลางการตั้งครรภ์ถือว่าผิดปกติ⁽²⁰⁻²⁴⁾ แม้ว่าค่า C/T Ratio นี้ไม่ขึ้นกับอายุครรภ์ของทารกในช่วงไตรมาสที่สองและไตรมาสที่สาม แต่ค่า C/T ratio ที่มากกว่า 0.5 เป็นค่าที่ใช้ได้ดีเมื่ออายุครรภ์ไม่เกิน 22 สัปดาห์เท่านั้น เช่น C/T ratio ที่มากกว่า 0.35 ในช่วงอายุครรภ์ 13-14 สัปดาห์ ก็อาจถือว่าผิดปกติแล้ว ในทางกลับกันในช่วงไตรมาสที่สาม ค่า C/T ratio ที่ประมาณ 0.6-0.7 อาจถือเป็นขนาดหัวใจปกติของทารกได้^(25,26) ดังนั้นการเปรียบเทียบกับค่าปกติในแต่ละอายุครรภ์จะมีความถูกต้องที่สุด และควรมีการประเมิน C/T ratio โดยเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐาน⁽²⁶⁾ และถือว่าผิดปกติเมื่อวัดค่า C/T ratio ได้มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 ของอายุครรภ์นั้นๆ



ภาพที่ 2-2 ภาพตัดขวางของทรวงอกทารก แสดงการวัดขนาดของหัวใจโดยเทคนิคต่างๆ เช่น การวัดเส้นผ่านศูนย์กลาง (ภาพซ้าย) หรือ การใช้เส้นรอบวงของหัวใจ (ภาพขวา)

วิธีการวัดค่า C/T ratio⁽²⁶⁾

- วัดผ่านทางหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง
- เริ่มจากหาภาพตัดขวาง (cross-sectional view) ของทรวงอกทารกเพื่อให้ได้ภาพที่ระดับ four-chamber view และควรเป็น four-chamber view ที่สมมาตรกัน กระดูกซี่โครงทั้งสองข้างสมมาตรกัน วัดในขณะที่ทารกไม่หายใจ
- เลือกวัดในจังหวะที่หัวใจคลายตัวเต็มที่ (end diastole) ซึ่งอาจสังเกตได้จากการที่ AV valve ปิด โดยทำการ freeze ภาพอัลตราซาวด์และปรับเดินหน้าหรือถอยหลังที่ละเฟรมจนได้เฟรมที่เหมาะสม คือ เป็นช่วงที่ ventricles ทั้งสองข้างขยายตัวมากที่สุด เมื่อเทียบกับ เฟรมก่อนหน้าหรือเฟรมถอยหลังไปอีกหนึ่งเฟรม นอกจากนี้เฟรมที่เหมาะสมจะเป็นช่วงที่ขนาดของ atrium ทั้งสองข้างเล็กที่สุดด้วย
- ภาพที่วัดควรเห็นแนวของ interventricular septum (IVS) ที่ชัดเจน หรืออาจลากเส้นสมมุติผ่านกลางแนว IVS ก็ได้
- ทำการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวใจทารก โดยวางมาร์คเกอร์จากขอบด้านนอกของ ventricles ทั้งสองข้าง โดยเลือกตำแหน่งที่กว้างที่สุด ซึ่งมักอยู่ที่ระดับของ atrioventricular (AV) valve หรือต่ำกว่าเล็กน้อย โดยแนวเส้นผ่านศูนย์กลางหัวใจนี้จะเป็นเส้นที่ตั้งฉากกับแนวเส้น IVS ที่กล่าวไปแล้ว ถ้าไม่ตั้งฉากกันจะทำให้ได้ความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าความเป็นจริงได้

- สำหรับการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของทรวงอก (transverse thoracic diameter) ให้เริ่มจากการลากเส้นสมมุติในแนวหน้าหลังหรือเส้นผ่านศูนย์กลางของทรวงอกในแนวหน้าหลังก่อน โดยลากผ่านแนวกลางของกระดูกสันหลังและกระดูก sternum ของทารก
- วัดความกว้างเส้นผ่านศูนย์กลางทรวงอกตามแนวขวาง โดยวางมาร์คเกอร์ที่ขอบนอกของ กระดูกซี่โครงทั้งสองข้าง โดยแนวที่ถูกต้องของเส้นนี้จะต้องตั้งฉากกับเส้นสมมุติของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ลากในแนวหน้าหลังของทรวงอกดังที่ได้กล่าวไปแล้ว
- นำค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวใจหารด้วยเส้นผ่านศูนย์กลางของทรวงอก จะได้เป็นค่าอัตราส่วนของ cardiothoracic (C/T) ratio **ดังภาพที่ 2-3**

จากประสบการณ์ที่ผ่านมาพบว่า การวัดค่า C/T ratio อาจมีปัญหาอยู่บ้างในเรื่องของเทคนิคการวัด ซึ่งทำให้ค่าที่ได้ไม่ถูกต้องหรือคลาดเคลื่อนได้ เช่น ปรับไม่ได้ภาพ four-chamber view ที่อยู่ในเฟรมเดียวกับเฟรมที่กระดูกซี่โครงทั้งสองข้างสมมาตรกัน ซึ่งถ้าเป็นปัญหาเช่นนี้อาจต้องแยกวัดคนละครั้งโดยใช้คนละภาพกัน, ขอบของหัวใจไม่คมชัดแยกจากเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ลำบาก ทำให้ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าควรวางมาร์คเกอร์ที่ตำแหน่งใดเพื่อวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวใจ ซึ่งอาจแก้ไขปัญหานี้ด้วยการสังเกตภาพให้รอบคอบก่อนการ freeze หรือใช้การเลื่อนภาพกลับไปเฟรมก่อนหน้าเพื่อดูว่าในขณะที่หัวใจบีบตัวนั้นขอบของหัวใจอยู่ที่ตำแหน่งใด เมื่อได้ภาพที่ชัดเจนจึงค่อยปรับ



ภาพที่ 2-3 แสดงการวัดขนาดของหัวใจทารก (Cardio-thoracic ratio : C/T ratio)



เพื่อหาตำแหน่งที่เป็นระยะคลายตัวเต็มที่ของหัวใจ ซึ่งการแก้ปัญหาด้วยวิธีการตรวจซ้ำภาพก่อนหน้านี้ และสังเกตแนวที่แท้จริงแล้วจึง freeze ภาพ ใช้ได้กับการวินิจฉัยที่ไม่สามารถเห็นของกระดูกซี่โครงได้ชัดเจนเช่นกัน

จากการศึกษาที่ผ่านมาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ การวัดค่า C/T ratio ในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์โดยใช้จุดตัดที่ค่ามากกว่า 0.5 ขึ้นไปจึงถือว่าเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทออกจากทารกที่ไม่เป็นโรค^(21;22) และผลการศึกษาของ Lam และคณะ ที่ใช้จุดตัดของ C/T ratio ที่ 0.5 สำหรับการคัดกรองทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่อายุครรภ์ 13-14 สัปดาห์และ 17-18 สัปดาห์ก็ให้ค่าความไวและความจำเพาะที่ค่อนข้างดีเช่นกัน⁽⁹⁾

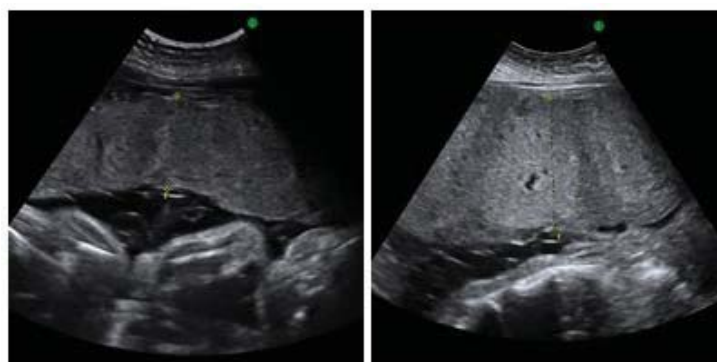
2. รกหนา มากกว่าปกติ (placentomegaly)

ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทโดยเฉพาะระยะท้ายๆจะมีรกหนาขึ้นเกือบทุกราย แต่ในช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์อาจแยกได้ไม่ถ่วงนักจากทารกปกติ อย่างไรก็ตามการวัดความหนาของรกน่าจะเป็นข้อมูลสำคัญในการช่วยวินิจฉัยได้เช่นกัน ถ้าพิจารณาอย่างคร่าวๆพบว่าค่าความหนาของรกที่มากกว่า 3 เซนติเมตรหรือในบางการศึกษาใช้ที่ 4 เซนติเมตร ถือเป็นความหนาที่มากกว่าปกติ^(22;27;28) อย่างไรก็ตามความหนาของรกล้วนขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น อายุครรภ์ และปริมาณน้ำคร่ำ เป็นต้น ดังนั้นการวัดความหนาของรกลจึงควรเปรียบเทียบกับความหนาของรกของค่าอ้างอิงมาตรฐานในแต่ละอายุครรภ์⁽²⁵⁾ ซึ่งโดยทั่วไปจะถือค่าที่มากกว่า +2SD หรือเปอร์เซ็นไทล์ที่ 95 ของแต่ละอายุครรภ์เป็นเกณฑ์ว่ารกมีความหนาผิดปกติ

วิธีการวัดความหนาของรก (placental thickness measurement)⁽²⁵⁾

- วัดโดยใช้หัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านทางหน้าท้อง
- ตรวจหาตำแหน่งของรก และค้นหาบริเวณที่รกมีความหนาที่สุด โดยไล่ดูจากขอบรกด้านซ้ายไปขวาและด้านบนลงล่าง ส่วนใหญ่แล้วตำแหน่งที่รกหนาที่สุดมักอยู่ตรงกลาง
- ปรับให้ภาพตำแหน่งรกที่หนาที่สุดอยู่ตรงกลางหน้าจอเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง
- ปรับหัวตรวจให้แนวลำเสียงความถี่สูงตั้งฉากกับรกมากที่สุด เนื่องจากถ้าแนวของคลื่นเสียงเอียงหรือเฉียง จะทำให้ความหนาของรกมากกว่าความเป็นจริง ดังนั้นต้องใช้เวลาพอสมควรในการปรับภาพ และควรเลือกภาพที่เห็นแนวแยกระหว่างผนังมดลูกและรกได้ชัดเจน เพื่อให้ได้ความหนาของรกที่ถูกต้องและไม่รวมชั้นผนังมดลูกเข้าไปด้วย จากนั้นจึง freeze ภาพไว้
- การวัด ให้กำหนดแนวเส้นขอบรกด้านที่ติดกับผนังมดลูกและแนวเส้นผิวรกกับน้ำคร่ำ ซึ่งเป็นแนวที่ทอดขนานกัน และวัดความหนาของรกบริเวณที่หนาที่สุด โดยให้ตั้งฉากกับเส้นคู่ขนานทั้งสองเส้นดังกล่าว **ดังภาพที่ 2-4**

ปัญหาที่มักพบได้บ่อยและทำให้การวัดความหนาของรกคลาดเคลื่อน คือ การปรับภาพและแนวคลื่นเสียงไม่ได้ตั้งฉากกับรก โดยเฉพาะรกที่เกาะด้านข้างหรือส่วนล่างของมดลูก ทำให้ได้ความหนาของรกมากกว่าความเป็นจริง, ในกรณีรกเกาะด้านหลังและอายุครรภ์ค่อนข้างมาก อาจมีตัวทารกมาบังทำให้เห็นภาพรกไม่ได้ชัดเจน



ภาพที่ 2-4 แสดงการวัดความหนาของรก ซึ่งภาพด้านขวามือบวมน้ำขนาดใหญ่และหนากว่าปกติอย่างชัดเจน (placentomegaly)

หรือตลอดแนว, ไม่สามารถแยกเส้นที่แบ่งระหว่างรกกับผนังมดลูกได้ โดยเฉพาะบางรายที่มีเส้นเลือดที่เป็น retroplacental complex ค่อนข้างมาก ซึ่งอาจแก้ไขด้วยการย้อนเฟรมของภาพและสังเกตแนวของรกขณะที่เป็นภาพเคลื่อนไหว ซึ่งอาจให้ความคมชัดมากกว่า

จากการสังเกตพบว่าในรกของทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีลักษณะผิวด้านทารกที่ค่อนข้างเรียบ ไม่โค้งเป็นลอนหรือไม่เห็นลักษณะของ cotyledons ที่ชัดเจน ลักษณะเป็น ground glass และรกดูค่อนข้างเป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous) ซึ่งความหนาของรกที่พบในทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้ พบว่าเกิดได้เร็วตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ มีรายงานการศึกษาที่พบว่าในทารกบางรายมีรกหนาผิดปกติตั้งแต่อายุครรภ์เพียง 10 สัปดาห์^(7,8) และหลังอายุครรภ์ 12 สัปดาห์เป็นต้นไปจะพบว่าทารกที่เป็นโรคจะเริ่มมีความหนาของรกเพิ่มขึ้น และเมื่ออายุครรภ์ 18 สัปดาห์จะพบว่าความหนาของรกจะมากกว่าปกติทุกราย นอกจากนี้การใช้ความหนาของรกในการค้นหาทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทยังมีความจำเพาะสูงด้วย ซึ่งจากรายงานการศึกษาพบว่าถ้าใช้จุดตัดที่มากกว่า +2SD ถือว่าเป็นรกที่หนาผิดปกติ ในช่วงอายุครรภ์ก่อน 12 สัปดาห์จะมีความไวและความจำเพาะในการทำนายทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทร้อยละ 72 และ ร้อยละ 97 ตามลำดับ แต่ถ้าหลัง 12 สัปดาห์ และหลัง 18 สัปดาห์จะมีความไวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 95 และ ร้อยละ 100 โดยที่ความจำเพาะไม่เปลี่ยนแปลง^(7,8)

3. น้ำในช่องท้อง (fetal ascites)

ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักเกิดน้ำในช่องท้องก่อนจะเกิดน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจหรือน้ำในช่องปอด จึงจัดเป็นอาการแสดงระยะแรกๆก่อนเกิดการบวม น้ำ พบได้เกือบทุกรายและมีปริมาณมากน้อยต่างกันไป บางกรณีอาจเห็นปริมาณเพียงเล็กน้อยขอบบริเวณขอบตับหรือลำไส้ ซึ่งควรต้องแยกว่าไม่ใช่ pseudoascites ที่เกิดจากเงาของกล้ามเนื้อและไขมันผนังหน้าท้องของทารก แต่ pseudoascites นี้ถ้าสังเกตให้ดีจะอยู่นอกช่องท้องและอยู่บริเวณผนังหน้าท้องเท่านั้น แต่ไม่เห็นแทรกเข้าไปมาบระหว่างลำไส้หรือเส้นเลือดดำสายสะดือ⁽²⁹⁾ แต่ถ้าทารกบวมน้ำในระยะท้ายๆอาจเริ่มเห็นน้ำในช่องท้องปริมาณมากขึ้นได้ **ดังภาพที่ 2-5**

4. น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)

ถ้าสังเกตแล้วจะพบว่าทารกที่เริ่มมีหัวใจโตมักจะมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจเกิดขึ้นแล้ว และบางรายอาจเกิดก่อนน้ำในช่องท้องด้วย แต่ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นหลังจากน้ำในช่องท้องมากกว่า และน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจนี้อาจเห็นได้ชัดเจนขึ้นในการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ M-mode อย่างไรก็ตามทารกปกติอาจมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจได้เล็กน้อยเช่นกัน โดยเฉพาะในอายุครรภ์หลังจาก 20 สัปดาห์เป็นต้นไป⁽³⁰⁾ จึงมีหลักเกณฑ์โดยทั่วไปว่าถ้าเป็นน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจที่ผิดปกติจริงๆต้องเห็นเป็นแนววงโปร่งเสียงที่ล้อมรอบหัวใจที่กว้างอย่างน้อย 2 มิลลิเมตร⁽³¹⁾ **ดังภาพที่ 2-6**



ภาพที่ 2-5 แสดงลักษณะน้ำในช่องท้องของทารก (ascites) ที่มีปริมาณมาก รวมทั้งขนาดเส้นเลือดดำสายสะดือที่ใหญ่กว่าปกติ





ภาพที่ 2-6 ภาพตัดขวางของทรวงอกทารก แสดงหัวใจที่มีขนาดโตมากเกือบเต็มช่องอก และมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)

5. น้ำในช่องปอด (pleural effusion)

อาจสังเกตได้จากบริเวณชายปอดของทารกมีแนวโปร่งเสียงเป็นสีดำ หรือเห็นขอบปอดและช่องในทรวงอกได้ชัดเจนขึ้น แต่ในกรณีที่น้ำในช่องปอดมีปริมาณมากจะเห็นได้ไม่ยากนัก **ดังภาพที่ 2-7**

6. ปริมาณน้ำคร่ำ (polyhydramnios หรือ oligohydramnios)

จากประสบการณ์ที่ผ่านมา ทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในระยะแรกๆ เช่นอายุครรภ์ประมาณ 18-22 สัปดาห์ มักพบว่ามีปริมาณน้ำคร่ำที่มากกว่าปกติได้

บ่อย แม้ว่าอาจยังไม่เข้าเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่า deep vertical pocket (DVP) มากกว่า 8 ซม. หรือ amniotic fluid index (AFI) มากกว่า 24 ซม. ก็ตาม แต่สำหรับผู้ที่คุณเคยกับปริมาณน้ำคร่ำปกติในช่วงกึ่งกลางตั้งครรภ์ จะสังเกตได้ว่าปริมาณน้ำคร่ำค่อนข้างมากกว่าปกติ **ดังภาพที่ 2-8.1** แต่เมื่ออาการของโรคดำเนินไปมากโดยเฉพาะในช่วงไตรมาสที่สาม จนเกิดภาวะบวมน้ำ ซึ่งส่วนหนึ่งแสดงให้เห็นว่าเนื้อเยื่อของทารกมีการขาดออกซิเจนร่วมด้วย และส่งผลให้เลือดที่ไปเลี้ยงไตของทารกน้อยกว่าปกติ จะทำให้ปริมาณน้ำคร่ำลดลงอย่างชัดเจน เป็น oligohydramnios (DVP น้อยกว่า 2 ซม. หรือ AFI น้อยกว่า 5 ซม.) **ดังภาพที่ 2-8.2** ซึ่งค่อนข้างขัดแย้งกับรายงานการศึกษาที่พบว่าทารกครรภ์แฝดน้ำ



ภาพที่ 2-7 ภาพตามแนวยาวของลำตัวทารก แสดงปริมาณน้ำในช่องปอด (pleural effusion) ที่ค่อนข้างมาก หมายเหตุ ทารกในภาพไม่ได้มี pleural effusion จากสาเหตุของโรคฮีโมโกลบินบาร์ท



ภาพที่ 2-8 แสดงปริมาณน้ำคร่ำที่ผิดปกติของทารก ภาพ 8.1 ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในระยะแรกๆที่มีปริมาณน้ำคร่ำค่อนข้างมากกว่าปกติ ภาพ 8.2 ทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทในระยะท้ายที่มีปริมาณน้ำครำน้อยมาก

(polyhydramnios) พบได้บ่อยในทารกบวมน้ำ^(32;33) หรือมีรายงานว่าพบครรภ์แฝดน้ำได้สูงถึงร้อยละ 50-75 ของทารกบวมน้ำชนิด non-immune^(34;35) แต่ดังที่กล่าวไปแล้วว่าสำหรับทารกฮีโมโกลบินบาร์ทมักไม่เป็นเช่นนั้น ดังนั้นถ้าพบทารกบวมน้ำร่วมกับครรภ์แฝดน้ำในระยะท้าย ๆ หรือเมื่ออายุครรภ์มากแล้ว ควรนึกถึงสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทร่วมด้วย โดยเฉพาะความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะต่าง ๆ

7. ตับโต (hepatomegaly)

เนื่องจากทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมีปัญหาลึกคือซีด ดังนั้นร่างกายจึงมีความพยายามสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกเพิ่มขึ้นทดแทน (extramedullary hematopoiesis) จึงส่งผลให้ตับมีขนาดโตมากกว่าปกติ ดังนั้นการวัดขนาดของตับทารก โดยเฉพาะในช่วงต้นไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ น่าจะสามารถช่วยทำนายได้ว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดอัลฟาหรือไม่ว่า จากการศึกษาที่ผ่านมา ได้มีผู้พยายามวัดขนาดของตับทารกโดยวัดเป็นค่าปริมาตรโดยใช้เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบสามมิติ⁽³⁶⁻⁴¹⁾ แต่พบว่า

เป็นวิธีที่ค่อนข้างยุ่งยาก ซับซ้อน และใช้เวลามาก ซึ่งทำได้ยากในทางปฏิบัติ ดังนั้นในความเป็นจริงการวัดขนาดตับโดยใช้ liver length จากเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบธรรมดา น่าจะสะดวกมากกว่าในวงกว้าง ซึ่งปกติแล้วการวัดความยาวของตับแนะนำให้วัดระยะห่างจากจุดสูงสุดของโดมกระบังลมซีกขวาของตับทารกไปยังจุดต่ำสุดทางส่วนล่างของตับซีกขวา แล้วนำค่าที่วัดได้เปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงมาตรฐานว่าตับของทารกที่วัดได้โตกว่าปกติหรือไม่⁽⁴²⁾ ซึ่งค่ามาตรฐานที่ได้สร้างขึ้นควรจำเพาะต่อประชากรที่เป็นกลุ่มเดียวกับทารกในครรภ์ เนื่องจากพบว่าปัจจัยบางประการที่มีผลต่อขนาดของตับ เช่น เชื้อชาติ เนื่องจากเมื่อเปรียบเทียบค่าปกติที่ได้จากกลุ่มทารกที่เป็นประชากรไทยนั้นพบว่ามีความโน้มที่จะมีขนาดตับเล็กกว่าการศึกษาอื่นๆที่มาจากทารกในเชื้อชาติอื่น

จากการศึกษาพบว่า การวัดขนาดความยาวของตับ (liver length) ในช่วงไตรมาสที่สองเพื่อใช้ในการทำนายทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท พบว่ามีความไวร้อยละ 71 ความจำเพาะร้อยละ 95 ค่าทำนายผลบวกลวงร้อยละ 85 และค่าทำนายผลลบร้อยละ 90 ตามลำดับ⁽⁴³⁾ ซึ่งจะ



สังเกตได้ว่าการที่ความไวมีค่าประมาณร้อยละ 70 แสดงว่ามีทารกประมาณร้อยละ 30 ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท แต่มีขนาดของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ แสดงว่าการใช้เพียงค่า liver length เพียงอย่างเดียวในการตรวจคัดกรองว่าทารกในครรภ์เป็นโรคหรือไม่ อาจไม่เพียงพอเมื่อเทียบกับการใช้วิธีตรวจอื่นๆที่มีความไวมากกว่า เช่น ค่า C/T ratio^(21;22) แต่การวัด liver length น่าจะมีประโยชน์ในการใช้ร่วมกับค่าอื่นๆในการทำนายทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือใช้ในการตัดความน่าจะเป็นในการเป็นโรคของทารกออก เนื่องจากถ้าค่า liver length ปกติ โอกาสที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคถือว่าค่อนข้างน้อยมาก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า การวัดค่า liver length อาจทำได้ในทารกทุกราย โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกอยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสม เช่น ทารกนอนตะแคงตัวด้านขวา (right-side-down position) ทำให้มองเห็นขอบเขตของตับได้ไม่ชัดเจน เป็นต้น

นอกจากนี้ยังได้มีผู้ทำการศึกษาและพบว่าขนาดของตับทารกมีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินและ reticulocyte count ดังนั้นการวัดขนาดของตับทารกเป็นระยะจะสามารถช่วยในการประเมินเรื่องของการเจริญเติบโตของทารกในรายที่คาดว่าจะมีความผิดปกติ โดยเฉพาะในระยะแรกๆ และยังช่วยติดตามเรื่องภาวะซีดของทารกได้ด้วยว่ามีความรุนแรงมากน้อยเพียงใด^(44;45)

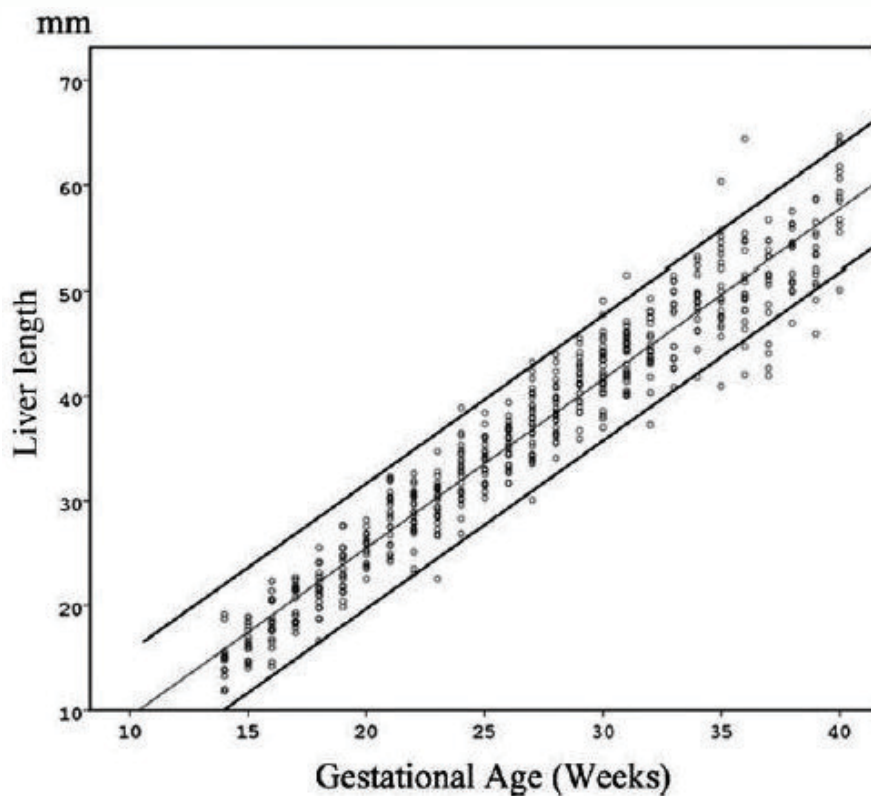
วิธีการวัดความยาวของตับทารกในครรภ์

วิธีการวัดความยาวของตับทารกในครรภ์ (fetal liver length measurement)⁽⁴²⁾

- เริ่มจากภาพตัดขวางส่วนท้องด้านบนของทารกในระดับประมาณกระเพาะอาหารและตับ และปรับภาพให้บริเวณท้องของทารกอยู่กลางจอ
- หมุนหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงให้ส่วนเส้นเลือดแดงใหญ่ (aorta) ยาวออกตามแนวยาว (longitudinal) เพื่อให้ได้ภาพของทารกเป็นวิงหน้าตรงของลำตัวทารก (coronal plane)
- ขยับหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงให้ขนานกับแนวตั้ง กล่าวข้างต้น จนสามารถเห็นปลายของตับทารกทางกลีบขวา (tip of the right lobe) ซึ่งเป็นส่วนที่ต่ำที่สุดของตับ และเห็นส่วนของกระบังลม ทางด้านขวา (right hemidiaphragm) ซึ่งเป็นขอบเขตด้านบนของตับ
- หมุนและเอียงหัวตรวจอีกเล็กน้อยเพื่อให้เห็นทั้งชายตับทางด้านขวาและกระบังลมทางด้านขวาในภาพเดียวกัน
- วัดขนาดของตับ โดยวัดความยาวตั้งแต่ขอบบนของตับที่ต่ำแห่งยอดของกระบังลมด้านขวามาถึงชายตับทางกลีบขวา **ดังภาพที่ 2-9**



ภาพที่ 2-9 แสดงการวัดความยาวของตับทารกในครรภ์ (fetal liver length)



ภาพที่ 2-10 แสดงกราฟของค่า liver length ในทารกปกติซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ (ที่มา : Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. J Clin Ultrasound 2011 Feb;39(2):74-7.)

เมื่อได้ความยาวของตับทารกแล้ว สามารถนำไปเทียบกับค่าปกติของทารกในแต่ละอายุครรภ์ได้ ซึ่งกราฟดังกล่าวได้มาจากการศึกษาของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ของโรงพยาบาลมหาราชานครเชียงใหม่ ดัง **ภาพที่ 2-10** และ **ตารางที่ 2-1** ซึ่งจะเห็นได้ว่าขนาดของตับทารกมีค่าเพิ่มมากขึ้นตามอายุครรภ์ และเมื่อเทียบกับตารางที่ 2-1 แล้ว ถ้า liver length ที่วัดได้มีค่ามากกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 95 ของอายุครรภ์นั้นๆ ให้ถือว่าทารกดังกล่าวมีขนาดตับที่โตกว่าปกติ

8. ม้ามโต (splenomegaly)

ม้าม เป็นอวัยวะที่เป็นเนื้อตันซึ่งมีตำแหน่งอยู่ในช่องท้องของทารกบริเวณด้านหลังของกระเพาะอาหาร ซึ่งในช่วงอายุครรภ์ 12-24 สัปดาห์ ม้ามจะเป็นอวัยวะหลักที่ทำหน้าที่ในการสร้างระบบโลหิตวิทยาของทารก ดังนั้นในกรณีที่ทารกมีปัญหาเรื่องเลือดหรือมีการติดเชื้อในครรภ์ พบว่าม้ามจะมีการสร้างเม็ดเลือดทดแทน

(extramedullary hematopoiesis) ส่งผลให้ม้ามของทารกมีขนาดใหญ่ขึ้นในภาวะเหล่านี้ ซึ่งในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทก็เช่นกัน นอกจากนี้มีหลักฐานทางการศึกษารายงานว่าขนาดเส้นรอบวงของม้ามและการเกิดภาวะซีดรุนแรงของทารกในครรภ์มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ สำหรับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่มีอาการบวมน้ำเกิดขึ้น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโดยผู้มีประสบการณ์อาจเห็นขนาดม้ามที่โตกว่าปกติได้ค่อนข้างชัดเจน แต่สำหรับกรณีที่อาการบวมน้ำยังไม่ชัดเจน เช่นอายุครรภ์ช่วงต้นไตรมาสที่สอง การวัดขนาดของม้ามเพื่อเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานของทารกปกติมักเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการช่วยทำนายว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาพบว่าการวัดเส้นรอบวงของม้าม (splenic circumference) เพื่อใช้ในการทำนายทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น ยังมีความไวและความจำเพาะที่ไม่สูงมากนัก (ร้อยละ 70 และร้อยละ 83 ตามลำดับ)⁽⁴⁶⁾ ซึ่งจะสังเกตได้ว่ามีทารกประมาณร้อยละ



ตารางที่ 2-1 แสดงค่าปกติของ *Liver length* ของทารกในแต่ละอายุครรภ์ ที่มา : Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. *J Clin Ultrasound* 2011 Feb;39(2):74-7.

Nomogram of Predicted Liver Length Values (mm) by Gestational Age Shows 5th, 50th, and 95th Percentiles

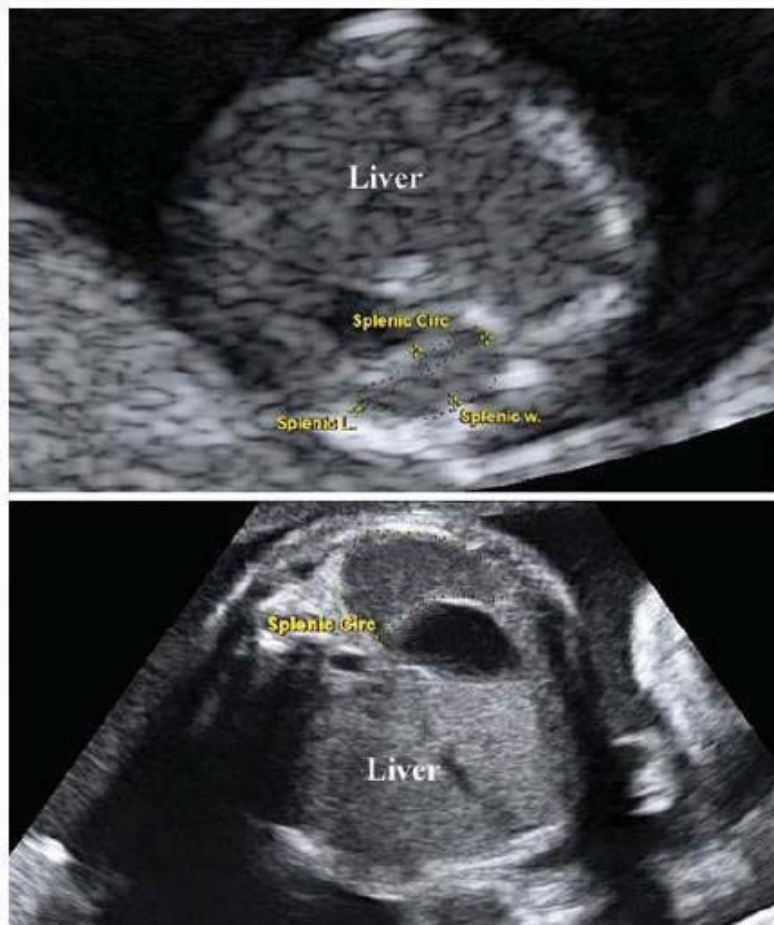
GA (weeks)	Fetal Liver Length (mm) Percentiles (Smoothed)		
	5th Percentile	50th Percentile	95th Percentile
14	9.9	15.8	21.7
15	11.6	17.4	23.3
16	13.2	19.0	24.9
17	14.8	20.6	26.5
18	16.4	22.3	28.1
19	18.0	23.9	29.7
20	19.6	25.5	31.3
21	21.3	27.1	32.9
22	22.9	28.7	34.6
23	24.5	30.3	36.2
24	26.1	31.9	37.8
25	27.7	33.5	39.4
26	29.3	35.2	41.0
27	30.9	36.8	42.6
28	32.5	38.4	44.2
29	34.2	40.0	45.8
30	35.8	41.6	47.5
31	37.4	43.2	49.1
32	39.0	44.8	50.7
33	40.6	46.4	52.3
34	42.2	48.0	53.9
35	43.8	49.7	55.5
36	45.4	51.3	57.1
37	47.0	52.9	58.7
38	48.6	54.5	60.4
39	50.3	56.1	62.0
40	51.9	57.7	63.6

30 ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทแต่มีขนาดของม้ามอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งคล้ายกับการวัด *liver length* ที่ได้กล่าวมาแล้ว นั่นคือแสดงให้เห็นว่าการใช้เพียงค่าเส้นรอบวงของม้ามเพียงอย่างเดียวในการตรวจคัดกรองว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ อาจไม่เพียงพอเมื่อเทียบกับการใช้วิธีตรวจอื่นๆที่มีความไวมากกว่า เช่น ค่า *cardio/thoracic ratio (C/T ratio)*^(49;50) หรือค่า *middle cerebral artery- peak systolic velocity (MCA-PSV)*^(49;50) แต่การวัด *splenic circumference* น่าจะมีประโยชน์ในการใช้ร่วมกับค่าอื่นๆในการทำนายทารกในครรภ์ที่เป็น Hemoglobin Bart's disease หรือ

ใช้ในการตัดความน่าจะเป็นในการเป็นโรคของทารกออก เนื่องจากถ้าค่าเส้นรอบวงของม้ามปกติ โอกาสที่ทารกในครรภ์จะเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทถือว่าค่อนข้างน้อยมาก เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวัดค่า *splenic circumference* มีข้อจำกัดเช่นกัน โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกอยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสม เช่น ทารกนอนตะแคงตัวด้านซ้ายขึ้น (*left-side-up position*) ซึ่งทำให้บริเวณม้ามถูกบังโดยเงาของกระดูกซี่โครง ทำให้เห็นขอบเขตได้ไม่ชัดเจน

วิธีวัดขนาดม้ามของทารกในครรภ์

วิธีวัดขนาดม้ามของทารกในครรภ์ (*fetal splenic circumference measurement*)⁽⁵¹⁾



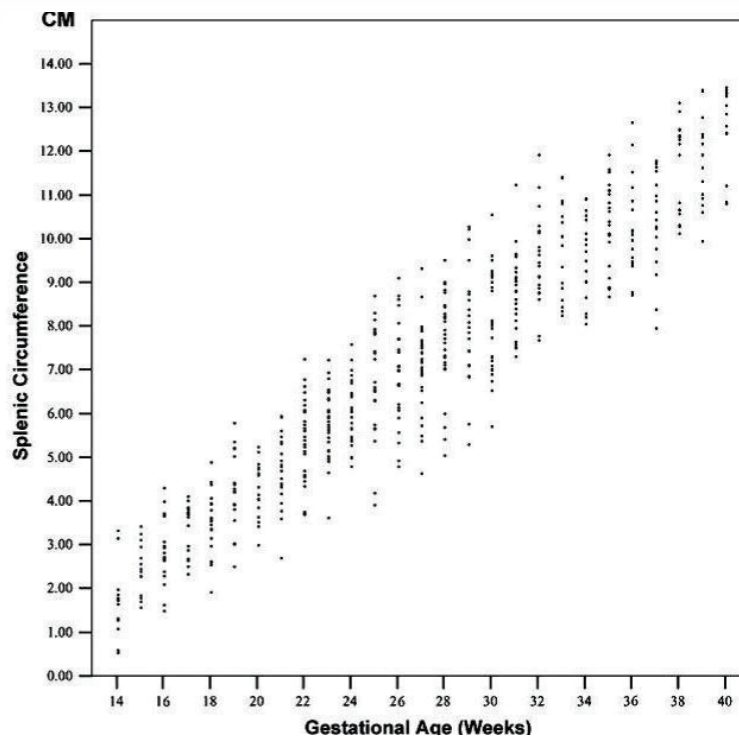
ภาพที่ 2-11 แสดงการวัดขนาดเส้นรอบวงม้ามของทารกทั้ง 2 วิธี โดยภาพด้านบนเป็นการวัดความกว้างและยาวของม้าม แล้วจึงนำมาใช้คำนวณเป็นเส้นรอบวง ในขณะที่ภาพล่างเป็นการวัดเส้นรอบวงม้ามด้วยวิธี tracer method (ที่มา : Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. Arch Gynecol Obstet 2011 Mar;283(3):449-53.)

- เริ่มจากภาพตัดขวางส่วนท้องของทารก เพลนเดียวกับการวัดเส้นรอบท้องของทารก (abdominal circumference) จะพบม้ามมีลักษณะเป็นรูปสามเหลี่ยมหรือพระจันทร์เสี้ยว และมีการสะท้อนของคลื่นเสียงค่อนข้างสม่ำเสมอ (homogeneous echodensity) โดยอาจมี echogenicity ที่ใกล้เคียงหรือเข้มกว่าตับเล็กน้อย ตำแหน่งของม้ามอยู่หลังกระเพาะอาหารซึ่งจะเห็นเป็นวงกลมที่มีน้ำอยู่ภายใน และม้ามอยู่ด้านข้างต่อต่อมหมวกไตด้านซ้าย
- การวัดเส้นรอบวงของม้ามมี 2 วิธี วิธีแรกคือวัดความยาวและความกว้างของม้าม แล้วนำค่าที่ได้มา คำนวณตามสมการ เส้นรอบวง = (ความยาว + ความกว้าง) x 1.57 หรือวิธีที่สองคือใช้ tracer

method โดยการลากไปตามเส้นรอบวงของม้ามดังที่เห็นจากภาพคลื่นเสียงความถี่สูงจริงๆ (manual tracing) **ดังภาพที่ 2-11** ซึ่งพบว่าการใช้วิธี tracer method มักให้ความถูกต้องมากกว่า เนื่องจากรูปร่างของม้ามไม่ใช่รูปทรงเรขาคณิตเหมือนวงกลม แต่เป็นรูปคล้ายพระจันทร์เสี้ยว ดังนั้น การวัดเพียงแค่ความกว้างและความยาวและคำนวณตามสูตรของเส้นรอบวงอาจให้ค่าคลาดเคลื่อนได้มาก

เมื่อได้ขนาดของม้ามทารกแล้ว สามารถนำไปเทียบกับค่าปกติของทารกในแต่ละอายุครรภ์ได้ ซึ่งกราฟดังกล่าวได้มาจากการศึกษาของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ **ดังภาพที่ 2-12** และ **ตารางที่ 2-2** ซึ่งจะเห็นได้ว่าขนาดเส้นรอบวงของม้ามทารกมีค่าเพิ่มมากขึ้นตามอายุ





ภาพที่ 2-12 แสดงกราฟของค่า *splenic circumference* ในทารกปกติซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ ที่มา : ดัดแปลงจาก Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Mar;283(3):449-53.

ครรภ์ และเมื่อเทียบกับตารางที่ 2-2 แล้ว ถ้า *splenic circumference* ที่วัดได้มีค่ามากกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 95 ของอายุครรภ์นั้นๆ ให้ถือว่าทารกดังกล่าวมีขนาดม้ามที่ใหญ่กว่าปกติ และการเปรียบเทียบกับขนาดม้ามในทารกปกติควรใช้ค่ามาตรฐานของประชากรในเชื้อชาตินั้นๆ ด้วยเหตุผลเดียวกับเรื่องของขนาดตับดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งมีการศึกษาที่พบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของม้ามทารกในครรภ์มีความสัมพันธ์กับการลดต่ำลงของระดับฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญ และ การวัดขนาดม้ามนี้ช่วยในการทำนายภาวะซีดของทารกในครรภ์ในกรณีสงสัย *hemoglobin Bart's disease* ด้วย

9. ภาวะน้ำใต้ต้นคอทารกหนากว่าปกติ (increase nuchal translucency ; NT thickness)

เนื่องจากพบว่าทารกที่ภาวะน้ำใต้ต้นคอทารก (nuchal translucency : NT) มีความหนาเพิ่มขึ้นกว่าปกติในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 11-14 สัปดาห์ เป็นสิ่งตรวจพบ

สำคัญที่ช่วยในการคัดกรองทารกที่มีปัญหาเรื่องความผิดปกติของโครโมโซม เช่น trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, 45,XO, 47,XXY และความพิการแต่กำเนิดอื่นๆ เช่น ความพิการของหัวใจ เป็นต้น โดยเฉพาะเรื่องของการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ (Down's syndrome หรือ trisomy 21) ได้มีการใช้ประโยชน์จากการวัดความหนาของ NT อย่างกว้างขวาง เพราะมีความไวมากกว่าร้อยละ 80 โดยมีผลบวกложงที่ร้อยละ 5 ซึ่งสำหรับทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น พบว่าในบางรายมีความหนาของ NT ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับทารกปกติเช่นกัน ดังภาพที่ 2-13 อย่างไรก็ตามการวัดค่า NT นี้ สามารถทำได้ในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ หรือช่วง crown-rump length 40-80 มิลลิเมตรเท่านั้น ซึ่งมีทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจำนวนหนึ่งที่ยังไม่แสดงอาการใดๆ ในอายุครรภ์ช่วงไตรมาสแรกนี้ ดังนั้นจึงยังไม่พบว่ามีผลของความหนาของ NT ที่ผิดปกติ ทำให้จากการศึกษาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่เองพบว่าความไวของการวัดค่า NT ในการทำนายทารกโรค

ตารางที่ 2-2 แสดงค่าปกติของ *Splenic circumference* ของทารกในแต่ละอายุครรภ์
ที่มา : ดัดแปลงจาก Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Mar;283(3):449-53.

Gestational weeks	Splenic circumference (cm)		
	5th percentile	50th percentile	95th percentile
14	0.01	1.96	3.91
15	0.43	2.38	4.33
16	0.85	2.80	4.74
17	1.27	3.21	5.15
18	1.68	3.62	5.56
19	2.09	4.03	5.97
20	2.50	4.44	6.38
21	2.91	4.84	6.78
22	3.31	5.25	7.18
23	3.71	5.65	7.58
24	4.10	6.04	7.98
25	4.50	6.44	8.38
26	4.89	6.83	8.77
27	5.28	7.22	9.16
28	5.67	7.61	9.54
29	6.05	7.99	9.93
30	6.43	8.37	10.31
31	6.81	8.75	10.69
32	7.19	9.13	11.07
33	7.56	9.50	11.44
34	7.93	9.87	11.81
35	8.30	10.24	12.18
36	8.67	10.61	12.55
37	9.03	10.97	12.91
38	9.39	11.33	13.28
39	9.75	11.69	13.64
40	10.10	12.05	14.00





ภาพที่ 2-13 แสดงลักษณะ ถุงน้ำใต้ต้นคอทารก (nuchal translucency : NT) ที่หนาผิดปกติ

ฮีโมโกลบินบาร์ทยังค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 30) ดังนั้นในปัจจุบันการตรวจคัดกรองทารกที่เป็นโรคนี้ด้วย NT จึงยังไม่เป็นที่แนะนำ

10. ผิวหนังบวม (subcutaneous edema)

การบวมของชั้นใต้ผิวหนังทารกมักพบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ไม่มากนักในกรณีที่ทารกบวมน้ำเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม เช่นในกรณีที่โครโมโซมเป็น 45,XO หรือในกรณีที่การบวมน้ำเกิดจากการอุดตันของระบบทางเดินน้ำเหลือง แต่สำหรับทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น การบวมของชั้นใต้ผิวหนังมักไม่เกิดในช่วงแรก แต่เป็นอาการแสดงในระยะหลังของอาการบวมน้ำ⁽⁵²⁾ ซึ่งการถือว่าทารกมีชั้นใต้ผิวหนังบวมหรือไม่นี้ อาจใช้เกณฑ์ที่มากกว่า 5 มิลลิเมตร แต่ในความเป็นจริงมักใช้ความรู้สึกส่วนตัว (subjective) จากประสบการณ์ของผู้ตรวจคลีนเสียงความถี่สูงมากกว่า และในรายที่มีการบวมไม่มากนักอาจบอกได้ค่อนข้างยากในทางปฏิบัติ

11. สายสะดือบวม (umbilical cord edema)

จากการสังเกตมักพบว่าทารกจะมีสายสะดือที่บวมและเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่กว่าปกติ รวมถึงเส้นเลือดในสายสะดือมีขนาดโตขึ้นด้วย ซึ่งจะพบได้ทั้งเส้นเลือดดำ (umbilical vein) ส่วนที่อยู่ในสายสะดือและส่วนที่อยู่ในตับ (intrahepatic portion)⁽⁶⁾

12. เส้นเลือด ductus venosus โตกว่าปกติ

เนื่องจากทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีปริมาตรเลือดในร่างกายที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีเลือดไหลผ่านเส้นเลือด ductus venosus เพิ่มขึ้นเช่นกัน ประกอบกับทารกเริ่มมีความดันในระบบพอร์ทัล (portal system) สูง ทำให้เส้นเลือด ductus venosus ที่ปกติอาจไม่ค่อยเด่นชัดนักในทารกทั่วไป สามารถตรวจพบได้ในทารกกลุ่มนี้⁽⁶⁾

ข้อสรุปและข้อสังเกตเกี่ยวกับลักษณะทางคลีนเสียงความถี่สูงของทารกในครรภ์ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (8:9;18;21;22;27)

1. อัตราส่วนระหว่างขนาดของหัวใจทารกเทียบกับขนาดของทรวงอก (cardio-thoracic ratio : C/T ratio) ที่เพิ่มขึ้น เป็นอาการแสดงแรกที่ตรวจพบได้ในทารกในครรภ์ และเป็นสิ่งที่นำไปสู่ความสงสัยว่าทารกอาจมีโรคฮีโมโกลบินบาร์ทโดยไม่จำเป็นต้องรอให้ทารกเกิดอาการบวมน้ำที่ชัดเจน ซึ่งค่า C/T ratio นี้จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่อ่อนทารกเกิดอาการบวมน้ำ โดยอาจผิดปกติตั้งแต่ช่วงต้นของไตรมาสที่สอง และถือเป็นสิ่งที่มีความไวที่สุดสำหรับการตรวจคัดกรองในช่วงต้นไตรมาสที่สองและช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์ ดังนั้นการสังเกตขนาดของหัวใจ หรือการวัดค่า C/T ratio มีประโยชน์ค่อนข้างมากในการทำนายว่าทารกดังกล่าวจะเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

หรือไม่ และโดยทั่วไปจะถือเอาจุดตัดที่มากกว่า 0.5 เป็นเกณฑ์ จากการศึกษาพบว่าถ้าตรวจที่อายุครรภ์ 13-14 สัปดาห์ จะมีความไวร้อยละ 75 แต่ถ้าตรวจที่อายุครรภ์ 17-18 สัปดาห์ ความไวจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 100 โดยผลบวกลงเท่ากับร้อยละ 7 และ 8 ตามลำดับ โดยถ้าเปลี่ยนจุดตัดเป็น 0.53 จะไม่พบว่าผลบวกลงเลย⁽¹⁸⁾ ในทางกลับกันถ้าตรวจพบทารกบวมน้ำชัดเจนแต่ไม่พบว่ามีลักษณะของหัวใจโตเลย โอกาสที่ทารกจะเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทถือว่าน้อยมาก ควรค้นหาสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดทารกบวมน้ำร่วมด้วย

2. **รกหนามากผิดปกติ (placentomegaly)** จัดว่าเป็นสิ่งที่พบได้ในระยะแรกๆ เช่นกันซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ช่วงต้นไตรมาสที่สอง โดยเกณฑ์ที่ใช้คือความหนามากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 ของอายุครรภ์นั้นๆ แต่ในทางปฏิบัติและจากประสบการณ์ที่ผ่านมา ถ้ารกหนาเกิน 3 เซนติเมตรในช่วงอายุครรภ์กึ่งกลางการตั้งครรภ์ จะมีโอกาสที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทสูง และสำหรับช่วงอายุครรภ์ระยะท้าย พบว่าทารกที่บวมน้ำจากสาเหตุของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีความหนาของรกที่รุนแรงและเด่นชัดมากกว่าทารกบวมน้ำแต่เกิดจากสาเหตุอื่น
3. **ทารกบวมน้ำจากสาเหตุอื่น** โดยทั่วไปมักมีปัญหาเรื่องปริมาณน้ำคร่ำมาก (polyhydramnios) ร่วมด้วย แต่สำหรับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ในช่วงแรกที่ทารกยังไม่เกิดอาการบวมน้ำที่ชัดเจนและ asphyxia ไม่รุนแรงมากนัก มักพบลักษณะน้ำคร่ำที่เพิ่มขึ้นได้ ซึ่งพบว่าในช่วงประมาณกึ่งกลางการตั้งครรภ์จะพบว่ามีปัญหาเรื่องคร่ำแฝดน้ำ (polyhydramnios) ประมาณร้อยละ 10 ซึ่งเป็นการสะท้อนถึงระบบการทำงานของหัวใจแบบ high-output แต่เมื่ออาการของโรคดำเนินไปมากขึ้น จนทารกเกิดภาวะ anemic asphyxia ที่รุนแรง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ทารกปัสสาวะน้อยลง จะพบว่าปริมาณน้ำคร่ำลดลงน้อยกว่าปกติชัดเจน (oligohydramnios) ซึ่งมักพบในระยะท้ายๆ ที่ทารกมีอาการบวมน้ำเต็มที่และอยู่ในช่วงอายุครรภ์ที่มากแล้ว และพบได้มากกว่าร้อยละ 90 ของทารกที่มีอาการบวมน้ำชัดเจน
4. อาการของโรคเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ และไม่มีทางหายไปตัวเอง ดังนั้นถ้าติดตามลักษณะทารกในกลุ่มนี้

จะพบว่าอาการบวมน้ำทวีความรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ เมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจแตกต่างจากอาการบวมน้ำบางสาเหตุที่เป็นเพียงชั่วคราวและสามารถดีขึ้นได้เมื่อสาเหตุหายไป เช่น บวมน้ำจากซีดเพราะทารกมีการติดเชื้อในครรภ์ เป็นต้น

5. ลักษณะของน้ำที่ขังตามช่องว่างต่างๆ ในร่างกาย ทารกอาจไม่เด่นชัดเท่าการบวมน้ำที่เกิดจากสาเหตุอื่น เพราะพบได้ประมาณหนึ่งในสามของทารกกลุ่มนี้เท่านั้นเมื่อพิจารณาในช่วงประมาณกึ่งกลางของการตั้งครรภ์ และส่วนใหญ่ยังไม่ปรากฏในครั้งแรกของการตั้งครรภ์ ตัวอย่างเช่น ทารกอาจไม่มี ascites หรือ pleural effusion เลยก็ได้ แต่จะเด่นชัดที่อาการตับโตและม้ามโตจนเต็มช่องท้อง หรือหัวใจโตจนเต็มช่องอกแทน ตามลำดับ รวมถึงการบวมของชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous edema) ก็เช่นเดียวกัน เพราะสำหรับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท การบวมของชั้นผิวหนังมักเกิดช้า อาจเกิดหลังการมี ascites และอาการแสดงจะไม่เด่นชัดรุนแรงหรือเกิดขึ้นเร็วเท่ากับทารกที่บวมน้ำจากสาเหตุของการอุดตันของระบบน้ำเหลือง เช่น ทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติและทำให้มี cystic hygroma อย่างไรก็ตาม สำหรับกรณีที่ยาอายุครรภ์มากหรือทารกมีอาการบวมน้ำอย่างชัดเจนจะพบว่ามีการบวมของชั้นผิวหนังได้เช่นเดียวกัน
6. สำหรับประเทศไทยซึ่งเป็นแหล่งชุมนุมของพาหะโรคธาลัสซีเมีย ถ้าตรวจพบทารกบวมน้ำในช่วงอายุครรภ์ไตรมาสที่สาม และไม่พบความพิการหรือความผิดปกติทางโครงสร้างอื่นๆ เลย หรือโครโมโซมปกติ น่าจะสรุปว่าเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือนึกถึงสาเหตุนี้เป็นอันดับแรก
7. กล่าวโดยสรุปคือการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงจะมีประโยชน์มากในการช่วยแยกทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทโดยเฉพาะในช่วงอายุครรภ์ก่อน 24 สัปดาห์⁽⁵³⁾ ซึ่งมีมาร์คเกอร์หลายประการที่สามารถทำนายได้ แต่ทั้งนี้ความไวและความจำเพาะของมาร์คเกอร์แต่ละชนิดไม่เท่ากัน ดังข้อมูลของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งแสดงในตารางที่ 2-3 ซึ่งในทางปฏิบัติการใช้ข้อมูลจากมาร์คเกอร์หลายๆ ชนิดมาประกอบกัน จะช่วยให้ความไวและความถูกต้องในการทำนายทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทดียิ่งขึ้น



ตารางที่ 2-3 แสดงความไวและความจำเพาะของมาร์คเกอร์จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ในการทำนายว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ **ที่มา:** ดัดแปลงจาก ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล. การวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทด้วยอัลตราซาวด์. ใน: อีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, editors. การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด. เชียงใหม่: หอจ. ภูธรินทร์พริ้นติ้ง; 2554. p. 118.

มาร์คเกอร์ (คลื่นเสียง)	Hb Bart's (n=100)	ปกติ (n=388)	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
หัวใจโตขึ้น (C/T ratio >0.5)	95	15	95.0	96.1
รกหนา (> 3 ซม.)	74	15	74.0	96.1
ภาวะบวมน้ำ	33	0	33.0	100.0
น้ำในช่องท้อง	25	0	25.0	100.0
น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ	12	0	12.0	100.0
เยื่อใต้ผิวหนังบวม	12	0	12.0	100.0
น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	10	0	10.0	100.0
ตับโต ม้ามโต	6	1	6.0	99.7
สายสะดือบวม	3	0	3.0	100.0
เส้นเลือดดำสายสะดือโต	7	1	7.0	99.7
น้ำคร่ำน้อย	5	0	5.0	100.0
ครรภ์แฝดน้ำ	9	1	9.0	99.7

การตรวจโดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์

การตรวจโดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์ (Doppler ultrasonography) และการตรวจการทำงานของหัวใจ : เนื่องจากทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทจะมีความหนืดหรือ viscosity ของเลือดลดลง ทำให้เลือดสามารถไหลได้เร็วกว่าปกติและเกิดการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ซึ่งการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ จะพบความแตกต่างด้านความเร็วการไหลเวียนเลือดที่ต่างไปจากทารกปกติได้ โดยปกติแล้วเส้นเลือดต่างๆ ของทารกที่ให้ข้อมูลที่มีประโยชน์มีหลายตำแหน่ง เช่น umbilical artery, umbilical vein, ductus venosus, inferior vena cava, middle cerebral artery, splenic artery เป็นต้น รวมถึงการตรวจวัดการทำงานของหัวใจ ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

1. เส้นเลือด middle cerebral artery

เส้นเลือด middle cerebral artery (MCA) เป็นเส้นเลือดหลักเส้นหนึ่งที่เลี้ยงส่วนสมองของทารก และการไหลเวียนของเลือดภายในเส้นเลือดนี้เป็นสิ่งหนึ่งที่อยู่ในกลไกการปรับตัวของทารกเมื่อเกิดปัญหาต่างๆ เช่น ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction : IUGR) และเมื่อทารกเกิดภาวะซีด ซึ่งโดยพยาธิสรีรวิทยาของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น ทารกจะมีภาวะซีดเกิดขึ้นก่อนแล้วจึงมีลักษณะของอาการบวมน้ำตามมาในภายหลัง ดังนั้นภาวะซีดที่เกิดขึ้นจึงส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดแดงต่างๆ ซึ่งสามารถตรวจพบได้โดยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ และพบได้ก่อนที่ทารกจะเกิดอาการบวมน้ำที่ชัดเจน โดยเฉพาะในเส้นเลือด middle cerebral artery จะพบว่าถ้าทารกซีดจะมีค่าของ systolic/diastolic ratio

(S/D ratio), pulsatility index (PI), resistant index (RI) ลดลง และ peak systolic velocity (PSV) เพิ่มขึ้น ดังนั้นการนำข้อมูลดังกล่าวมาช่วยในการทำนายว่าทารกสายใดที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทและเลือกที่จะทำหัตถการชนิดรูก้ำ เช่น การเจาะเลือดสายสะดือทารก (cordocentesis) เฉพาะในรายที่สงสัยว่าเป็นโรค จะทำให้ลดความเสี่ยงในการทำหัตถการชนิดรูก้ำซึ่งมีโอกาสเกิดการแท้งหลังการทำโดยไม่จำเป็นลงได้

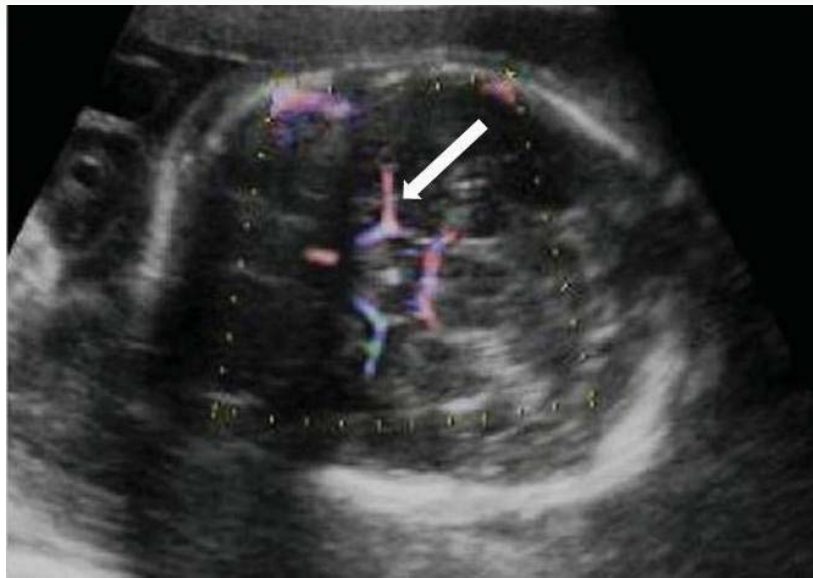
จากการศึกษาต่างๆที่ผ่านมาพบว่าการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ โดยเฉพาะการวัดความเร็วในการไหลของเลือดที่สูงสุดในช่วงหัวใจบีบตัว (peak systolic velocity : PSV) จะบอกถึงความเข้มข้นของเลือดทารกได้ และพบว่าค่า MCA-PSV นี้มีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินของทารกเป็นอย่างดี โดยนิยมใช้จุดตัดที่ค่า MCA-PSV มากกว่า 1.5 multiple of median (MoM) เมื่อเทียบกับค่าปกติของอายุครรภ์นั้นๆ⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ ซึ่งในปัจจุบันการวัด Doppler waveform ของ MCA-PSV นี้เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายในการวินิจฉัยหรือติดตามทารกที่มีภาวะซีดในครรภ์ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม เช่น Rh isoimmunization^(54-56;59;60), Kell alloimmunization⁽⁶¹⁾, Parvovirus infection^(60;62;63), และ placental chorioangioma⁽⁶⁴⁾ สำหรับในการวินิจฉัยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทก็เช่นเดียวกัน แม้ว่าจำนวนของการศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้อาจมีไม่มากนัก แต่จากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่าทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทที่มีอาการบวม น้ำชัดเจนแล้วจะมีค่า MCA-PSV สูงเกิน 1.5 MOM ทุกราย⁽⁶⁵⁾ และจากการศึกษาที่ผ่านมาของทารกในครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ททั้งหมด 91 ราย ในช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์ (อายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์) ถ้าใช้จุดตัดของค่า MCA-PSV ที่มากกว่า 1.5 MoM พบว่าความไวในการทำนายว่าทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท อยู่ที่ร้อยละ 85 ความจำเพาะร้อยละ 100 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 95.9 และค่าทำนายผลลบร้อยละ 100⁽⁶⁶⁾ ซึ่งแม้ว่าการคัดกรองด้วยค่า MCA-PSV อย่างเดียวอาจทำนายทารกที่เป็นโรคได้ไม่สมบูรณ์แบบ แต่นับว่ามีประโยชน์อย่างมาก โดยเฉพาะเมื่อนำมาใช้ร่วมกับมาร์คเกอร์อื่น ๆ เช่น ค่าของ C/T ratio หรือความหนาของรก เป็นต้น นอกจากนี้การเปรียบเทียบค่า MCA-PSV ว่ามากกว่า 1.5 MoM ของทารกที่อายุครรภ์นั้น ๆ หรือไม่ ควรเปรียบเทียบกับ

ค่าอ้างอิงมาตรฐานของทารกที่ได้จากกลุ่มประชากรเดียวกัน เพื่อลดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นได้ ดังเช่นในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้มีการสร้างค่าอ้างอิงมาตรฐานสำหรับประชากรไทยเอง⁽⁶⁵⁾ อย่างไรก็ตามการวัดค่า MCA-PSV นี้แม้จะไม่ได้ยากมากนัก แต่ควรมีการฝึกฝนและทราบวิธีการวัดอย่างถูกต้องเพื่อให้ได้ข้อมูลและการวางแผนการรักษาที่ถูกต้องที่สุด

วิธีการวัดค่า peak systolic velocity ของเส้นเลือด middle cerebral artery (MCA-PSV)⁽⁶⁵⁾

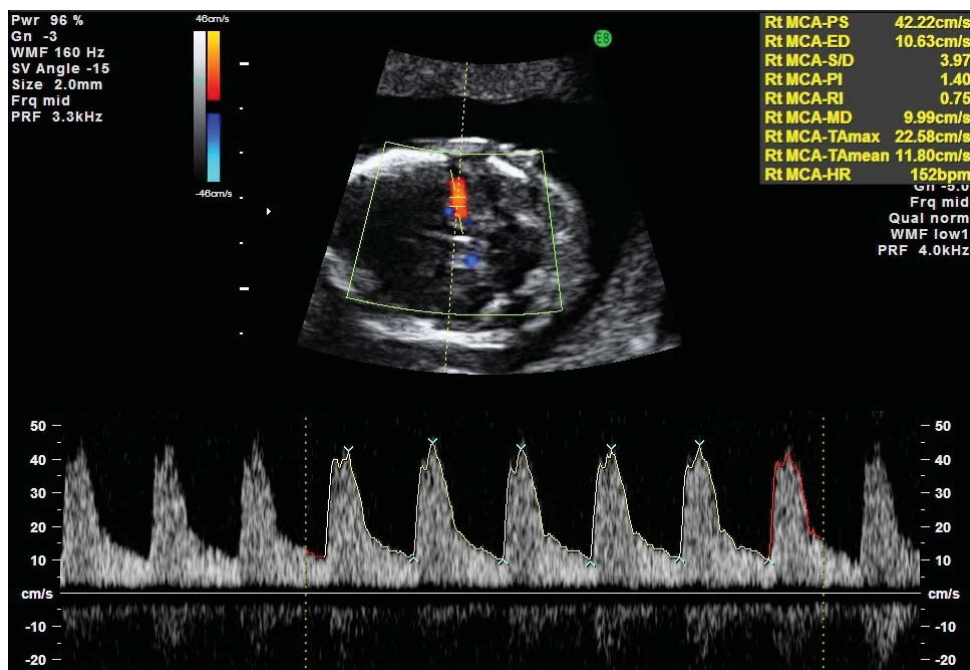
1. เลือกวัดในขณะที่ทารกอยู่ในภาวะสงบ ไม่ตื่นมากนัก อัตราการเต้นของหัวใจประมาณ 120-160 ครั้งต่อนาที และไม่มีการหายใจ (fetal breathing) ในขณะทำการวัด
2. หาภาพตัดขวางของศีรษะทารกซึ่งเป็นเพลนเดียวกับการวัด BPD และใช้โหมดของการตรวจการไหลเวียนเลือดแบบดอปเพลอร์ เพื่อแสดงตำแหน่งเส้นเลือดบริเวณ circle of Willis
3. ตรวจสอบตำแหน่งของเส้นเลือด middle cerebral artery และปรับให้ทิศทางทอดเข้าสู่หัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในแนวตั้ง และพยายามขยายภาพและปรับให้เห็นเส้นเลือดในแนวยาว ดังภาพที่ 2-14 โดยระวังในเรื่องของการมี variant ต่างๆ เช่น ทารกบางรายอาจมี double MCA หรือการเลือกเส้นเลือดผิดพลาดทำให้สิ่งที่วัดได้ไม่ใช่ MCA แต่เป็นเส้นเลือดด้านข้างเช่น lenticulostriates arteries เป็นต้น⁽⁶⁷⁾
4. วางตำแหน่งของ sample gate ซึ่งใช้ขนาดประมาณ 1-3 มิลลิเมตร ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ ในขณะที่ทำการวัด โดยให้ขนาดเหมาะสมกับขนาดของเส้นเลือดและวางบริเวณตำแหน่งที่ proximal หรือใกล้กับบริเวณที่แตก branch ออกมาจาก internal carotid artery ของ circle of Willis (ประมาณ 1-2 มิลลิเมตร) เนื่องจากรายงานการศึกษาพบว่าการวัดที่บริเวณนี้จะมีความคลาดเคลื่อนทั้ง intra- และ interobserver variabilities ต่ำที่สุด และยังเป็นตำแหน่งที่ไม่ต้องมีการปรับ angle (angle correction) มากนัก⁽⁶⁷⁾





ภาพที่ 2-14 แสดงเส้นเลือด Circle of Willis ในศีรษะของทารก โดยเส้นเลือดแดง Middle cerebral คือตำแหน่งที่ลูกศรชี้

5. หลังจากได้ตำแหน่งและ angle ที่เหมาะสมแล้วให้ทำการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ (spectral Doppler waveforms) และพยายามเลือก waveforms ที่มีคุณภาพดี ชัดเจน และมีความสูงที่สุดติดต่อกัน ประมาณ 3 คลื่นเป็นอย่างน้อย ดังภาพที่ 2-15
6. วัดค่า MCA-PSV โดยอาจวัดแบบอัตโนมัติตามที่เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงสามารถทำได้ หรืออาจใช้การลากเส้นด้วยมือและวัดก็ได้
7. ทำซ้ำอีก 2-3 ครั้งเพื่อให้ได้ค่าที่ใกล้เคียงกัน และนำค่ามาเฉลี่ยกันเพื่อความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด



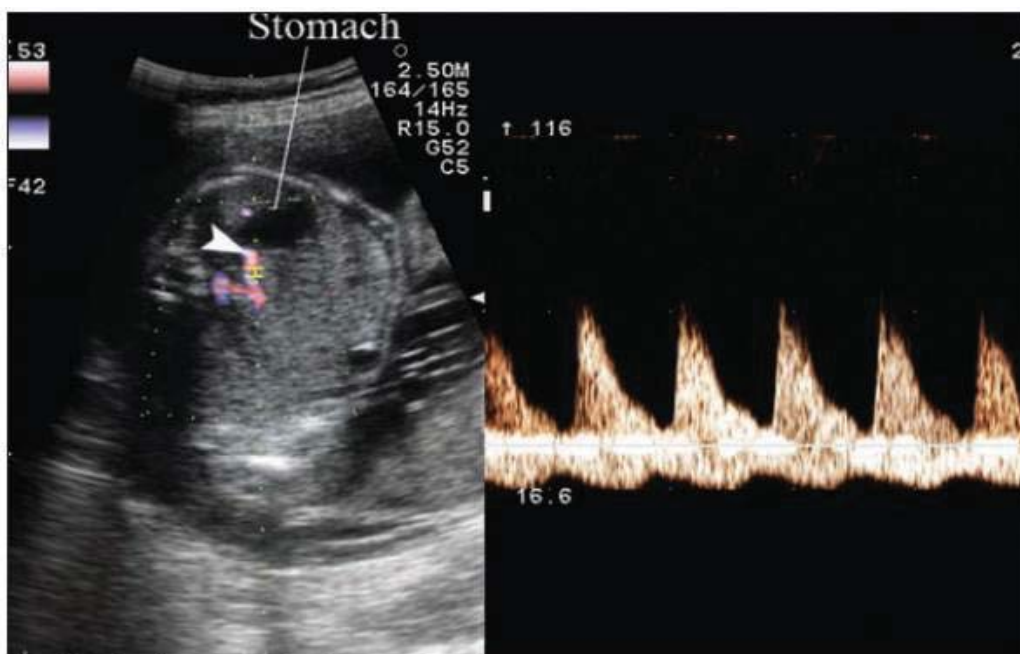
ภาพที่ 2-15 แสดงการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ Middle cerebral artery-peak systolic velocity

2. เส้นเลือด splenic artery (SpA)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการวัดค่าดอปเพลอร์ของ splenic artery-peak systolic velocity (SpA-PSV) สามารถใช้ทำนายภาวะซีดของทารกจากการเกิด Rh isoimmunization ได้^(48;68;69) โดยทารกที่มีภาวะซีดจะมีค่า SpA-PSV สูงกว่าทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นในกรณีของทารกที่ซีดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท การวัดค่า SpA-PSV น่าจะมีประโยชน์เช่นกัน⁽⁵⁷⁾ แม้ว่าความแม่นยำและความถูกต้องอาจน้อยกว่ารวมถึงเทคนิคการวัดอาจยากกว่า MCA-PSV เมื่อนำมาใช้ในวงกว้าง ซึ่งจากการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่นซึ่งใหม่พบว่าการใช้ค่าจุดตัดของ SpA-PSV ที่มากกว่า 1.5 MOM ของทารกที่อายุครรภ์นั้นๆ จะมีความไวในการจำแนกทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทออกจากทารกปกติร้อยละ 84 ความจำเพาะร้อยละ 98⁽⁷⁰⁾ นอกจากนี้ในการแปลผลเช่นเดียวกับการวัดค่าดอปเพลอร์อื่นๆ คือควรเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานที่อ้างอิงจากประชากรของตนเอง ดังเช่นการศึกษาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่นซึ่งใหม่ที่ใช้เป็นค่ามาตรฐานของประชากรไทยได้⁽⁷¹⁾

วิธีการวัด peak systolic velocity ของเส้นเลือด splenic artery (SpA-PSV)⁽⁷¹⁾

1. เลือกวัดขณะที่ทารกอยู่ในภาวะสงบ ไม่ตื่นมากนัก มีอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ระหว่าง 120-160 ครั้งต่อนาที ไม่มีการหายใจ (fetal breathing) ในขณะตรวจ
2. หาภาพตัดขวางของระดับท้องทารก ให้เห็นกระเพาะอาหาร และพิจารณาตำแหน่งของม้าม ซึ่งอยู่ด้านหลังต่อกระเพาะอาหาร
3. ใช้โหมด color Doppler เพื่อหาตำแหน่งเส้นเลือดแดงของม้าม (splenic artery) ซึ่งจะเป็นเส้นเลือดที่ทอดออกมาจาก celiac axis และทอดชิดไปทางด้านหลังของกระเพาะอาหาร เข้าไปสู่บริเวณ splenic hilum
4. ใส่ pulsed Doppler โดยให้ขนาดของ sampling gate อยู่ที่ประมาณ 2 มิลลิเมตร และปรับให้เส้นเลือดกับลำของคลื่นเสียงความถี่สูงขนานกันให้มากที่สุด โดยมุมไม่ควรเอียงมากกว่า 20 องศา และเลือกบริเวณที่อยู่ส่วน proximal ของเส้นเลือด (ใกล้ๆกับต้นกำเนิดของ splenic artery ที่แตกจาก celiac trunk)



ภาพที่ 2-16 แสดงการวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ splenic artery-peak systolic velocity ที่มา: 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.



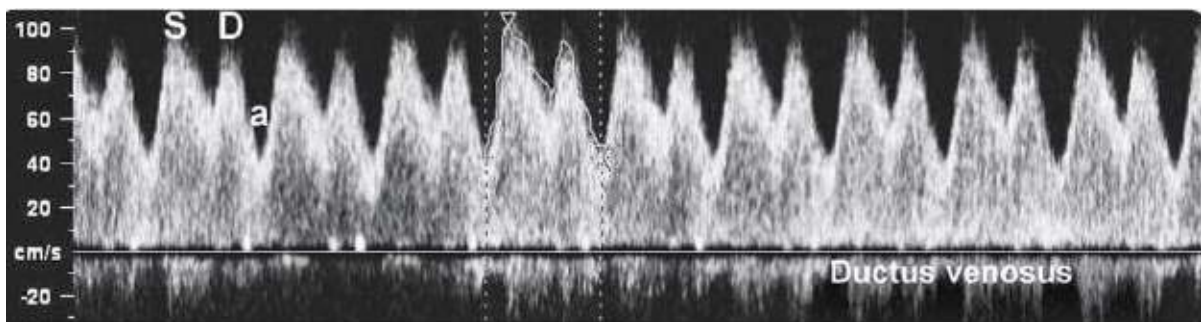
5. เลือกวัดบริเวณที่ได้ภาพ Doppler waveforms ที่มีคุณภาพและชัดเจนที่สุดประมาณ 3 ลูกคลื่นติดกัน และคำนวณหาค่า peak systolic velocity (PSV) จากเครื่อง **ดั่งภาพที่ 2-16**
6. ควรวัดประมาณ 3 ครั้งและนำค่าที่ได้มาเฉลี่ยกัน เพื่อความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด

3. การวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ (venous Doppler) และการทำงานของหัวใจ

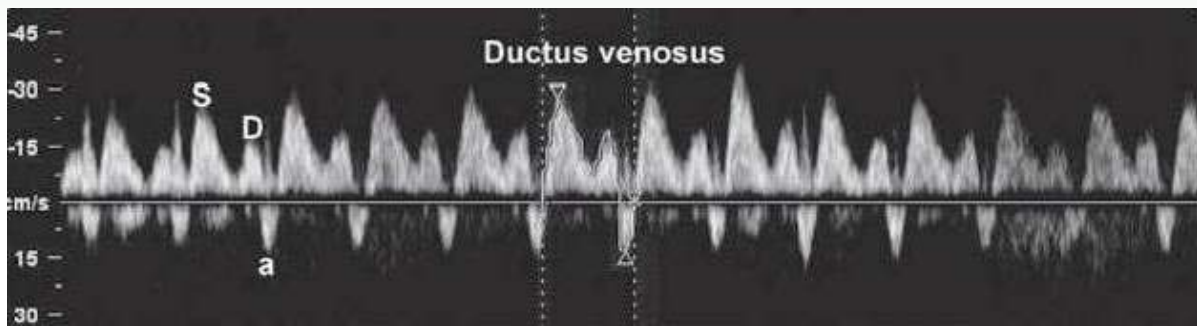
จากความเชื่อดั้งเดิมที่ว่าทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เกิดอาการบวมน้ำเนื่องจากภาวะซีดทำให้ต้องมีการเพิ่ม cardiac output เพื่อให้เนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายทารกได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอ จนทำให้หัวใจทำงานหนักและเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น หัวใจโตมากผิดปกติ อย่างไรก็ตามมีหลายประเด็นซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าความเชื่อข้างต้นอาจไม่เป็นความจริงเสมอไป เช่นในช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์ที่ทารกเริ่มมีอาการแสดงของหัวใจโตอย่างชัดเจนแล้ว แต่เมื่อตรวจด้วยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ไม่พบว่ามีอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าการทำงานของหัวใจล้มเหลวแต่อย่างใด แสดงว่าการที่ทารกมีขนาดหัวใจโตไม่ได้เป็นการทำให้หัวใจมีภาระหนักเพิ่มขึ้น แต่เป็นการโตขึ้นจากกลไกที่เกิดจากการมี hypervolemia และหัวใจพยายามเพิ่มขนาดของตัวเองตามไปด้วยกลายเป็นการปรับตัวของหัวใจ (compensatory mechanism) เพื่อให้ cardiac output เพิ่มตามมาให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายทารก เพราะจากการศึกษาโดยการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือดดำต่างๆพบว่า preload index หรือ central venous pressure ของหัวใจไม่ได้เพิ่มขึ้นในทารกกลุ่ม high-output hydrops fetalis แม้ว่าปริมาตรเลือดโดยรวมจะเพิ่มขึ้นก็ตาม⁽⁷²⁾

แสดงให้เห็นว่าหัวใจสามารถทำงานและปรับตัวได้อย่างเต็มประสิทธิภาพและยังสามารถทำให้ preload หรือ central venous pressure ของทารกเป็นปกติอยู่ได้ ซึ่งต่างกับทารกที่บวมน้ำจากปัญหาการทำงานของหัวใจโดยตรงที่เรียกว่ากลุ่ม low output hydrops fetalis เช่นมีความพิการทางโครงสร้างต่างๆของหัวใจ ที่พบว่า preload เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นสิ่งแสดงว่าหัวใจไม่สามารถทำงานหรือปรับตัวได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิด congestive heart failure ตามมา ดังนั้นการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนี้ จะพบ preload มีค่าปกติหรือต่ำกว่าปกติอีกด้วย ไม่ว่าจะเป็นค่า preload index, peak velocity index และ pulsatility index for veins ในเส้นเลือด ductus venosus ซึ่งการวัดค่าต่างๆเหล่านี้เป็นสิ่งหนึ่งที่มีประโยชน์ในการแยกได้ว่าทารกบวมน้ำเป็นแบบ high output หรือ low out hydrops fetalis อย่างไรก็ตามเมื่ออาการของโรคดำเนินไปมากขึ้นและหัวใจต้องทำงานหนักขึ้นเป็นเวลานาน อาจส่งผลให้เกิดหัวใจล้มเหลวในเวลาต่อมาได้เช่นกัน ซึ่งค่า preload อาจสูงกว่าปกติได้⁽⁷²⁾

กล่าวโดยสรุปคือการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ เช่น inferior vena cava, ductus venosus และ umbilical vein เป็นสิ่งหนึ่งที่บ่งบอกถึง preload ของหัวใจหรือ central venous pressure ของทารก และช่วยแยกได้ว่าที่ทารกหัวใจโตนั้นเกิดจากภาวะซีดและหัวใจมีการปรับตัว หรือเป็นเพราะเกิดหัวใจล้มเหลวจากปัญหาของรอยโรคที่หัวใจเอง เนื่องจากสำหรับทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักจะมี preload ที่ปกติ แต่ทารกที่บวมน้ำจากหัวใจล้มเหลวจะมีการเพิ่มขึ้นของ preload อย่างมาก⁽⁷²⁾ **ดั่งภาพที่ 2-17 และ 2-18** และสำหรับ



ภาพที่ 2-17 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือด Ductus venosus ของทารกที่มีปัญหา high-output hydrops fetalis จากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งมี waveform ที่ปกติ แสดงถึง preload ปกติ **ที่มา:** 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.



ภาพที่ 2-18 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือด Ductus venosus ของทารกที่มีปัญหา low-output hydrops fetalis แสดงให้เห็นลักษณะของ Ductus venosus waveform ที่ผิดปกติ (มีลักษณะ reverse a-wave) แสดงถึง preload ที่ผิดปกติ
ที่มา: 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.

ทารกที่บวมน้ำที่ทราบสาเหตุแน่ชัดว่าเป็นจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ถ้าตรวจพบค่าดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำมี preload ที่สูงกว่าปกติ อาจเป็นสิ่งบ่งชี้ว่าอาการของโรคค่อนข้างรุนแรงและต่อเนื่องมาเป็นเวลานานจนทารกเริ่มเกิดหัวใจล้มเหลวตามมา และในอีกมุมหนึ่งคือสำหรับทารกที่บวมน้ำจาก low-output hydrops fetalis ที่พบว่าเกิดจากสาเหตุของรอยโรคของหัวใจโดยตรง ถ้าตรวจพบคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือดดำมีความผิดปกติ เช่น preload เพิ่มขึ้น มักเป็นสิ่งบ่งชี้ว่าทารกอาจถึงแก่กรรม อาจเริ่มเกิดหัวใจล้มเหลวขึ้นแล้ว

โดยทั่วไปแล้วคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำทารก จะมีลักษณะของ waveform ปกติที่แตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับเป็นเส้นเลือดใด เช่น ductus venosus, inferior vena cava, umbilical vein เป็นต้น ดังภาพที่ 2-19, 2-20 และ 2-21 โดยแต่ละ wave จะแสดงถึงการทำงานของหัวใจดังนี้⁽⁷²⁾

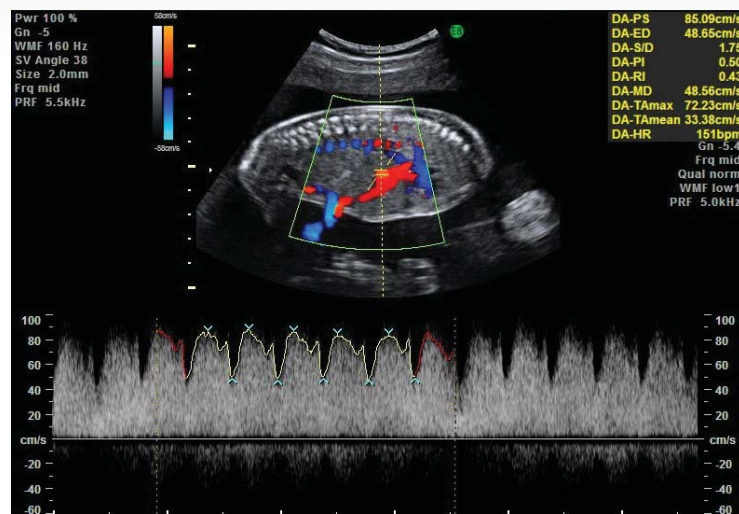
- S wave คือ peak forward velocity ระหว่างที่หัวใจบีบตัว (systole) ซึ่งแสดงถึงการมี forward flow ของเลือดในช่วงที่หัวใจห้องบนขวาเกิดการคลายตัว (right atrium dilatation) ในช่วงที่หัวใจห้องล่างบีบตัว (ventricular systole)
- D wave คือ peak forward velocity ระหว่างที่หัวใจคลายตัว (diastole) แสดงถึงการมี ventricular filling ในช่วงที่หัวใจห้องล่างมีการคลายตัว
- a wave คือ peak reversed velocity ในช่วงที่หัวใจห้องบนมีการบีบตัว (atrial contraction)
- Tamx หรือ time average maximum velocity
- PVIV หรือ peak velocity in veins คำนวณ

ได้จาก $S-a / D$

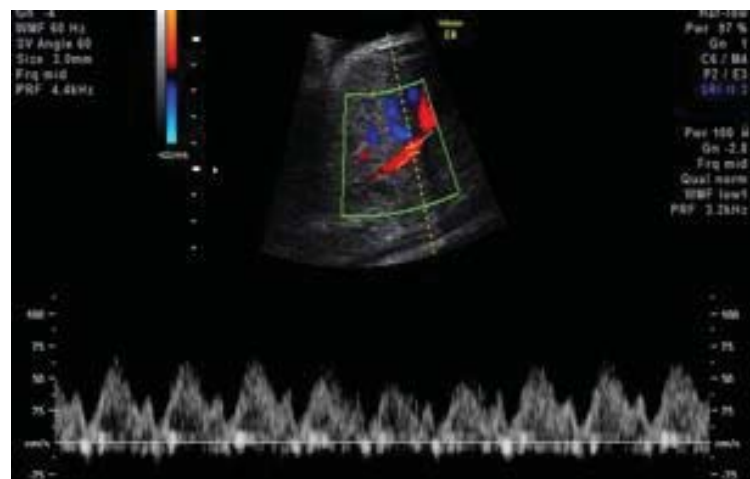
- PLI หรือ preload index คำนวณได้จาก $S-a / S$
- PIV หรือ pulsatility index for veins คำนวณได้จาก $S-a / Tamx$

สำหรับวิธีการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ ductus venosus อาจทำได้ค่อนข้างยากสำหรับผู้ที่ไม่คุ้นเคย โดยทั่วไปจะเลือกวัดในขณะที่ทารกค่อนข้างสงบ ไม่มี fetal movement และ ไม่มี fetal breathing โดยเริ่มทำการวัดจากภาพ sagittal view หรืออาจเป็นภาพ oblique เล็กน้อย ของส่วนท้องทารก และใช้โหมด color flow เพื่อหาตำแหน่งเส้นเลือด โดยส่วนของ ductus venosus จะเป็นเส้นเลือดที่ดูคล้ายต่อเนื่องมาจาก umbilical vein ก่อนจะแยกออกไปเป็นส่วนของ hepatic vein ซึ่งอาจสังเกตได้เมื่อใส่ color flow คือมักพบว่ามีลักษณะของ turbulence flow ในบริเวณของ ductus venosus เนื่องจากเมื่อเทียบกันแล้วเป็นส่วนที่ค่อนข้างตีบแคบกว่า umbilical vein ที่ต่อเนื่องมา และในการวัดควรให้แนวเส้นเลือด ductus venosus ตั้งฉากกับแนวลำคลื่นเสียงความถี่สูงให้มากที่สุด เพื่อให้มี angle น้อยที่สุด ดังภาพที่ 2-19 เมื่อได้ภาพแล้วจึงเลือก waveform ที่ชัดเจนและมีคุณภาพมากที่สุด ติดกันประมาณ 3 waveforms แล้วจึงทำการวัดหรือดูลักษณะของ wave ต่างๆตามที่เครื่องได้คำนวณให้ และควรทำการวัดซ้ำประมาณ 3 ครั้งเพื่อนำค่าที่ได้มาเฉลี่ยกันทั้งหมด ซึ่งในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งจัดว่าเป็นทารกบวมน้ำชนิด high output hydrops fetalis นั้น จะพบว่ามี high forward flow ขณะที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องบน และถ้าคิดเป็นค่า preload index จะพบค่าผิดปกติหรือต่ำกว่าปกติด้วย⁽⁷²⁾ ดังภาพที่ 2-17

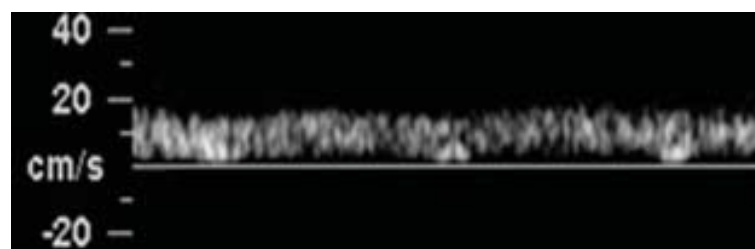




ภาพที่ 2-19 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ Ductus venosus



ภาพที่ 2-20 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ Inferior vena cava



ภาพที่ 2-21 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ umbilical vein

สำหรับการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ inferior vena cava นั้น มักวัดในภาพ median sagittal หรือ อาจเป็นแนว oblique transverse ในระดับท้องของทารกก็ได้ และเลือกวัดในขณะที่ทารกสงบ ไม่ดิ้นมากนัก

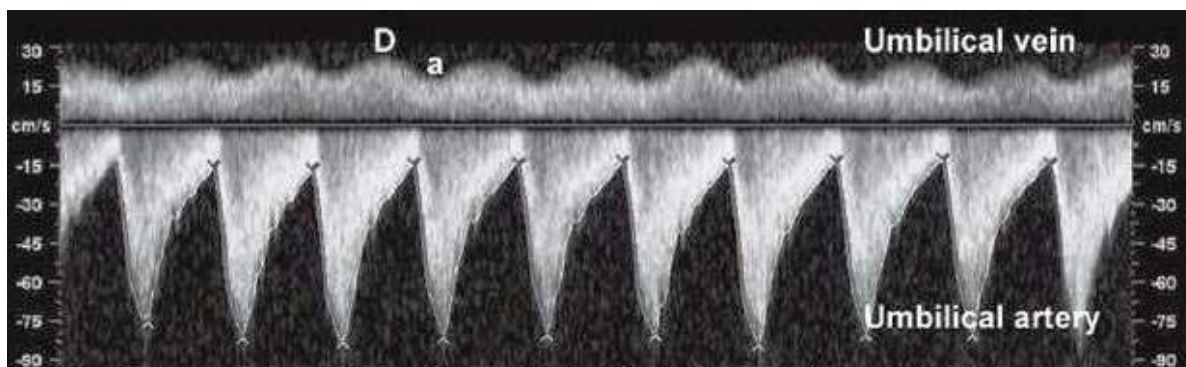
และไม่มี fetal breathing เช่นกัน โดยตำแหน่งของการวัดเส้นเลือด inferior vena cava จะอยู่บริเวณที่ใกล้กับทางเข้าของเส้นเลือดนี้สู่หัวใจห้องบนขวา และลักษณะของ waveform ปกติจะมีความจำเพาะซึ่งแตกต่างกับ

ductus venosus และส่วนของ a wave จะลดลงเมื่อทารกมีอายุครรภ์มากขึ้น **ดั่งภาพที่ 2-20** โดยปกติแล้วในทารกที่มีปัญหาเรื่องการทำงานของหัวใจล้มเหลว จะพบว่าค่า pulsatility index สูงกว่าปกติ ซึ่งแสดงถึงการที่หัวใจไม่สามารถบีบตัวได้เต็มที่และเกิด preload ที่มากกว่าปกติ

การวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในเส้นเลือดดำ umbilical vein นั้น มักทำได้ค่อนข้างง่ายเมื่อเทียบกับเส้นเลือดดำเส้นอื่นๆ โดยอาจวัดที่ตำแหน่งเส้นเลือดดำบริเวณสายสะดือทารก (intraamniotic) หรือ วัดในส่วนที่อยู่ในลำตัวทารก (intrahepatic) ก็ได้ โดยมุมของการวัดไม่ควรเกิน 30 องศา โดยปกติแล้วลักษณะของ waveform ใน umbilical vein จะไม่เป็นคลื่นตามจังหวะการบีบตัวของหัวใจ (pulsation) **ดั่งภาพที่ 2-21** และจากความรู้ดั้งเดิมที่ว่าถ้าตรวจพบ umbilical vein pulsation เป็นสิ่งหนึ่งที่ยกกว่ามีอาการของหัวใจล้มเหลว เนื่องจากแสดงว่ามี central venous pressure ที่สูงจนทำให้มีการเปิดของเส้นเลือด ductus venosus (ซึ่งปกติจะทำหน้าที่คล้ายเป็น spincter) ทำให้ลักษณะ pulsating pattern สามารถส่งต่อมายังเส้นเลือด umbilical vein และเกิดเป็น umbilical vein pulsation ได้⁽⁷³⁻⁷⁷⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทารกที่บวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทั้นสามารถมีลักษณะของ umbilical vein pulsation ได้⁽⁷²⁾ **ดั่งภาพที่ 2-22** แต่เมื่อพิจารณาอย่างถี่ถ้วนแล้ว ไม่พบว่าทารกกลุ่มนี้มีลักษณะของหัวใจล้มเหลวแต่อย่างใด เพราะค่า preload index ซึ่งสะท้อนถึง central venous pressure ต่ำ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าในทารกกลุ่ม high-output hydrops fetalis เช่นโรค

ฮีโมโกลบินบาร์ทั้น การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์แล้วพบ umbilical vein pulsation อาจไม่ได้แสดงถึงการมีหัวใจล้มเหลว แต่เป็นผลจากการที่เส้นเลือด ductus venosus มีการตอบสนองต่อปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการเปิดหรือมีการขยายขนาดของเส้นเลือดที่มีลักษณะคล้าย spincter นี้ และส่งผลให้เกิด pulsation ใน umbilical vein ตามมา ซึ่งแตกต่างจากทารกกลุ่ม low-output hydrops fetalis ที่การพบ umbilical vein pulsation หมายถึงการมี cardiac decompensation⁽⁷²⁾

นอกจากการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งในการบอก preload ของหัวใจทารกแล้ว ยังมีวิธีที่สามารถตรวจการทำงานของหัวใจได้โดยตรงอีกวิธีหนึ่ง คือการวัด ventricular shortening fraction (SF) ซึ่งนับว่าเป็นการวัดความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงในการบีบตัวเพื่อให้ได้ cardiac output ที่ต้องการ ซึ่งที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับค่า SF ในทารกที่มีปัญหาบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทั้น (high-output hydrops fetalis) ทั้งหมด 111 ราย เปรียบเทียบกับทารกที่บวมน้ำจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (low-output hydrops fetalis) 21 ราย และทารกปกติจำนวน 606 ราย โดยใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบสาม/สี่มิติในแบบของ cardio-STIC-M (Spatio-temporal image correlation with M-mode display) และนำทารกเหล่านั้นมาวัดค่า ventricular shortening fraction ซึ่งคำนวณได้จากสมการคือ $\text{shortening fraction} = (\text{dimension at end-diastole}) - (\text{dimension at end-systole}) / \text{dimension at end-diastole}$ ⁽⁷⁸⁾



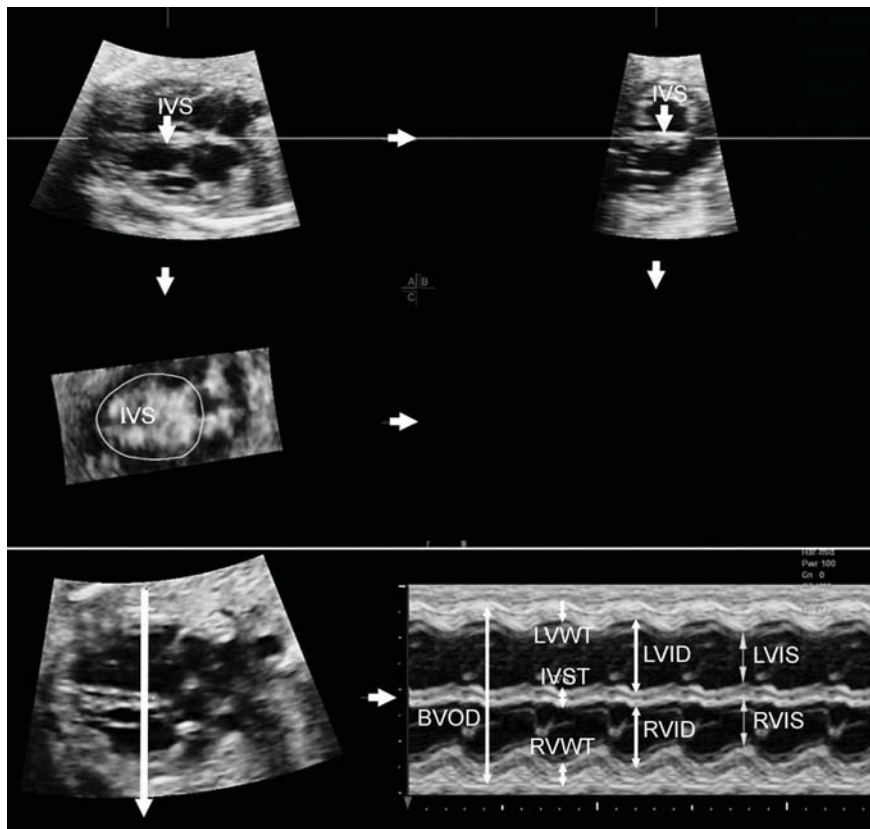
ภาพที่ 2-22 แสดงลักษณะ umbilical vein pulsation ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทั้น ที่มา: Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Venous Doppler studies in low-output and high-output hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 2010 Nov;203(5):488-6.



สำหรับส่วนของวิธีการตรวจหัวใจทารกเพื่อให้ได้ค่า SF โดยใช้โหมด cardio-STIC-M นั้น อาจทำได้ยากในวงกว้างและไม่สามารถทราบผลได้ทันที เนื่องจากต้องใช้เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่สามารถตรวจในแบบสาม/สี่มิติ ในแบบโหมดของ STIC ได้ และใช้การวิเคราะห์ในภายหลังจากภาพที่ได้บันทึกไว้ (offline) แต่โดยหลักการวัดจะเป็นการเก็บและสแกนภาพของหัวใจทารกไว้ก่อน โดยพยายามเก็บภาพของ 4-chamber view ที่ interventricular septum ขนานกับแนวราบ โดยสแกนภาพในขณะที่ทารกอยู่นิ่ง ไม่มีการดิ้นมากนัก และไม่มี fetal breathing รวมถึงสตรีตั้งครรภ์เองควรต้องอยู่นิ่งด้วย ซึ่งถ้าหน้าท้องมีการเคลื่อนไหวมาก อาจจำเป็นต้องให้สตรีตั้งครรภ์กลั้นหายใจในระหว่างที่กำลัง

สแกนและเก็บภาพ STIC จากนั้นจึงนำภาพที่ได้วิเคราะห์จากการปรับภาพใน volume data set โดยหลักการคือหมุนปรับภาพทั้งสามแกน (x, y, z) โดยให้แนวของ interventricular septum ขนานกับแนวราบ (ตั้งฉากกับลำของแนวคลื่นเสียงความถี่สูง) แล้วจึงทำการวัดและคำนวณค่า SF **ดังภาพที่ 2-23**

ผลที่ได้จากการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกับการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำที่ใดก็ได้แล้วคือพบว่าค่า SF ในทารกที่บวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไม่ได้ต่ำกว่าปกติ บ่งชี้ว่าการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจทารกในกรณีโรคฮีโมโกลบินบาร์ทยังเป็นปกติดี ไม่ได้มีลักษณะของหัวใจล้มเหลวแต่อย่างใด ดังนั้นสาเหตุของอาการบวมน้ำที่แท้จริงไม่ได้เกิดจากหัวใจล้มเหลว



ภาพที่ 2-23 แสดงการวัดค่า ventricular shortening fraction (IVS คือ interventricular septum, BVOD คือ biventricular outer dimension, LVWT คือ left ventricular wall thickness, IVST คือ interventricular septum thickness, RVWT คือ right ventricular wall thickness, LVID คือ left ventricular inner dimension, RVID คือ right ventricular inner dimension, LVIS คือ left ventricular inner diameter at end-systole และ RVIS คือ right ventricular inner diameter at end-systole)
ที่มา : 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.

แต่เกิดจาก hypervolemia ร่วมกับพยาธิสภาพอื่นๆที่ทำให้มี fluid ชั่งอยู่ตามช่องว่างต่างๆของร่างกายดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อีกทั้งลักษณะของหัวใจโตในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเกิดเพราะความพยายามในการปรับตัวของทารกเพื่อเพิ่ม cardiac output เท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากทารกที่บวมมาจากการพองตัวของหัวใจที่พบว่ามีความ SF ที่ลดลง แสดงให้เห็นถึงรอยโรคเกิดจากหัวใจเองโดยตรง อย่างไรก็ตามสำหรับทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เมื่อโรคดำเนินไปเป็นระยะเวลานานและการปรับตัวของหัวใจทารกถึงขีดจำกัด สามารถส่งผลให้ทารกเกิดหัวใจล้มเหลวขึ้นอย่างแท้จริงในระยะท้ายๆของโรคได้⁽⁷⁸⁾

การควบคุมป้องกันและ การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

การควบคุมและป้องกันไม่ให้เกิดโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ทของทารกในครรภ์นั้นเป็นสิ่งที่ทำได้และควรดำเนินการอย่างเป็นระบบตั้งแต่ในระยะฝากครรภ์หรือแม้แต่ระยะก่อนที่คู่สมรสจะตัดสินใจตั้งครรภ์ก็ตาม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตั้งครรภ์ที่สูญเสียและอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสตรีตั้งครรภ์เอง และสิ่งนี้นับเป็นปัญหาที่มีความสำคัญเป็นอันดับต้นๆของประเทศไทย เนื่องจากเป็นภูมิประเทศที่มีความชุกชุมของพาหะโรคธาลัสซีเมียเป็นอย่างมากดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งจากความรู้พื้นฐานที่ว่าโรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive : AR) และทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (hemoglobin Bart's disease หรือ homozygous alpha-thalassemia 1) เกิดจากผู้ที่พาหะ (carrier หรือ trait) ชนิด alpha-thalassemia 1 มาแต่งงานกัน และเกิดการถ่ายทอดยีนด้อยนี้ไปยังลูก ซึ่งจากหลักการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AR นั้น โอกาสที่ลูกจะเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4 และอัตราการเกิดโรคนี้อาจจะเท่ากันทุกครั้งเมื่อมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น ดังนั้นโดยหลักการเบื้องต้นของทางสูติศาสตร์คือการคัดกรองคู่สมรสที่พาหะชนิดดังกล่าว และค้นหาว่าผู้ใดที่เป็นคู่เสี่ยงและสมควรได้รับการแนะนำให้ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ เพื่อเป็นหนึ่งในกลุ่มยุทธศาสตร์ของการควบคุมและป้องกันโรคต่อไป

วิธีการคัดกรองหาผู้เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา 1

1. Retrospective screening

หมายถึงการคัดกรองจากประวัติในอดีตที่ผ่านมา เช่น ในกรณีที่การตั้งครรภ์ครั้งที่แล้วพบว่าทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท แสดงให้เห็นว่าทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา 1

2. Prospective screening

หมายถึงการคัดกรองในผู้ที่ไม่เคยตรวจมาก่อนว่าตนเองเป็นพาหะหรือไม่ เนื่องจากปกติแล้วคนที่พาหะจะไม่มีอาการใดๆ แข็งแรงดีและไม่ซีด ดังนั้นการตรวจเลือดพื้นฐานทั่วไป เช่น complete blood count (CBC) หรือแม้แต่การตรวจ hemoglobin typing ก็ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นพาหะชนิดอัลฟา 1 หรือไม่ ดังนั้นจึงต้องใช้การตรวจเลือดแบบพิเศษเท่านั้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรองและวินิจฉัยพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา 1 ^(2:10-13:79-81)

การตรวจคัดกรอง (screening test)

สามารถตรวจได้ 2 ถึง 3 วิธีคือ

1. Erythrocyte osmotic fragility test (OFT)

เป็นการตรวจโดยใช้หลักการเกี่ยวกับการแตกของเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็น hypotonic solution ซึ่งถ้าเป็นเม็ดเลือดแดงของคนปกติจะมีการแตกตัวอย่างรวดเร็ว แต่เม็ดเลือดแดงของคนที่เป็นพาหะธาลัสซีเมียจะแตกตัวช้ากว่า เนื่องจากด้วยคุณสมบัติบางอย่างทำให้เม็ดเลือดแดงสามารถให้สารละลายต่างๆผ่าน cell membrane ได้มากกว่าปกติ^(82:83) ซึ่งวิธีการตรวจคือให้ใส่ pack red cell 10 ไมโครลิตร ลงในสารละลาย 0.45% glycerine saline solution 10 มิลลิลิตร และวัดร้อยละของการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงด้วยเครื่อง spectrophotometer ที่เวลา 2 นาที ถ้าเม็ดเลือดแดงแตกตัวมากกว่าร้อยละ



ละ 60 ถือว่าปกติ (OFT negative) แต่ถ้าเม็ดเลือดแดงแตกตัวน้อยกว่าร้อยละ 60 แปลผลว่า OFT positive ซึ่งเกิดได้ทั้งสาเหตุจากการเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่นขาดธาตุเหล็ก ก็ได้ ซึ่งถือว่าผลการตรวจคัดกรองเป็นบวก และควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันต่อไป ซึ่งการตรวจโดยวิธีนี้มีความไวในการคัดกรองผู้ที่เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา 1 และ/หรือชนิดเบต้า ได้สูงถึงร้อยละ 97.6⁽⁸¹⁾

ในกรณีที่ไม่มีเครื่อง spectrophotometer สามารถทำ OFT ได้เช่นกัน โดยเรียกว่า simple OFT หรือ Thal screen โดยผสมเลือดกับสารละลาย 0.45% glycerine เหมือนปกติ แต่ตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาทีแล้วจึงอ่านผล โดยถ้าเม็ดเลือดแดงมีการแตกตัว จะละลายไปกับสารละลายดังกล่าว ดังนั้นจะเห็นว่าสารละลายใส (clear) ถือว่า OFT negative (ปกติ) แต่ถ้าเป็นพาหะของโรคจะเห็นเม็ดเลือดแดงตกตะกอนที่ก้นหลอดหรือเห็นว่าสารละลายขุ่น (turbid) ถือว่า OFT positive ซึ่งการตรวจโดยวิธีนี้พบว่ามีควมไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 73 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 35 และค่าทำนายผลลบร้อยละ 100 ตามลำดับ⁽¹¹⁾ ซึ่งนับว่าเป็นการทดสอบที่มีความน่าเชื่อถือ ทำได้ง่าย สามารถประยุกต์ใช้ได้ ในวงกว้างแม้ไม่มีเครื่อง spectrophotometer ก็ตาม

2. Mean corpuscular volume (MCV) หรือ Mean corpuscular hemoglobin (MCH)

จากหลักการที่เม็ดเลือดแดงของคนที่เป็นพาหะโรคธาลัสซีเมียจะมีขนาดเล็กกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ (microcytic red blood cell) ทำให้เมื่อทำการวัดขนาดเม็ดเลือดแดงด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated hematology analyser) จะพบค่าเฉลี่ยของปริมาตรเม็ดเลือดแดงคนปกติอยู่ที่ประมาณ 80-100 femtoliters (fl) แต่สำหรับผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟา-1 และ/หรือเบต้า จะมีค่า MCV ที่ต่ำกว่า 80 fl^(84;85) ซึ่งการตรวจหาค่า MCV นี้ทำได้ค่อนข้างสะดวกมากในทางปฏิบัติเนื่องจากเครื่องมือที่ใช้เป็นอุปกรณ์เดียวกันกับที่ใช้ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count : CBC) ซึ่งมีอยู่ในทุกโรงพยาบาลอยู่แล้ว และจากการศึกษาพบว่า ความไวของการใช้ค่า MCV ในการคัดกรองหาพาหะชนิดอัลฟา-1 สูงถึงร้อยละ 92.9⁽¹⁰⁾

นอกจากการใช้ค่า MCV แล้ว อาจใช้ค่า MCH ได้เช่นกัน ซึ่งเป็นการวัดปริมาณของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง และวิธีตรวจใช้เป็นเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติเช่นเดียวกับการตรวจหาค่า MCV ซึ่งคนปกติจะมีค่า MCH มากกว่า 27 pg แต่ผู้ที่เป็นพาหะจะมีค่า MCH น้อยกว่านี้⁽⁸⁶⁾ แต่จากการศึกษาล่าสุดของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่าค่าที่เหมาะสมที่สุดของ MCH น่าจะเป็น 26.5 pg ซึ่งสามารถให้ความไวในการคัดกรองพาหะชนิดสายอัลฟา-1 ได้ร้อยละ 95.2⁽⁷⁹⁾

ในทางปฏิบัติ การคัดกรองหาพาหะชนิดอัลฟา-1 นั้น ไม่ค่อยได้ใช้ค่า MCH อย่างแพร่หลายนัก แต่นิยมใช้ OFT หรือ MCV มากกว่า ซึ่งระหว่างทั้งสองวิธีนี้ ทางโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบว่าวิธีใดดีกว่ากัน ซึ่งพบว่าทั้งสองวิธีมีความไวและความจำเพาะที่ใกล้เคียงกัน คือ ความไวร้อยละ 95 และ ร้อยละ 93 สำหรับ OFT และ MCV ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 86 และ ร้อยละ 93.4 สำหรับ OFT และ MCV เช่นกัน⁽⁸⁰⁾ ดังนั้นแท้จริงแล้วจะใช้ OFT หรือ MCV ในการตรวจคัดกรองหาพาหะก็ได้ แต่ถ้าเป็นวิธี MCV จะมีผลบวกลวงน้อยกว่า และทำให้ลดจำนวนผู้ที่ต้องตรวจยืนยันโดยไม่จำเป็นลงได้

การตรวจยืนยันพาหะธาลัสซีเมีย (diagnostic test)

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าแม่สตรีตั้งครรภ์หรือคู่สมรส จะมีค่า MCV หรือ OFT ผิดปกติ แต่ไม่ได้แปลว่าเกิดจากการเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียเสมอไป เพราะกรณีใดๆก็ตามที่ทำให้เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytic red blood cell) เช่น การขาดธาตุเหล็ก สามารถทำให้ค่า OFT และ MCV ผิดปกติได้เช่นกัน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการตรวจยืนยันว่าเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียจริงหรือไม่ ซึ่งสำหรับพาหะของโรคที่เป็นชนิดสายอัลฟา-1 นั้น มีวิธีตรวจยืนยันได้เพียงวิธีเดียวเท่านั้น คือการวิเคราะห์ในระดับยีน (DNA analysis) โดยการใช้เทคนิคของ polymerase chain reaction (PCR) ในการค้นหาการขาดหายไปของยีนที่สร้างอัลฟาโกลบิน (deletion of alpha globin gene) ซึ่งแท้จริงแล้ว gene deletion ที่ส่งผลให้เกิดเป็นพาหะของ alpha thalassemia-1 นั้น มีหลายชนิด แต่ที่พบบ่อยที่สุดใน

ประเทศไทยคือพบมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ที่เป็นพาหะทั้งหมด คือชนิด Southeast Asia deletion (--^{SEA}) ส่วนที่พบรองลงมาคือ Thai deletion (--^{THAI}) ซึ่งสำหรับแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ นั้น จะตรวจเฉพาะ SEA deletion เท่านั้น เนื่องจากการตรวจ PCR นี้มีค่าใช้จ่ายพอสมควร แต่สำหรับในบางแห่งอาจตรวจทั้ง SEA และ THAI deletion

กล่าวโดยสรุปคือขั้นตอนในการค้นหาว่าคู่สมรสเป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ทของทารกหรือไม่นั้น เริ่มด้วยการตรวจคัดกรองด้วยวิธี MCV หรือ OFT ถ้าผลปกติไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจต่อเนื่องจากโอกาสที่จะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟ่า-1 ถือว่าน้อยมาก แต่ถ้าผลการตรวจคัดกรองผิดปกติ ควรได้รับการตรวจยืนยันด้วยการวิเคราะห์ในระดับ DNA ด้วยการทำ PCR เพื่อหา alpha globin gene deletion ต่อไป

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis : PND)

เมื่อตรวจพบว่าทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียชนิดอัลฟ่า 1 แล้ว มีความจำเป็นที่จะต้องติดตามหรือทำการวินิจฉัยให้ได้ตั้งแต่ก่อนคลอดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตั้งครรภ์ที่สูญเสียและอาจเป็นอันตรายต่อสตรีตั้งครรภ์เองได้อย่างที่กล่าวมาแล้ว ซึ่งโอกาสที่ทารกในครรภ์เป็นโรคนั้นมีร้อยละ 25 ตามหลักการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ซึ่งแนวทางเพื่อให้ได้การวินิจฉัยก่อนคลอดมีได้หลายวิธีดังนี้

1. การตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะ

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น จะมีลักษณะที่ตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูงมากมาย ซึ่งจากความรู้ที่มีนี้ทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจติดตามทารกในครรภ์ที่เกิดจากคู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงได้ โดยเฉพาะในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์ไม่ต้องการเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเช่น การแท้งที่เกิดจากการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดด้วยหัตถการชนิด

รูกำลัง ซึ่งปกติแล้วถ้าใช้มาร์คเกอร์หลายประการร่วมกันในการตรวจติดตามทารก จะทำให้หลีกเลี่ยงการวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น การเจาะเลือดสายสะดือ ในกรณีที่ไม่จำเป็นลงได้อย่างมาก

สำหรับแนวทางในการตรวจติดตามนี้ยังไม่ได้มีผู้ใดระบุไว้ชัดเจน แต่สามารถทำการตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก จากนั้นอาจตรวจติดตามเป็นระยะทุก 4 สัปดาห์ หรืออาจเป็น 2 สัปดาห์ในกรณีที่สงสัยว่าอาจมีความผิดปกติหรือเริ่มมีสัญญาณของทารกบวมน้ำ ในกรณีที่การตรวจติดตามเป็นปกติทุกประการอาจตรวจจนทารกอายุครรภ์ประมาณ 36 สัปดาห์ แล้วจึงวางใจได้ว่าทารกไม่เกิดอาการบวมน้ำอย่างแน่นอนเนื่องจากพบว่ามีทารกบางรายที่อาการบวมน้ำเริ่มเกิดขึ้นในช่วงหลัง เช่น ไตรมาสที่สาม แต่สำหรับกรณีที่ตรวจพบลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงบางอย่างที่แสดงถึงโรคฮีโมโกลบินบาร์ท แม้ว่าทารกอาจยังไม่มีอาการบวมน้ำที่ชัดเจน เช่น ตรวจพบว่าขนาดของหัวใจโตมากกว่าปกติ รกหนา น้ำคร่ำเพิ่มขึ้น ควรได้มีการแนะนำให้สตรีตั้งครรภ์รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อให้ทราบอย่างแน่ชัดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ ซึ่งมีหลักการคือเป็นการนำเลือดของทารกมาตรวจหาชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินเพื่อใช้ในการวินิจฉัย หรืออาจใช้เป็นการนำเซลล์ของทารกที่มีอยู่ในชั้นเนื้อรกหรือในน้ำคร่ำมาตรวจในระดับดีเอ็นเอเพื่อหาว่ามียีนที่ผิดปกติและก่อให้เกิดโรคธาลัสซีเมียหรือไม่ ซึ่งสามารถทำได้ทั้งหมด 3 วิธี (แต่ในทางปฏิบัติของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่จะใช้เพียง 2 วิธีหลักๆ คือ การเจาะเลือดสายสะดือทารกและการตัดชิ้นเนื้อรก) และในแต่ละวิธีมีรายละเอียดและช่วงอายุครรภ์ที่แตกต่างกันไปดังจะได้กล่าวต่อไป อย่างไรก็ตามข้อเสียของการตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงนี้ คือ ไม่สามารถให้คำตอบหรือให้ความสบายใจแก่สตรีตั้งครรภ์ได้อย่างรวดเร็วว่าทารกในครรภ์จะไม่ใช่โรค เพราะอาจมีทารกบางรายที่อาการแสดงปรากฏในขณะที่อายุครรภ์ค่อนข้างมากแล้ว ทำให้วินิจฉัยได้ค่อนข้างช้า และส่งผลให้การตัดสินใจที่จะยุติการตั้งครรภ์ในกรณีที่ทารกเป็นโรคล่าช้า ซึ่งโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งทางร่างกายและจิตใจของสตรีตั้งครรภ์ย่อมมากกว่าการยุติการตั้งครรภ์ในขณะที่อายุครรภ์ไม่มากนัก นอกจากนี้ประเด็นสำคัญคือถ้าสตรีตั้งครรภ์เลือกวิธีการตรวจติดตามนี้ แพทย์ผู้ดูแลควรมีความรู้และความชำนาญ



ในการตรวจหรือค้นหามาร์คเกอร์ต่างๆของทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เพื่อความถูกต้องแม่นยำในการติดตามดังกล่าวด้วย

2. การเจาะเลือดสายสะดือทารก (Cordocentesis หรือ Fetal blood sampling)

เป็นวิธีการวินิจฉัยก่อนคลอดโดยนำเลือดจากสายสะดือทารกประมาณ 0.5 ซีซีมาตรวจชนิดของฮีโมโกลบิน ซึ่งโดยทั่วไปแล้วยังเป็นวิธีที่ใช้เป็นส่วนใหญ่ในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยง เนื่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีนี้ทำได้ง่าย ไม่ยุ่งยาก ได้ผลรวดเร็ว และแม่นยำ โดยเฉพาะกรณีที่ต้องการทราบผลเร่งด่วน เพราะเป็นการตรวจจากเลือดสายสะดือทารกโดยตรง และนำไปเข้าเครื่องตรวจหาชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินของทารก (hemoglobin typing) อย่างไร

ก็ตามโดยขั้นตอนการทำถือว่าค่อนข้างยากซึ่งต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์พอสมควร นอกจากนี้โดยทฤษฎีแล้วมีโอกาสแท้งจากการเจาะสูงกว่าวิธีอื่น คือประมาณร้อยละ 1.4⁽⁸⁷⁾ โดยทั่วไปแล้วการเจาะเลือดสายสะดือทารกจะทำในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 18-22 สัปดาห์ หลังจากได้มีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อยืนยันอายุครรภ์และหาความพิการแต่กำเนิดที่อาจพบได้แล้ว จึงหาตำแหน่งสายสะดือที่เหมาะสม ปกติแล้วในตำรามักจะแนะนำว่าควรเจาะที่ตำแหน่งสายสะดือที่เกาะที่รก (placental cord insertion) แต่จากประสบการณ์ของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คิดว่าตำแหน่งที่เหมาะสมที่สุดต่อการเจาะคือตำแหน่งที่สามารถเข้าถึงได้ง่าย โดยไม่ต้องคำนึงว่าเป็นส่วนของสายสะดือที่เกาะที่รกหรือเป็นสายสะดือที่อยู่อย่างอิสระ (free loop) ก่อนทำการเจาะจะมีการฉีดยาชาบริเวณหน้าท้องมารดาในตำแหน่งที่เจาะ

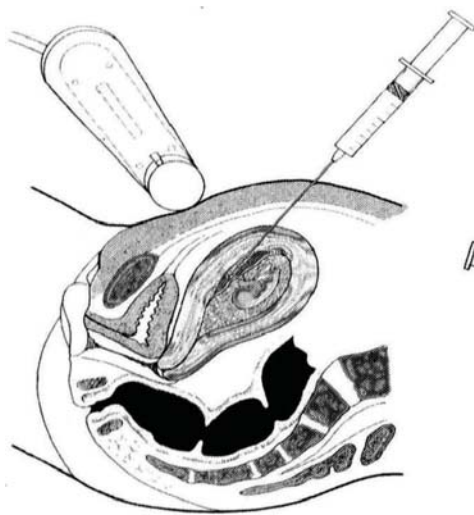


ภาพที่ 2-24 แสดงการเจาะเลือดสายสะดือทารก (cordocentesis) ที่มา: ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล. การวินิจฉัยก่อนคลอดของโรคธาลัสซีเมีย : การเจาะเลือดสายสะดือ. ใน: ธีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, editors. การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด. เชียงใหม่: หอก. กู๊ดพริ้นท์พริ้นติ้ง; 2554. p. 93.

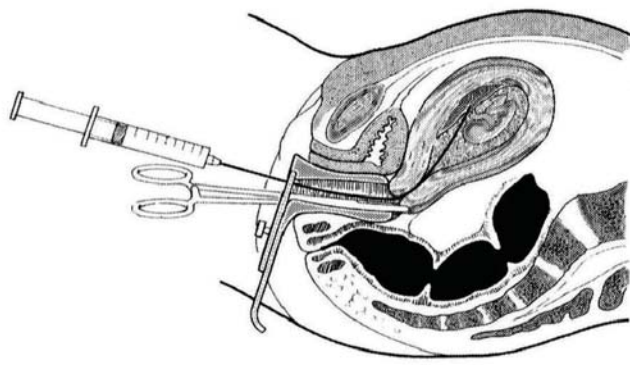
จากนั้นจึงใช้เข็มเจาะน้ำไขสันหลัง (spinal needle) เจาะลงไปในสายสะดือ โดยพยายามหลีกเลี่ยงการเจาะในเส้นเลือดแดง (umbilical arteries) เนื่องจากอาจทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือด (vasospasm) และทำให้มีการเต้นของหัวใจทารกที่ช้าลงได้ เมื่อเข็มผ่านเข้าไปในส่วนของเส้นเลือดดำของสายสะดือแล้ว (umbilical vein) จึงทำการดูดเลือดทารกประมาณ 0.5 ซีซี **ดั่งภาพที่ 2-24** หลังทำการเจาะเลือดสายสะดือ ให้สตรีตั้งครรภ์นอนพักสังเกตอาการประมาณ 20 นาที ถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆจึงให้กลับบ้านได้ และนัดมาฟังผลในอีก 2 สัปดาห์ถัดมา สำหรับภาวะแทรกซ้อนของการเจาะเลือดสายสะดือทารกนอกเหนือไปจากการแท้งได้แก่ การมีเลือดออกที่ตำแหน่งของสายสะดือที่โดนเจาะหรือกลายเป็นก้อนเลือดที่บริเวณดังกล่าว (cord hematoma), feto-maternal hemorrhage, หรือการที่มีหัวใจทารกเต้นช้า (fetal bradycardia) อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวนี้มักเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวและสามารถหายไปเองได้โดยไม่ต้องทำการรักษาใดๆ

3. การตัดชิ้นเนื้อรก (Chorionic Villous Sampling, CVS)

สามารถทำได้ในช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ จึงมักเป็นวิธีที่เลือกใช้ในการวินิจฉัยตั้งครรถ์มารับการฝากครรภ์ค่อนข้างเร็วตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก ซึ่งขั้นตอนการทำ CVS สามารถทำได้ทั้งเจาะผ่านทางหน้าท้องมารดา หรือ ใช้เครื่องมือเข้าไปคืบบางส่วนของเนื้อรกผ่านทางช่องคลอดและปากมดลูก **ดั่งภาพที่ 2-25** แต่สำหรับที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ส่วนมากมักทำผ่านทางหน้าท้องมารดาโดยเริ่มจากหาตำแหน่งที่เหมาะสมสำหรับการเจาะ ฉดยชาบริเวณนั้น จากนั้นใช้เข็มชนิดที่ใช้เจาะน้ำไขสันหลัง เจาะผ่านหน้าท้องมารดาไปยังตำแหน่งรก โดยไม่ให้เจาะผ่านถุงน้ำคร่ำและไม่โดนตัวทารกในครรภ์ ต่อกระบอกฉดยชาซึ่งมีน้ำเกลืออยู่ภายในเล็กน้อย ประมาณ 1-2 ซีซี เข้ากับเข็ม ดึงกระบอกฉดยชาให้เกิดเป็นแรงดันสุญญากาศภายใน จากนั้นจึงทำการขยับเข็มขึ้นลง 2-3 ครั้งเพื่อให้เนื้อเยื่อของรกส่วนที่จะนำมาตรวจหลุดออกจากรกโดยรอบ แล้วจึงดึงเข็มและกระบอกฉดยชาออกพร้อมกัน โดยยังรักษาให้เกิดแรงดัน



Transabdominal CVS



Transcervical CVS

ภาพที่ 2-25 แสดงการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางหน้าท้องมารดา (transabdominal CVS) และการตัดชิ้นเนื้อรกผ่านทางปากมดลูก (transcervical CVS) ที่มา: ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล. การวินิจฉัยก่อนคลอดของโรคธาลัสซีเมีย : การตัดชิ้นเนื้อรก. ใน: อีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, editors. การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด. เชียงใหม่: หอก. กู๊ดพริ้นท์พริ้นติง; 2554. p. 70.



สัญญาณภายในตลอดเวลา จะพบว่าได้ขึ้นส่วนของเนื้อรกติดมาในกระบอกฉีดยาด้วย เมื่อได้ขึ้นส่วนของเนื้อรกแล้ว จะทำการคัดแยกส่วนของเลือดแม่ที่อาจปะปนกับส่วนของเนื้อรกออก แล้วส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อทำการเพาะเลี้ยงเซลล์และตรวจจำนวนโครโมโซมต่อไป ซึ่งใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์

การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดโดยวิธีนี้ มีโอกาสเสี่ยงของการแท้งที่อาจเกิดจากการเจาะประมาณร้อยละ 1 และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น การรั่วของน้ำคร่ำ หรือ การติดเชื้อจากการเจาะ ประมาณร้อยละ 0.5⁽⁸⁷⁾ และไม่ว่าจะทำโดยการเจาะผ่านทางหน้าท้องมารดา หรือใช้เครื่องมือผ่านทางช่องคลอด อัตราการแท้งจากการเจาะไม่แตกต่างกัน ในอดีตเชื่อว่าการตรวจโดยวิธี CVS อาจทำให้เกิด ความพิการของทารกในครรภ์ โดยมีการขาดหายไปของแขนขา (limb reduction defect) แต่จากหลักฐานทางการแพทย์ในภายหลังพบว่าถ้าทำ CVS หลังจากอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ไปแล้วจะไม่พบปัญหานี้แต่อย่างใด อย่างไรก็ตามอาจมีบางภาวะที่ถือว่าไม่เหมาะสมกับการทำ CVS (relative contraindication) เช่น สตรีตั้งครรภ์มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด, มีการอักเสบติดเชื้อที่อวัยวะสืบพันธุ์ที่ยังรักษาไม่หาย, ตำแหน่งของมดลูกที่คว่ำไปทางด้านหน้าหรือด้านหลังอย่างมาก หรือทารกในครรภ์อยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสม และทำให้ไม่สามารถเข้าถึงบริเวณรกได้อย่างปลอดภัย เป็นต้น ข้อดีของการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีนี้คือสามารถทำได้ตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก และทราบผลได้เลยในอีกประมาณ 2-3 สัปดาห์ ซึ่งถ้าผลพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงและสตรีตั้งครรภ์ตัดสินใจที่จะยุติการตั้งครรภ์ ก็สามารถทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มากนัก ซึ่งทำให้ภาวะแทรกซ้อนโดยรวมน้อยกว่า และผลกระทบทางด้านจิตใจต่อสตรีตั้งครรภ์มีน้อยกว่า

4. การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis)

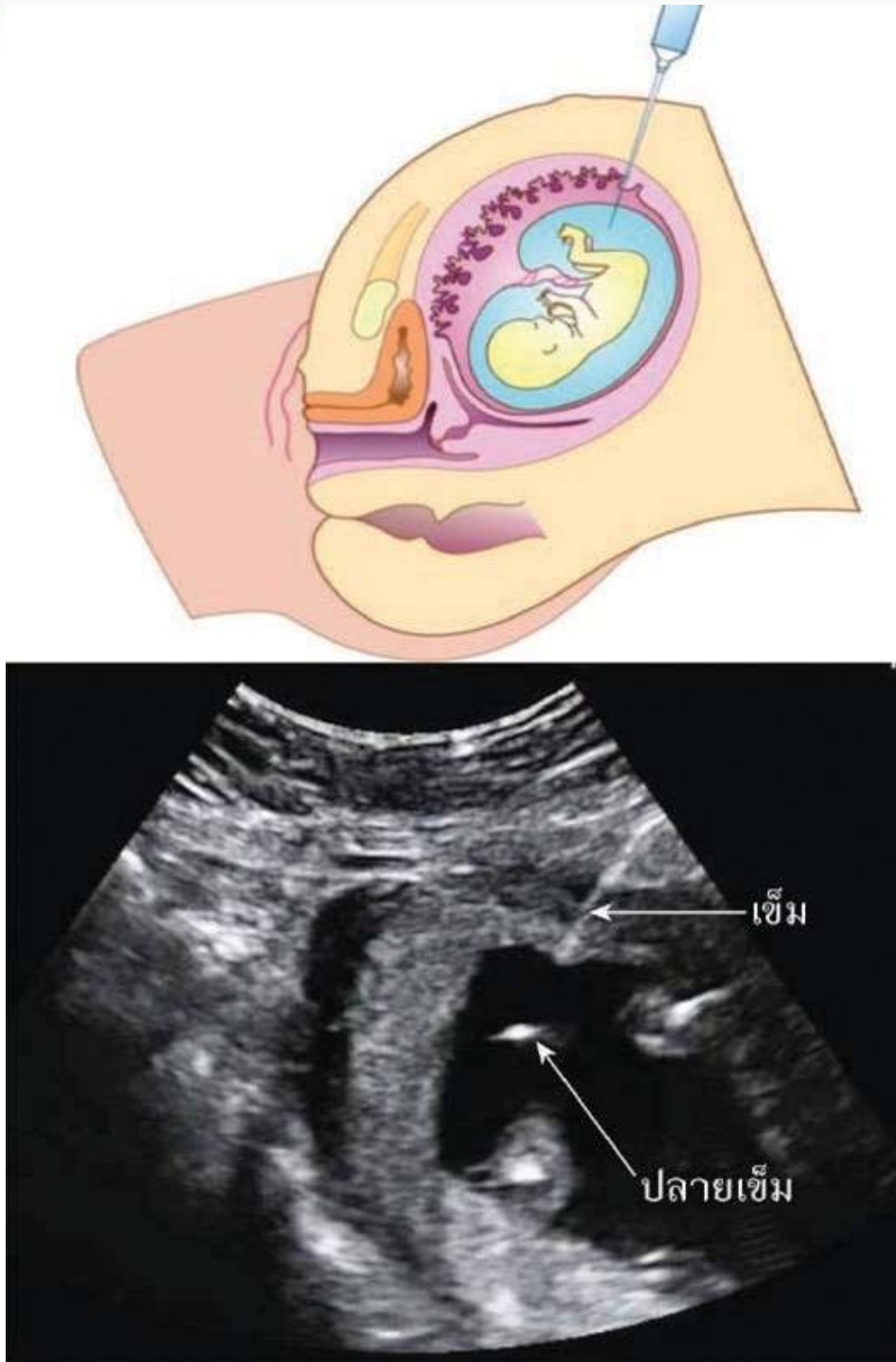
เป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถใช้ได้ในการตรวจหาโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์ แม้ว่าจะไม่เป็นที่นิยมนักในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เพราะอาจมีปัญหาเรื่องการปนเปื้อนของเซลล์มารดาและทำให้ผลคลาดเคลื่อนได้ ซึ่งปกติแล้วจะกระทำในช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ และอย่างช้าที่สุดไม่ควรเกิน 20 สัปดาห์ โดยหลักการจะคล้ายกับการตรวจด้วยวิธีตัดชิ้นเนื้อรก เพราะเป็นการตรวจในระดับดีเอ็นเอ ซึ่งวิธีการทำจะ

เริ่มจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัดสัดส่วนของทารก และค้นหาความพิการแต่กำเนิดที่อาจพบได้ จากนั้นจึงเลือกตำแหน่งของการเจาะน้ำคร่ำให้เป็นบริเวณที่เป็นน้ำคร่ำล้วนๆโดยไม่มีส่วนของทารกมาขัดขวาง และถ้าสามารถหลีกเลี่ยงได้ พยายามเลือกตำแหน่งการแทงเข็มไม่ให้ผ่านรก จากนั้นจึงทำการเจาะโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ โดยใช้เข็มชนิดเดียวกับที่ใช้เจาะน้ำไขสันหลัง (Spinal needle) เบอร์ 20-22G เจาะผ่านทางหน้าท้องมารดาโดยมองเห็นแนวเข็มที่เจาะอยู่ตลอดเวลาผ่านการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ขั้นแรกให้ดูดน้ำคร่ำทั้งหมด 2 ซีซี เพื่อลดการปนเปื้อนกับเซลล์ของมารดา จากนั้นจึงดูดน้ำคร่ำออกมาเป็นจำนวน 8 ซีซี ทั้งหมด 2 กระบอกฉีดยาเพื่อส่งตรวจ โดยรวมปริมาณน้ำคร่ำทั้งหมดที่ส่งตรวจเป็น 16 ซีซี **ดังภาพที่ 2-26** หลังการเจาะให้สตรีตั้งครรภ์นอนพักประมาณ 20 นาทีและถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆจึงให้กลับบ้าน และควรงดการทำงานหนักหรือยกของหนักรวมทั้งงดการมีเพศสัมพันธ์ประมาณ 7 วัน

การเจาะน้ำคร่ำในช่วง 16-18 สัปดาห์มีภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ และต้องชี้แจงให้สตรีตั้งครรภ์รับทราบไว้ล่วงหน้า ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือโอกาสการแท้งจากการเจาะซึ่งความเสี่ยงที่ทราบกันมาคือร้อยละ 0.5 แต่จากการศึกษาล่าสุด พบว่าแท้จริงแล้วโอกาสแท้งจากการเจาะน้ำคร่ำน่าจะน้อยกว่านั้น คือประมาณร้อยละ 0.06 เท่านั้น ดังนั้นคำแนะนำขององค์กรทางสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยาของอเมริกา ได้สรุปว่าโอกาสแท้งจากการเจาะน้ำคร่ำในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ประมาณ 1 ใน 300 ถึง 1 ใน 500 นอกจากนี้การเจาะน้ำคร่ำยังอาจมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆเกิดขึ้นได้ เช่น มีเลือดออกทางช่องคลอดได้เล็กน้อยเป็นช่วงสั้นๆ และอาจมีน้ำคร่ำรั่วได้ แต่โอกาสเกิดประมาณร้อยละ 1-2 ส่วนการเกิดการติดเชื้อในโพรงมดลูกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.1⁽⁸⁷⁾

กล่าวโดยสรุปคือ ถ้าผลการตรวจคัดกรองจัดว่าเป็นคู่เสี่ยง และสตรีตั้งครรภ์ไม่ต้องการตรวจโดยใช้หัตถการชนิดรุกรานเพราะกังวลเรื่องความเสี่ยงต่อการแท้ง อาจเลือกเป็นการตรวจติดตามโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง และถ้าพบความผิดปกติจึงแนะนำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด เพื่อให้ทราบแน่ชัดว่าทารกในครรภ์เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงหรือไม่ หรือสตรีตั้งครรภ์อาจเลือกที่จะทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดไปเลยก็ได้





ภาพที่ 2-26 แสดงการเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ที่มา: ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติ-ยะกุล. การวินิจฉัยก่อนคลอดของโรคธาลัสซีเมีย : การเจาะดูดน้ำคร่ำ. ใน: อีระ ทองสง, ชเนนทร์ วนาภิรักษ์, สุพัตรา ศิริโชติยะกุล, editors. การควบคุมโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีก่อนคลอด. เชียงใหม่: หอก. กุ๊ตพริ้นท์พริ้นติง; 2554. p. 82.



โดยจะเลือกวิธีการใดระหว่างการเจาะเลือดสายสะดือ ทารก การตัดชิ้นเนื้อรก หรือการเจาะน้ำคร่ำ ควรดูปัจจัยแวดล้อมประกอบ เช่น อายุครรภ์ในขณะนั้น และความพร้อมของห้องปฏิบัติการ หรือความชำนาญของผู้ตรวจ เป็นต้น

พยากรณ์โรคและแนวทางการรักษา

พยากรณ์โรค แนวทางการรักษา (prognosis and intrauterine treatment): เนื่องจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เป็นความผิดปกติในระดับยีนซึ่งเป็นมาแต่กำเนิด และแม้ว่าจะมีรายงานการศึกษาที่พยายามรักษาโรคฮีโมโกลบินบาร์ทให้หายขาด เช่นการปลูกถ่ายไขกระดูก ดังเช่นการรักษาในโรคเลือดร้ายแรงชนิดอื่นๆ แต่โดยรวมถือว่าผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจและไม่สามารถปฏิบัติเป็นกิจวัตรได้ ยังคงเป็นเพียงการศึกษาวิจัยเท่านั้น และไม่เคยมีการปฏิบัติมาก่อนในประเทศไทย ดังนั้นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบันถือว่าโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เป็นโรคที่ไม่มีทางรักษา พยากรณ์โรคไม่ดี จัดเป็น lethal anomaly เนื่องจากทารกส่วนใหญ่มักเสียชีวิตในครรภ์ หรือตายคลอดในที่สุด ดังนั้นเมื่อตรวจพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมักให้ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ทุกราย

แนวทางและหลักการของการรักษาทารกโรคฮีโมโกลบินบาร์ท

เนื่องจากวิธีการรักษาโรคธาลัสซีเมียให้หายขาดนั้นมีเพียงวิธีเดียวคือการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งโดยปกติจะทำในช่วงวัยเด็ก อย่างไรก็ตามการรักษาโดยวิธีนี้ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรวมถึงการเสียชีวิตจากการรักษาได้ค่อนข้างสูง เนื่องจากต้องมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน จึงทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือด และยังมีปัญหาเรื่องของการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านไขกระดูกปกติที่ได้ทำการปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย ดังนั้นจึงมีผู้พยายามหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนและอุปสรรคต่างๆ เหล่านี้ด้วยความพยายามทำการปลูกถ่ายไขกระดูกให้ทารกตั้งแต่ขณะที่อยู่ในครรภ์ ด้วยความหวังว่าทารกในครรภ์มีข้อได้เปรียบหลายอย่างเมื่อเทียบกับช่วงหลังคลอด จึงน่าจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าโดยมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า และการรักษาตั้งแต่ในขณะที่ยังไม่เกิดอาการของโรคอาจทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงาน

ได้ดีกว่าในกรณีการรักษาเมื่อตัวโรคได้มีการดำเนินไปแล้ว

อย่างไรก็ตามในกรณีที่ทารกเป็นฮีโมโกลบินบาร์ท ทารกจะมีการซีดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ มีอาการบวมน้ำ และหัวใจล้มเหลว ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทารกส่วนใหญ่ไม่สามารถรอดชีวิตได้จนถึงอายุครรภ์ครบกำหนดและทำให้เสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ดังนั้น จึงได้มีผู้พยายามทำการรักษาภาวะซีดของทารกเพื่อประคับประคองอาการเช่นกัน ด้วยวิธีการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์เป็นระยะ จนกระทั่งอายุครรภ์ครบกำหนดแล้วจึงให้คลอดเพื่อทำการรักษา เช่น การปลูกถ่ายไขกระดูกในช่วงหลังคลอด ต่อไป

นอกจากนี้ยังมีผู้ทำการศึกษาวิธีการรักษาในระดับของยีน เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียถือว่าเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีนในร่างกายผู้ป่วย ดังนั้นถ้าสามารถแก้ไขที่สาเหตุของการเกิดโรคได้จริงๆ โดยทำการเปลี่ยนแปลงที่ระดับยีนให้กลับมาทำงานเป็นปกติ น่าจะทำให้โรคนี้หายขาดได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าววิธีการเปลี่ยนแปลงยีนนี้ยังเป็นเรื่องที่ซับซ้อนและใหม่มาก ในปัจจุบันจึงยังเป็นเพียงการทดลองในสัตว์ เช่นหนู เท่านั้น และยังไม่ได้มีการศึกษาในมนุษย์แต่อย่างใด

1. การรักษาด้วยวิธีให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (Intrauterine blood transfusion)

เนื่องจากทารกที่มีปัญหาโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท จะแสดงอาการของโรคตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ซึ่งเกิดจากทารกไม่สามารถสร้างอัลฟาโกลบิน (alpha globin chain) ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของฮีโมโกลบินเอฟ (hemoglobin F) ที่เป็นฮีโมโกลบินหลักของทารกในครรภ์ได้ จึงทำให้ทารกเกิดอาการซีด ตับม้ามโต และมีภาวะบวมน้ำ ถ้าไม่ได้รับการรักษาในที่สุดแล้วทารกจะเสียชีวิตทุกรายตั้งแต่ในครรภ์หรือภายในเวลาไม่นานหลังคลอด ซึ่งจากสาเหตุนี้ได้มีผู้พยายามทำการประคับประคองไม่ให้ทารกเสียชีวิตจากภาวะซีด โดยการให้เลือดแก่ทารกเป็นระยะ ๆ ตั้งแต่ขณะอยู่ในครรภ์ เพื่อให้ทารกยังมีชีวิตอยู่จนคลอดและให้การรักษากายหลังคลอดอีกขั้นหนึ่งต่อไป

โดยทั่วไปแล้วขั้นตอนการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์นั้นมีวิธีการโดยสังเขปดังนี้⁽⁸⁷⁾

1. เตรียมเลือดที่ต้องการให้แก่ทารกในครรภ์ให้พร้อม โดยมักให้เป็น *leukocyte-poor packed red cell, group O, Rh negative, CMV (cytomegalovirus) negative, irradiated* และควรมีความเข้มข้นที่มากพอควร เพื่อที่ลดปริมาตรเลือดที่ต้องให้แก่ทารกในครรภ์ ซึ่งโดยส่วนใหญ่เลือดที่นำมาให้ทารกควรมี *Hematocrit* ประมาณร้อยละ 80
2. เป้าหมายของ *Hematocrit* ที่ต้องการอาจอยู่ที่ประมาณร้อยละ 40-50 ในการพิจารณาที่ยังไม่มีอาการบวมน้ำเกิดขึ้น แต่ทั้งนี้อาจพิจารณาร่วมกับอายุครรภ์ของทารกว่าเป็นเท่าใด แล้วตั้งเป้าหมายของ *Hematocrit* หรือ ระดับ *Hemoglobin* ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติของอายุครรภ์นั้นๆก็ได้ ซึ่งการคำนวณปริมาณเลือดที่ต้องการเติมให้ทารกในครรภ์ ขึ้นอยู่กับน้ำหนักของทารกและระดับ *Hematocrit* ที่ต้องการ ซึ่งมีการคำนวณได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น เมื่อนำค่า 0.02 มาคูณกับน้ำหนักตัวของทารก จะได้ปริมาณที่จำเป็นต้องเติมให้ทารกเพื่อที่จะทำให้ระดับ *Hematocrit* เพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 10 เป็นต้น
3. ในทารกที่มีภาวะซีดอย่างรุนแรงนั้น ในครั้งแรกของการให้เลือดอาจให้ปริมาณน้อยกว่าที่ต้องการเล็กน้อย เนื่องจากการให้เลือดในปริมาณมากในครั้งเดียว ถือเป็นการเพิ่มปริมาตรเลือดโดยรวมของร่างกายทารก และอาจส่งผลให้หัวใจทารกทำงานหนักเกินไปจนเกิดหัวใจล้มเหลวได้ ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำว่าอาจทำการให้เลือดในปริมาณไม่มากนักก่อนในครั้งแรก จากนั้นจึงให้เลือดอีกครั้งในประมาณ 2 วันต่อมา และอาจมีการให้เลือดเป็นระยะ ๆ ทุก 2-4 สัปดาห์
4. สำหรับเทคนิคการให้นั้น โดยทั่วไปอาจพิจารณาให้เลือดทารกผ่านทาง *intraperitoneal* ได้ แต่ในกรณีที่ทารกเริ่มมีอาการบวมน้ำแล้ว การให้เลือดผ่านทางเส้นเลือดโดยตรง (*intravascular*) เช่น เส้นเลือดสายสะดือ หรือ เส้นเลือดส่วน *portal vein* ในบริเวณตับของทารก จะมีประสิทธิภาพมากกว่า ซึ่งในทางปฏิบัติของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกของ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ การให้เลือดทารกในครรภ์จะทำผ่านเส้นเลือดสายสะดือโดยเลือกตำแหน่งที่เข็มสามารถเข้าถึงสายสะดือได้ง่ายที่สุด (ไม่จำเป็นต้องเป็นตำแหน่ง *placental cord insertion*) และใช้เข็ม *spinal needle* ในการ

ให้เลือดทารกแก่ทารก ซึ่งเทคนิคโดยรวมจะคล้ายกับหัตถการเจาะเลือดสายสะดือ (*cordocentesis*) ที่ปฏิบัติโดยทั่วไป

จนถึงปัจจุบันมีผู้พยายามให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ที่มีปัญหาโรคธาลัสซีเมียรุนแรงชนิดสายอัลฟาประมาณ 20 ราย⁽⁸⁸⁾ ซึ่งโดยรวมแล้วพบว่าทำให้เลือดแก่ทารกตั้งแต่อายุในครรภ์จะให้ผลลัพธ์ในเบื้องต้นที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับเริ่มให้เลือดแก่ทารกเมื่อหลังคลอดแล้ว จึงเปรียบเสมือนว่าการรักษาตั้งแต่อายุในครรภ์จะช่วยลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตของทารกได้ อย่างไรก็ตามทารกในกลุ่มนี้ยังคงเป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่ต้องได้รับเลือดเป็นระยะๆพร้อมทั้งได้รับยาขับเหล็กเช่นกัน ดังนั้นจึงมีผู้ค้นหาคำการรักษาเพิ่มเติมคือใช้วิธีการให้เลือดทารกเป็นระยะๆตั้งแต่อายุในครรภ์เป็นการประคับประคองให้ทารกมีชีวิตรอด หลังจากนั้นในช่วงหลังคลอดจึงได้ทำการรักษาให้หายขาดด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งจนถึงปัจจุบันได้มีรายงานทารกที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเช่นนี้อยู่บ้างประปราย⁽⁸⁹⁾

2. การรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดให้แก่ทารกในครรภ์ (*intrauterine hematopoietic stem cell transplantation*)

Stem cells หรือเซลล์ต้นกำเนิด คือเซลล์ตัวอ่อนที่มีความสามารถพิเศษในการปรับเปลี่ยนตนเองให้กลายเป็นเซลล์ชนิดใดก็ได้ ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมและปัจจัยต่างๆรวมถึงชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดนั้นๆ ซึ่งถ้ากล่าวโดยรวมสามารถแบ่งเซลล์ต้นกำเนิดออกเป็น 3 ลักษณะตามความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ได้แก่

1. *Totipotent stem cells* คือเซลล์ดั้งเดิมของเซลล์ทั้งหมด ซึ่งมีความสามารถที่จะเปลี่ยนแปลงหรือเจริญแบ่งตัวไปเป็นเซลล์ชนิดใดก็ได้ในร่างกาย ตัวอย่างเช่น เซลล์ของตัวอ่อนในระยะแรกที่เกิดขึ้นหลังจากมีการปฏิสนธิ ที่เรียกว่าตัวอ่อนระยะ *Morula* ซึ่งเซลล์ในระยะนี้ถือเป็น *Totipotent stem cell* เนื่องจากมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงหรือเจริญไปเป็นอวัยวะทุกอย่างภายในร่างกายมนุษย์ได้ทั้งหมด
2. *Pluripotent stem cells* คือเซลล์ในส่วน *inner cell mass* ของตัวอ่อนมนุษย์ที่ผ่านการพัฒนามา



แล้วระยะหนึ่งจนถึงระยะ blastocyst ซึ่งเซลล์ในระยะนี้จะพัฒนาไปเป็นอวัยวะต่างๆของร่างกายได้หลายประเภท แต่ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตนเองถือว่าน้อยกว่า totipotent stem cells

3. Unipotent stem cells คือเซลล์ต้นกำเนิดที่มีหน้าที่จำเพาะของอวัยวะแต่ละระบบในร่างกาย และเจริญเติบโตเพื่อเป็นเซลล์ของระบบนั้นๆโดยเฉพาะ เช่น เซลล์ต้นกำเนิดของระบบประสาท ที่จะเจริญเป็น neuron cells, เซลล์ต้นกำเนิดของหัวใจ และเซลล์ต้นกำเนิดของระบบเลือด (hematopoietic stem cells) ที่จะเจริญต่อไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดต่างๆในร่างกาย เป็นต้น

สำหรับหลักการและเหตุผลในการรักษาด้วยวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกให้ทารกในครรภ์นั้น พอจะกล่าวได้โดยสังเขปคือ⁽⁹⁰⁾ เนื่องจากธรรมชาติของทารกในครรภ์นั้นจัดเป็นระบบที่เอื้อต่อการปลูกถ่ายเซลล์ได้ค่อนข้างดี ด้วยปัจจัยแวดล้อมหลายประการ กล่าวคือ ชีวิตในครรภ์เป็นช่วงที่เซลล์ต้นกำเนิดในร่างกายทารกมีการเพิ่มจำนวนและเดินทางไปตามอวัยวะต่างๆในร่างกาย เพื่ออยู่ในที่นั้นๆและแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งในแต่ละ compartment ของร่างกายทารกนั้นมีความสามารถในการปรับตัวให้เกิดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมแก่เซลล์ต้นกำเนิดที่จะเกิดการแบ่งตัวและพัฒนาตนเอง (proliferation & differentiation) ได้อย่างมีประสิทธิภาพอยู่แล้ว นอกจากนี้ในช่วงอายุครรภ์ก่อน 13-14 สัปดาห์ ทารกในครรภ์มีขนาดร่างกายที่เล็กมาก น้ำหนักโดยรวมไม่เกิน 50 กรัม ดังนั้นถ้ามีความจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในระยะนี้ แม้จะให้ได้เพียงปริมาณเล็กน้อย แต่ถือว่าเป็นขนาดที่มากเมื่อเทียบกับขนาดตัวของทารก (dose per kilogram) และที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ ระบบภูมิคุ้มกันทารกในช่วงอายุครรภ์น้อยๆจะยังทำงานได้ไม่สมบูรณ์มากนัก ดังนั้นแม้จะมีการปลูกถ่ายเซลล์ซึ่งเปรียบเสมือนเป็นเซลล์แปลกปลอมของร่างกายเข้าไป ก็มักจะไม่มีปฏิกิริยาต่อต้านที่รุนแรง เพราะร่างกายทารกเข้าใจว่าเซลล์ที่ปลูกถ่ายเข้าไปนั้นเป็นเซลล์ของร่างกายตัวเอง (recognized as “self”) และทำให้ลดความจำเป็นในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอีกด้วย ซึ่งในทางทฤษฎีนั้น โรคที่สามารถทำการรักษาให้หายขาดได้ด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกในช่วงหลังคลอดควรจะสามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่ช่วงที่เป็นทารกในครรภ์ได้ทุกราย แต่ความเป็นจริงแล้วมีความซับซ้อนมากกว่านั้น

เนื่องจากลักษณะทางชีวภาพของโรคแต่ละชนิดแตกต่างกัน ทำให้การรักษาจะได้ผลดีในโรคบางประเภทเท่านั้น

โดยสรุปแล้วข้อได้เปรียบของการรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกให้ทารกในครรภ์ ได้แก่⁽⁹¹⁾

- กลไกการเกิด engraftment (การที่ทารกยอมรับเซลล์ที่ปลูกถ่ายให้ไปว่าเป็นเซลล์ของตนเอง) มาจากการแข่งขันกันระหว่างเซลล์ทารกเองและเซลล์ที่ปลูกถ่าย ในส่วนของร่างกายที่เป็นที่รองรับเซลล์ต้นกำเนิดอยู่แล้วโดยธรรมชาติ ซึ่งตามช่วงเวลาของอายุครรภ์และการพัฒนาการของระบบโลหิตวิทยาของทารกในครรภ์ พบว่ามีช่วงที่อาจเรียกว่าเป็น window of opportunity ซึ่งเป็นช่วงประมาณปลายไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เนื่องจากเป็นช่วงที่การสร้างเม็ดเลือดจากส่วน yolk sac ของทารกได้หมดหน้าที่ลง และการเริ่มสร้างเม็ดเลือดจากไขกระดูกทารกยังไม่เริ่มต้นขึ้น ดังนั้นถ้าทารกได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดไปในช่วงเวลานี้ จึงมีความเป็นไปได้ที่ไขกระดูกของทารกอาจมีที่ว่างเพียงพอสำหรับเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้รับเข้าไปได้
- ข้อได้เปรียบทางระบบภูมิคุ้มกันของทารกในครรภ์ ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าถ้าทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในช่วงเวลาที่เหมาะสม เช่น ในช่วงก่อนที่ต่อมไทมัสจะทำหน้าที่อย่างสมบูรณ์ จะทำให้ทารกไม่เกิดการต่อต้านเซลล์แปลกปลอมที่ได้รับการปลูกถ่าย และทำให้ร่างกายทารกเข้าใจว่าเซลล์แปลกปลอมที่ได้รับนั้นเป็นเซลล์ปกติของร่างกายตนเอง
- การรักษาตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ในช่วงก่อนที่จะเกิดอาการของโรค น่าจะเป็นประโยชน์เนื่องจากอวัยวะต่างๆของทารกยังมีความแข็งแรงและยังไม่ถูกทำลายจากตัวโรค จึงน่าจะช่วยลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิต รวมถึงทำให้คุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้นได้
- จากรายงานทางการแพทย์ในปัจจุบันพบว่าทารกในครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่อยู่ในครรภ์ รวมแล้วประมาณ 16 ราย⁽⁹⁰⁾ ซึ่งในจำนวนนี้มีทารก 2 รายที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดสายอัลฟา โดยทารกคนหนึ่งได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากไขกระดูกของบิดา และจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าการปลูกถ่ายให้ผลสำเร็จ แต่สำหรับทางคลินิกทารกยังคงเป็นผู้ป่วยที่ต้องการได้รับเลือดอย่างต่อเนื่องเหมือน

ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียรุนแรง ส่วนทารกอีกรายนั้น ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์จากตับของทารกในครรภ์ (fetal liver) แต่ไม่พบว่าการปลูกถ่ายประสบความสำเร็จแต่อย่างใด ดังนั้นแม้ในทางทฤษฎีแล้ว การรักษาโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ควรจะ ได้ผลดี แต่ในความเป็นจริงไม่เป็นเช่นนั้นเสมอไป เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีนี้มักได้ผลลัพธ์ดีในกรณี ที่ทารกเป็นโรคกลุ่ม immunodeficiency หรือ ภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด เช่น Severe combined immunodeficiency disease (SCID) มากกว่า เนื่อง ด้วยสภาพแวดล้อมของร่างกายทารกที่เปิดโอกาส ในการยอมรับ donor cells ได้ง่ายเมื่อเทียบกับทารก ที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

- จากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น ในการรักษาทารกในครรภ์ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินบาร์ท ด้วยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกอาจไม่เป็นผลสำเร็จ เสมอไป จึงควรมีข้อพิจารณาและทราบถึงลักษณะทางชีวภาพของทารกกลุ่มนี้เป็นพิเศษ ดังต่อไปนี้⁽⁹¹⁾

- โดยปกติแล้วการสร้างฮีโมโกลบินที่ประกอบด้วยอัลฟาโกลบิน (alpha-globin hemoglobin) เช่น hemoglobin F ซึ่งเป็นฮีโมโกลบินหลักของทารกในครรภ์ จะเริ่มเมื่ออายุครรภ์ 8 สัปดาห์ ดังนั้นในทารกที่เป็นโรคกลุ่มนี้สามารถแสดงอาการซีดได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ เช่น ประมาณ 10 สัปดาห์อาจพบลักษณะรกที่หนา กว่าปกติ (placentomegaly) และมีรายงานว่า พบทารกเกิดอาการบวมน้ำ (hydrops fetalis) ได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์

- ในช่วงดังกล่าว ผลจากตัวโรคทำให้การสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) ซึ่งเกิดขึ้นที่ตับของทารกทำได้ไม่สมบูรณ์ และจะเกิดการสร้างเม็ดเลือดทดแทนในตำแหน่งอื่นๆของร่างกาย (extramedullary hematopoiesis) และมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ของระบบการสร้างเม็ดเลือดร่วมด้วย (hypercellular hematopoiesis environment) ซึ่งการเกิดเหตุการณ์ทั้งหมดนี้อาจส่งผลให้สภาพแวดล้อมโดยรวมของระบบโลหิตของทารกไม่เหมาะสมหรือทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ใหม่ๆจาก donor เข้าไปในร่างกายทำได้ยาก

- แม้การปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่อยู่ในครรภ์อาจ

ให้ผลลัพธ์ไม่ดีนัก แต่การรักษาด้วยวิธีนี้มาก่อน ตั้งแต่ทารกยังอยู่ในครรภ์ น่าจะทำให้การปลูกถ่ายไขกระดูกอีกครั้งสำหรับทารกในคนดังกล่าว ในช่วงหลังคลอด โดยใช้ donor cells จากคนเดิม ประสบความสำเร็จมากขึ้น

3. การรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนแปลงยีนของทารก (fetal gene therapy)

การรักษาด้วยวิธีนี้มีหลักการคือ โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีน เช่น deletion หรือ mutation ดังนั้นจึงมีผู้คิดค้นวิธีการรักษาที่สาเหตุของโรคโดยตรงคือเปลี่ยนแปลงยีนที่ผิดปกติให้กลับมาเป็นยีนปกติอีกครั้ง โดยใช้สิ่งที่เรียกว่า vector ซึ่งอาจเป็น virus ในการบรรจุยีนปกติ แล้วจึงฉีด vector นี้เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยเป็นโรค เพื่อให้ยีนปกติดังกล่าวเข้าไปแทนที่ยีนที่ผิดปกติของผู้ป่วย เช่นมีผู้ทำการทดลองในหนูที่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรง ทั้งชนิดเบต้า และ อัลฟา โดยใช้ lentivirus vector ที่มี beta-globin และ alpha-globin gene แต่ผลที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก⁽⁹²⁾ อย่างไรก็ตามวิธีการรักษาดังกล่าวเป็นเรื่องที่ซับซ้อนเป็นอย่างมาก ยังไม่เคยมีการปฏิบัติในมนุษย์มาก่อน เพราะทุกวันนี้เป็นเพียงข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลองเท่านั้น มีหลายสิ่งที่ยังหาคำตอบไม่ได้ และต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เช่น ระยะเวลาที่เหมาะสม, วิธีที่ปลอดภัยที่สุดในการทำ, เซลล์เป้าหมายที่สมควรได้รับ vector เข้าไป, ทำอย่างไรเซลล์และยีนที่มอบให้ผู้ป่วยจะไม่ทำอันตรายแก่ผู้ป่วยในภายหลัง เช่น แบ่งตัวจนกลายเป็น leukemia เป็นต้น รวมถึงความเหมาะสมทางด้านจริยธรรมของการรักษาด้วยวิธีนี้อีกด้วย

การให้คำปรึกษาแนะนำ

การให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสกรณีพบว่าทารกในครรภ์บวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท (counseling): ในกรณีเช่นนี้ถือว่าเป็นเรื่องที่ค่อนข้างมีผลกระทบต่อนิสัยตั้งครรภ์ สามี และอาจส่งผลกระทบต่อครอบครัวของทั้งสองฝ่ายด้วย ดังนั้นถือเป็นประเด็นที่กระทบกระเทือนจิตใจเป็นอย่างมาก ผู้ให้คำปรึกษาต้องมีความพร้อมทั้งในด้านข้อมูลและการช่วยเหลือประคับประคองจิตใจของผู้รับคำปรึกษา ซึ่งโดย



ทั่วไปแล้วตามระบบของทางหน่วยเวชศาสตร์มารดา และทารกของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ หากผลการวินิจฉัยก่อนคลอดพบว่าทารกในครรภ์เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จะมีการโทรศัพท์ติดต่อสตรีตั้งครรภ์ เพื่อตามให้มาพบแพทย์ก่อนเวลานัด แต่จะยังไม่มีการแจ้งผลการตรวจทางโทรศัพท์ ทำให้ในความเป็นจริง สตรีตั้งครรภ์จะมีความวิตกกังวลอยู่แล้วในระดับหนึ่ง เนื่องจากพอคาดเดาได้คร่าวๆว่าผลการวินิจฉัยก่อนคลอดมีความผิดปกติบางอย่าง จึงต้องรีบมาพบแพทย์ก่อนเวลา หรือในบางกรณีที่มีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบมาร์คเกอร์บางอย่างที่บ่งชี้ว่าทารกน่าจะเป็นโรค จะทำการแจ้งสตรีตั้งครรภ์และสามี เพื่อรับการเจาะเลือดสายสะดือและขอผลตัวนภายในวันเดียวกัน เพื่อให้ทราบโดยเร็วที่สุดว่าทารกเป็นโรคหรือไม่ สตรีตั้งครรภ์จึงได้รับการบอกเล่าในระดับหนึ่งแล้วว่าทารกมีโอกาสสูงที่จะเป็นโรค

เมื่อจะเริ่มให้การปรึกษาและแจ้งผล ควรหาสถานที่ที่ค่อนข้างมีความเป็นส่วนตัว เพื่อทำการแจ้งผลทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสพร้อมกัน และเมื่อประเมินว่าทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสมีความพร้อมแล้ว จึงให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจไปตามข้อเท็จจริง จากนั้นควรเว้นระยะซักครูเพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ตั้งสติหรือในบางกรณีอาจพบว่าผู้รับคำปรึกษาร้องไห้หรือมีความโศกเศร้าเสียใจค่อนข้างมาก ผู้ให้คำปรึกษาอาจทั้งช่วงเวลาสักพักหรืออาจให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสอยู่กันตามลำพังซักระยะ จนกว่าจะพร้อมสำหรับการรับฟังข้อมูลและทางเลือกในการตัดสินใจต่อไป โดยในทางปฏิบัติคำถามที่จะตามมาเสมอในกรณีทารกในครรภ์เป็นโรคคือสาเหตุที่เกิดเป็นความผิดปกติของพ่อหรือแม่ใช่หรือไม่ ซึ่งในกรณีนี้ผู้ให้คำปรึกษาต้องให้ข้อมูลและคำยืนยันแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสไปว่าไม่ใช่ความผิดปกติของฝ่ายใดทั้งสิ้น แต่เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติ และไม่มีผู้ใดสามารถป้องกันได้ เนื่องจากผู้รับคำปรึกษาจำนวนมากจะโทษตัวเองและเกิดความรู้สึกซึมเศร้าตามมา ซึ่งผู้ให้คำปรึกษาต้องพยายามไม่ให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสรู้สึกผิดเช่นนี้

นอกจากการให้คำแนะนำในช่วงนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาเข้าใจถึงผลการตรวจแล้ว ยังต้องการให้ผู้รับคำปรึกษาทราบทางเลือกที่มีในกรณีทารกในครรภ์เป็นโรค และเน้นประเด็นที่ความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในลูกยังคงอยู่ทุกครั้งที่

ตั้งครรภ์ (ยกเว้นเปลี่ยนคู่สมรส) ซึ่งแม้ว่าการตรวจคัดกรองหาพาหะไม่มีความจำเป็นต้องทำซ้ำ แต่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีความจำเป็นต้องทำทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์

โดยสรุปแล้วข้อมูลที่ควรให้และขั้นตอนในการให้คำปรึกษาแนะนำพอสังเขป ได้แก่

1. อธิบายผลการตรวจ : ควรให้ข้อมูลอย่างละเอียดว่าทารกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดใด (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) เนื่องจากโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์แท้จริงแล้วมีหลายชนิด เช่น โรคฮีโมโกลบินบาร์ท โรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า หรือ เบต้า/อี เป็นต้น
2. อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดของโรค ซึ่งในกรณีที่ทารกเป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น พยากรณ์โรคจะแย่ที่สุดเมื่อเทียบกับโรคธาลัสซีเมียรุนแรงของทารกในครรภ์ชนิดอื่น ทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้และในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษา
3. อธิบายเกี่ยวกับทางเลือกต่างๆในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรค : สำหรับโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ทางที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือยุติการตั้งครรภ์ ซึ่งวิธีการยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้โดยการให้ยากระตุ้นให้ปากมดลูกเปิดและมีการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกทำให้ทารกคลอดออกมา โดยขบวนการแล้วถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ หลังคลอดแล้วจะให้พักในโรงพยาบาลประมาณ 1 วัน แล้วจึงสามารถกลับบ้านได้ ซึ่งในบางกรณีถ้าทราบผลการวินิจฉัยก่อนคลอด ค่อนข้างเร็วตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ยังไม่เกิน 12 สัปดาห์ การยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้ง่ายยิ่งขึ้น เช่น ใช้วิธีการดูดมดลูก การทำ manual vacuum aspiration (MVA) หรือ ใช้ยาเป็นแบบผู้ป่วยนอก โดยอาจไม่ต้องนอนโรงพยาบาล หลังจากยุติการตั้งครรภ์แล้ว ในช่วงนัดดูอาการหลังการแท้งแพทย์ผู้ดูแลควรใส่ใจในประเด็นทางด้านจิตใจของสตรีตั้งครรภ์และครอบครัวด้วย เพราะอาจมีอาการซึมเศร้าเกิดขึ้นได้
4. ให้การประคับประคองทางด้านจิตใจ เพราะการยุติการตั้งครรภ์เป็นสิ่งที่กระทบกระเทือนทางจิตใจทั้งสตรีตั้งครรภ์และครอบครัว และสตรีตั้งครรภ์บางรายอาจคิดโทษตนเองว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้ลูกต้องเกิดโรคเช่นนี้ และอาจไม่กล้าที่จะตั้งครรภ์อีกต่อไป ดังนั้นประเด็นเรื่องการประคับประคองจิตใจมี

ความสำคัญเป็นอย่างมาก ซึ่งในฐานะผู้ให้คำปรึกษา ต้องให้กำลังใจ และมีความเห็นอกเห็นใจแก่สตรีตั้งครรภ์และครอบครัว เพื่อให้ผ่านพ้นภาวะในช่วงนี้ไปได้

ประเด็นพิเศษอื่น ๆ

ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease)

โรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease) เป็นโรคธาลัสซีเมียที่เกิดจากความผิดปกติของสายอัลฟา-โกลบิน ซึ่งลักษณะทาง genotype ของผู้ที่เป็นโรคนี้คือ (-- / - α) ดังนั้นทารกในครรภ์จะเป็นโรคได้ พ่อและแม่จะต้องมีฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งเป็น alpha thalassemia 1 trait (-- / $\alpha\alpha$) และอีกฝ่ายหนึ่งเป็น alpha thalassemia-2 trait ($\alpha\alpha$ / - α) ซึ่งแนวทางปฏิบัติโดยทั่วไปนั้น ไม่ได้มีการคัดกรองหาพาหะชนิด alpha thalassemia-2 เนื่องจากโรคฮีโมโกลบินเอชจัดเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรง ไม่มีอาการใดๆขณะอยู่ในครรภ์ หรือแม้แต่เด็กหรือผู้ใหญ่ที่เป็นโรคนี้ มักมีอาการซีดระดับปานกลางเท่านั้น หรือบางรายไม่มีอาการใดๆ ดังนั้นสำหรับโรคฮีโมโกลบินเอชจึงไม่มีความจำเป็นต้องให้การวินิจฉัยก่อนคลอดและไม่มีทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์ในกรณีดังกล่าว อย่างไรก็ตามพบว่าแท้จริงแล้วอาการของผู้ที่เป็นโรคฮีโมโกลบินเอชมีได้หลากหลาย และจากหลักฐานการศึกษาที่ผ่านมา รวมทั้งจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เริ่มมีรายงานของทารกบวมน้ำที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินเอชมากขึ้น⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ ดังนั้นในอนาคตอาจต้องมีการพิจารณาในประเด็นดังกล่าว ว่า คัดกรองในการค้นหาและคัดกรองคู่สมรสที่เป็นพาหะชนิด alpha thalassemia 2 ด้วยหรือไม่ อย่างไรก็ตามสำหรับแนวทางในปัจจุบัน กรณีที่สามีหรือภรรยาเป็นพาหะของ alpha thalassemia 1 อยู่แล้ว แต่อีกฝ่ายปกติ และตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีอาการบวมน้ำจากภาวะซีด อาจต้องคำนึงของสาเหตุจากโรคฮีโมโกลบินเอชไว้ด้วย

สรุป

สาเหตุการเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์ที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย และจัดเป็นความพิการแต่กำเนิดชนิดหนึ่งที่ยังไม่มีทางรักษาให้หายขาด และการวินิจฉัยได้ล่าช้าจะส่งผลร้ายแรงต่อสตรีตั้งครรภ์ทั้งในด้านร่างกายและจิตใจได้ รวมถึงเป็นความสูญเสียต่อประเทศชาติในวงกว้างเพราะจัดเป็นการตั้งครรภ์ที่สูญเสียเปล่า ดังนั้นจึงมีความจำเป็นและสำคัญอย่างมากที่บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทยจะมีความรู้เรื่องโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเป็นอย่างดี มีความคุ้นเคยรวมทั้งตระหนักอยู่เสมอเมื่อตรวจพบภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์ว่าเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทหรือไม่ รวมถึงในการดูแลคลินิกฝากครรภ์ต้องเข้าใจเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหาคู่สมรสที่เป็นคู่เสี่ยงต่อการเกิดโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เพื่อเป็นการป้องกันและวินิจฉัยก่อนคลอดให้ได้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ นอกจากนี้ในเรื่องขององค์ความรู้ใหม่ๆในเรื่องเกี่ยวกับโรคฮีโมโกลบินบาร์ทนั้น ควรมีการศึกษาข้อมูลจากกลุ่มประชากรในประเทศไทยเอง เพราะอุบัติการณ์ของโรคนี้ในประเทศแถบตะวันตกพบได้น้อยมาก จึงไม่อาจร่อนการศึกษาที่มีขนาดใหญ่และมีความน่าเชื่อถือมากพอจากประเทศในซีกโลกตะวันตกได้ เนื่องจากความชุกของโรคแตกต่างกันและโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไม่ใช่ปัญหาหลักของประเทศในแถบนั้น ซึ่งถ้าองค์ความรู้ที่มีสามารถพัฒนาและกระจายได้อย่างทั่วถึงและครอบคลุม บุคลากรทุกระดับมีความเข้าใจในเรื่องดังกล่าวนี้ จะสามารถช่วยแก้ปัญหาและทำให้สุขภาพของสตรีตั้งครรภ์ในประเทศไทยดีขึ้นได้อย่างชัดเจน



เอกสารอ้างอิง

- 1) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermisri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal eradication of Hb Bart's hydrops fetalis. *J Reprod Med* 2001 Jan;46(1):18-22.
- 2) Wanapirak C, Tongsong T, Sirivatanapa P, Sanguansermisri T, Sekararathi R, Tuggapichitti A. Prenatal strategies for reducing severe thalassemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Mar;60(3):239-44.
- 3) Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongprasert F, Srisupandit K, Luewan S. Transabdominal chorionic villus sampling: experience at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai* 2008 Jun;91(6):813-7.
- 4) Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Mar;184(4):719-23.
- 5) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. *Obstet Gynecol* 1998 Jul;92(1):64-7.
- 6) Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. *J Clin Ultrasound* 1996 Feb;24(2):73-7.
- 7) Ghosh A, Tang MH, Lam YH, Fung E, Chan V. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Lancet* 1994 Oct 8;344(8928):988-9.
- 8) Ko TM, Tseng LH, Hsu PM, Hwa HL, Lee TY, Chuang SM. Ultrasonographic scanning of placental thickness and the prenatal diagnosis of homozygous alpha-thalassaemia 1 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1995 Jan;15(1):7-10.
- 9) 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.
- 10) Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sanguansermisri T, Dhananjananda P, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular volume testing for screening for alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia traits. *J Obstet Gynaecol Res* 2005 Jun;31(3):198-201.
- 11) Tongprasert F, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Tongsong T. Sensitivity and specificity of simple erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and Beta-thalassemia trait in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(4):217-20.
- 12) Sanguansermisri T, Phumyu N, Chomchuen S, Steger HF. Screening for alpha-thalassemia-1 heterozygotes in expecting couples by the combination of a simple erythrocyte osmotic fragility test and a PCR-based method. *Community Genet* 1999;2(1):26-9.
- 13) Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Sanguansermisri T, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, et al. Prenatal control of severe thalassaemia: Chiang Mai strategy. *Prenat Diagn* 2000 Mar;20(3):229-34.
- 14) ประเวศ วะสี : แผนงานอภิปรัชญาแห่งชาติ, 2544
- 15) บุญเชียร ปานเสถียรกุล. สถานการณ์ปัจจุบัน และกลวิธีในการป้องกัน และควบคุมโรคเลือดในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: นานีการพิมพ์; 2533. p. 1-43.
- 16) Lemmens-Zygulska M, Eigel A, Helbig B, Sanguansermisri T, Horst J, Flatz G. Prevalence of alpha-thalassemias in northern Thailand. *Hum Genet* 1996 Sep;98(3):345-7.
- 17) Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebsakul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M. Hydrops fetalis associated with Bart's hemoglobin in northern Thailand. *J Pediatr* 1968 Jul;73(1):132-8.
- 18) 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.
- 19) Wuttikonsammakit P, Uerpaiojkit B, Tanawattanacharoen S. Causes and consequences of 93 fetuses with cardiomegaly in a tertiary center in Thailand. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Apr;283(4):701-6.
- 20) Paladini D, Calabro R, Palmieri S, D'Andrea T. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and fetal karyotyping. *Obstet Gynecol* 1993 May;81(5 (Pt 1)):679-82.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Respondek M, Respondek A, Huhta JC, Wilczynski J. 2D echocardiographic assessment of the fetal heart size in the 2nd and 3rd trimester of uncomplicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 May 13;44(3):185-8.
- 24) Chaoui R, Bollmann R, Goldner B, Heling KS, Tennstedt C. Fetal cardiomegaly: echocardiographic findings and outcome in 19 cases. *Fetal Diagn Ther* 1994 Mar;9(2):92-104.

- 25) Tongsong T, Boonyanurak P. Placental thickness in the first half of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2004 Jun;32(5):231-4.
- 26) Tongsong T, Tatiyapornkul T. Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2004 May;32(4):186-9.
- 27) Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. *Prenat Diagn* 1999 Nov;19(11):1027-30.
- 28) Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Placental thickness. *J Ultrasound Med* 1985 Sep;4(9):479-82.
- 29) Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr. Sonographic sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Aug 15;152(8):1039-41.
- 30) Jeanty P, Romero R, Hobbins JC. Fetal pericardial fluid: a normal finding of the second half of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Jul 1;149(5):529-32.
- 31) Shenker L, Reed KL, Anderson CF, Kern W. Fetal pericardial effusion. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jun;160(6):1505-7.
- 32) Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988 Mar;71(3 Pt 1):393-8.
- 33) Vintzileos AM, Campbell WA, Storlazzi E, Mirochnick MH, Escoto DT, Nochimson DJ. Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986 Aug;68(2):162-7.
- 34) Brown BS. The ultrasonographic features of nonimmune hydrops fetalis: a study of 30 successive patients. *Can Assoc Radiol J* 1986 Sep;37(3):164-8.
- 35) Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Mar 1;148(5):563-5.
- 36) Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wallenburg HC, Wladimiroff JW. Fetal liver volume measurement by three-dimensional ultrasonography: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998 Aug;12(2):93-6.
- 37) Boito SM, Laudy JA, Struijk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional US assessment of hepatic volume, head circumference, and abdominal circumference in healthy and growth-restricted fetuses. *Radiology* 2002 Jun;223(3):661-5.
- 38) Boito SM, Struijk PC, Ursem NT, Stijnen T, Wladimiroff JW. Assessment of fetal liver volume and umbilical venous volume flow in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *BJOG* 2003 Nov;110(11):1007-13.
- 39) Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, et al. Three-dimensional ultrasound assessment of fetal liver volume in normal pregnancy: a comparison of reproducibility with two-dimensional ultrasound and a search for a volume constant. *Ultrasound Med Biol* 1997;23(3):381-9.
- 40) Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. The assessment of normal fetal liver volume by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003 Aug;29(8):1123-9.
- 41) Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chen CL, Chang FM. Predicting fetal growth restriction with liver volume by three-dimensional ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol* 2006 Jan;32(1):13-7.42) Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. *J Clin Ultrasound* 2011 Feb;39(2):74-7.
- 43) Luewan S, Tongprasert F, Piyamongkol W, Wanapirak C, Tongsong T. Fetal liver length measurement at mid-pregnancy among fetuses at risk as a predictor of hemoglobin Bart's disease. *J Perinatol* 2011 Mar;31(3):157-60.
- 44) Roberts AB, Mitchell JM, Pattison NS. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jul;161(1):42-6.
- 45) Leung WC, Oepkes D, Seaward G, Ryan G. Serial sonographic findings of four fetuses with homozygous alpha-thalassemia-1 from 21 weeks onwards. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Jan;19(1):56-9.
- 46) Srisupundit K, Tongprasert F, Luewan S, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Splenic Circumference at Midpregnancy as a Predictor of Hemoglobin Bart's Disease among Fetuses at Risk. *Gynecol Obstet Invest* 2011 Mar 8.
- 47) Oepkes D, Meerman RH, Vandenbussche FP, van Kamp IL, Kok FG, Kanhai HH. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul;169(1):121-8.
- 48) Bahado-Singh R, Oz U, Mari G, Jones D, Paidas M, Onderoglu L. Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1998 Nov;92(5):828-32.
- 49) 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.
- 50) 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.



- 51) Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Mar;283(3):449-53.
- 52) Warsof SL, Nicolaides KH, Rodeck C. Immune and non-immune hydrops. *Clin Obstet Gynecol* 1986 Sep;29(3):533-42.
- 53) Leung KY, Liao C, Li QM, Ma SY, Tang MH, Lee CP, et al. A new strategy for prenatal diagnosis of homozygous alpha(0)-thalassemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Aug;28(2):173-7.
- 54) Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct;189(4):1002-6.
- 55) 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.
- 56) Imbar T, Lev-Sagie A, Cohen S, Yanai N, Yagel S. Diagnosis, surveillance, and treatment of the anemic fetus using middle cerebral artery peak systolic velocity measurement. *Prenat Diagn* 2006 Jan;26(1):45-51.
- 57) Ahmed B, Ghaffari Z, Ismail RS, Saleh N. Non-invasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Saudi Med J* 2005 Feb;26(2):256-9.
- 58) Zimmerman R, Carpenter RJ, Jr., Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002 Jul;109(7):746-52.
- 59) Bullock R, Martin WL, Coomarasamy A, Kilby MD. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Apr;25(4):331-4.
- 60) Delle CL, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep;18(3):232-6.
- 61) Rimon E, Peltz R, Gamzu R, Yagel S, Feldman B, Chayen B, et al. Management of Kell isoimmunization-evaluation of a Doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Nov;28(6):814-20.
- 62) Cosmi E, Mari G, Delle CL, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Nov;187(5):1290-3.
- 63) Morel O, Chagnaud S, Laperrelle J, Clement D, Malartic C, Akerman G, et al. [Parvovirus B19 in pregnancy: literature review]. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 Nov;35(11):1095-104.
- 64) Escribano D, Galindo A, Arbues J, Puente JM, De la Fuente P. Prenatal management of placental chorioangioma: value of the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(6):489-93.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Pirhonen J, Kovanci E, Copel J, et al. A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jan;180(1 Pt 1):49-54.
- 69) Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanchi E, Hsu CD, Copel J, et al. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May;182(5):1222-6.
- 70) Tongsong T, Piyamongkol W, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Fetal splenic artery peak velocity (SPA-PSV) at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. *Ultraschall Med* 2011 Jan;32 Suppl 1:S41-S45.
- 71) Tongsong T, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S. Splenic artery: peak systolic velocity of normal fetuses. *Arch Gynecol Obstet* 2010 May;281(5):829-32.
- 72) 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.
- 73) Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995 Jan;85(1):122-8.

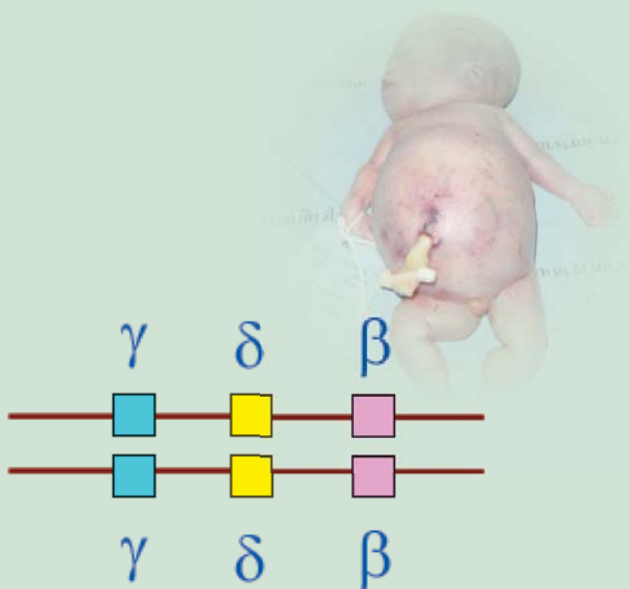
- 74) Johnson P, Maxwell DJ, Tynan MJ, Allan LD. Intracardiac pressures in the human fetus. *Heart* 2000 Jul;84(1):59-63.
- 75) Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990 Feb;81(2):498-505.
- 76) Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994 Mar 1;4(2):109-14.
- 77) Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Jun;7(6):401-10.
- 78) 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.
- 79) Pranpanus S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Tongsong T. Sensitivity and specificity of mean corpuscular hemoglobin (MCH): for screening alpha-thalassemia-1 trait and beta-thalassemia trait. *J Med Assoc Thai* 2009 Jun;92(6):739-43.
- 80) Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Oct;107(1):26-9.
- 81) Sirichotiyakul S, Tantipalakorn C, Sanguansermisri T, Wanapirak C, Tongsong T. Erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassemia-1 and beta-thalassemia trait in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep;86(3):347-50.
- 82) Gunn RB, Silvers DN, Rosse WF. Potassium permeability in -thalassemia minor red blood cells. *J Clin Invest* 1972 May;51(5):1043-50.
- 83) Vettore L, Falezza GC, Cetto GL, De Matteis MC. Cation content and membrane deformability of heterozygous beta-thalassaemic red blood cells. *Br J Haematol* 1974 Jul;27(3):429-37.
- 84) Pearson HA, O'Brien RT, McIntosh S. Screening for thalassemia trait by electronic measurement of mean corpuscular volume. *N Engl J Med* 1973 Feb 15;288(7):351-3.
- 85) England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973 Mar 3;1(7801):449-52.
- 86) Rogers M, Phelan L, Bain B. Screening criteria for beta thalassaemia trait in pregnant women. *J Clin Pathol* 1995 Nov;48(11):1054-6.
- 87) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Prenatal diagnosis and fetal therapy. *Williams Obstetrics*. 23 ed. Mc Graw hill; 2010. p. 287-311.
- 88) Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Aug;1202:180-7.
- 89) Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr* 2009 May;154(5):766-8.
- 90) Tiblad E, Westgren M. Fetal stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 Feb;22(1):189-201.
- 91) Flake AW, Zanjani ED. In utero transplantation for thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998 Jun 30;850:300-11.
- 92) Han XD, Lin C, Chang J, Sadelain M, Kan YW. Fetal gene therapy of alpha-thalassemia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 May 22;104(21):9007-11.
- 93) Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, Lafferty J, Patterson M, Eng B, et al. Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. *Br J Haematol* 2001 Oct;115(1):72-8.
- 94) Li DZ, Liao C, Li J, Xie XM, Huang YN, Wu QC. Hemoglobin H hydrops fetalis syndrome resulting from the association of the -SEA deletion and the alphaQuong Szealpha mutation in a Chinese woman. *Eur J Haematol* 2005 Sep;75(3):259-61.
- 95) Henderson S, Pitman M, McCarthy J, Molyneux A, Old J. Molecular prenatal diagnosis of Hb H hydrops fetalis caused by haemoglobin Adana and the implications to antenatal screening for alpha-thalassaemia. *Prenat Diagn* 2008 Sep;28(9):859-61.



บทที่ 3

ทารกบวมน้ำชนิด High-Output

High-Output Hydrops Fetalis



การไม่เข้ากันของหมู่เลือดมารดาและทารก	75
การวินิจฉัยและแนวทางในการรักษา.....	76
การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์.....	80
การไม่เข้ากันของหมู่เลือดอื่นๆ ระหว่างมารดาและทารกในครรภ์.....	81
การติดเชื้อในครรภ์	81
การติดเชื้อ Parvovirus B 19	81
การติดเชื้อ Cytomegalovirus.....	83
การติดเชื้อ syphilis	85
การติดเชื้อ toxoplasmosis	87
การถ่ายเทเลือดระหว่างทารกครรภ์แฝดที่ไม่สมดุลย์	88
เนื้องอกชนิดต่าง ๆ	93
Sacroccygeal teratoma (SCT)	93
Placental chorioangioma	97
Arteriovenous malformations และ vascular tumors อื่นๆ	97
สรุป	98
เอกสารอ้างอิง	98



สำหรับทารกที่มีปัญหาบวมน้ำจากสาเหตุ high output นั้น นอกจากสาเหตุที่เกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งจัดเป็นสาเหตุหลักที่มีความสำคัญและพบบ่อยที่สุดในประเทศไทยดังที่ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 2 ยังมีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการชืดและนำไปสู่ภาวะบวมน้ำชนิด high output ได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุจาก chronic hemolysis, repetitive fetal maternal hemorrhage, parvovirus B19 infection เป็นต้น เนื่องจากพบว่าแม่ทารกจะแสดงอาการของหัวใจล้มเหลวเกิดขึ้นได้ แต่ความผิดปกติของการทำงานของหัวใจนี้มักไม่ได้เป็นสาเหตุหลักของอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นในทารกช่วงระยะแรก โดยกลไกการเกิดพยาธิสภาพน่าจะอธิบายจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เป็นจากการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ เช่น hypoxia-induced capillary damage, การลดลงของ colloid oncotic pressure และ การเกิด portal hypertension จากการมี extramedullary erythropoiesis เป็นต้น ดังนั้นถ้าตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในทารกกลุ่มนี้ที่มีปัญหาชืดไม่ว่าจะเป็นจากสาเหตุใดก็ตาม จะพบลักษณะของ hyperdynamic circulatory state และมีการเพิ่มขึ้นของ blood flow velocities ทั้งในเส้นเลือดดำ เส้นเลือดแดง และการไหลเวียนเลือดภายในหัวใจเอง รวมถึงพบว่ามีการ portal hypertension เกิดขึ้นในทารกดังกล่าวด้วย ซึ่งคล้ายคลึงกับทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทเช่นกัน⁽¹⁻³⁾ ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ทารกชืดและนำไปสู่ภาวะบวมน้ำ นอกเหนือจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ทแล้ว มีได้หลายประการดังต่อไปนี้

การไม่เข้ากันของหมู่เลือดมารดาและทารก

การไม่เข้ากันของหมู่เลือดมารดาและทารก (Rh isoimmunization, alloimmune hemolytic anemia): ภาวะนี้ถือเป็นสาเหตุหลักของทารกบวมน้ำสำหรับ

ประเทศในโลกตะวันตก โดยเฉพาะจาก D antigen หรือหมู่เลือด Rhesus (Rh) เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของหมู่เลือด Rh negative ในประชากรฝั่งตะวันตกมากกว่าประเทศไทยมาก ทำให้เกิดปัญหาตามมาได้ในกรณีที่ไม่ได้มีการวางแผนหรือมีการป้องกันมาก่อน โดยพยาธิสภาพของโรคนี้เกิดจากการที่สตรีตั้งครรภ์มีหมู่เลือด Rh negative ซึ่งหมายความว่าบนเม็ดเลือดแดงไม่มี D antigen อยู่ ดังนั้นร่างกายหรือระบบภูมิคุ้มกันจึงถือว่า D antigen ดังกล่าวเป็นสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย แต่ทารกในครรภ์มีหมู่เลือด Rh positive ที่มี D antigen อยู่ ทำให้ร่างกายของมารดาสร้าง antibody เพื่อทำลาย D antigen และส่งผลให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงของทารกในครรภ์ จนเกิดภาวะชืดและบวมน้ำตามมาในที่สุด

ระบบการแบ่งหมู่เลือด CDE (Rhesus)

การแบ่งหมู่เลือดตามระบบนี้ จะกล่าวถึง antigens ทั้งหมด 5 ชนิดซึ่งอยู่บนเม็ดเลือดแดง คือ C, c, D, E และ e antigens ซึ่งสำหรับหมู่เลือด Rh ที่รายงานว่าเป็น Rh negative จะหมายถึงบนเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย ไม่มี D antigen อยู่ ดังที่ได้กล่าวไปข้างแล้วข้างต้น ซึ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับหมู่เลือดในระบบ CDE นี้ อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 1 ซึ่งการถ่ายทอดเรื่องของ D และ CE antigens จะถ่ายทอดไปด้วยกัน และอุบัติการณ์ของผู้ที่มี Rh negative จะแตกต่างกันออกไปในแต่ละเชื้อชาติ กล่าวคือ ร้อยละ 99 ของคนเอเชียจะมีหมู่เลือดเป็น Rh positive และสำหรับคนผิวขาวจะมี Rh positive ประมาณร้อยละ 87 เท่านั้น⁽⁴⁾ ดังนั้นโอกาสที่จะพบการไม่เข้ากันระหว่างหมู่เลือด Rh ระหว่างมารดาและทารกในครรภ์จึงพบได้สูงกว่ามากในประชากรผิวขาวเมื่อเทียบกับประชากรในเอเชีย

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของทารกบวมน้ำจาก Rh isoimmunization (pathogenesis of hydrops fetalis from Rh

isoimmunization): เนื่องจากสตรีที่มีหมู่เลือดเป็น Rh negative จะไม่มี D antigen ในร่างกาย (dd) ซึ่งในกรณีนี้ที่คู่สมรสมีหมู่เลือดเป็น Rh positive พบว่ามีโอกาสสูงมากที่ทารกจะมีหมู่เลือดเป็น Rh positive เช่นกัน (DD หรือ Dd) ยกเว้นในบางกรณีที่คู่สมรส (บิดาของทารกในครรภ์) เป็น Rh positive แบบ heterozygous (Dd) จะมีโอกาสประมาณร้อยละ 25 ที่ทารกในครรภ์มารดาจะมีหมู่เลือดเป็น Rh negative (dd) ตามหลักการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (autosomal dominant) แต่ถ้าบิดามี Rh positive แบบ homozygous (DD) พบว่าทารกทุกคนจะเป็นหมู่เลือด Rh positive (Dd) เช่นกัน

สำหรับการตั้งครรภ์ครั้งแรกของสตรีที่เป็น Rh negative และทารกในครรภ์เป็น Rh positive นั้นมักไม่เกิดปัญหาใดๆกับทารก เนื่องจากแม้ว่าจะมี D antigen บางส่วนของทารกเล็ดรอดไปในกระแสเลือดของสตรีตั้งครรภ์ แต่ร่างกายยังไม่สามารถสร้าง antibody ที่มีระดับสูงเพียงพอที่จะทำให้ลายเม็ดเลือดแดงของทารกได้ แต่ปัญหาเรื่องทารกบวมน้ำจะเกิดขึ้นในการตั้งครรภ์ครั้งต่อมาถ้าทารกในครรภ์มีหมู่เลือดเป็น Rh positive เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของมารดาได้รับการกระตุ้นมาตั้งแต่ครรภ์ที่แล้ว ที่เรียกว่าเกิด sensitization หรือ isoimmunization ดังนั้นจึงมีปริมาณของ anti-D antibody ที่จำนวนมากเพียงพอที่จะจับกับ D antigen บนเม็ดเลือดแดงทารกในครรภ์ ก่อให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงทำให้เม็ดเลือดแดงทารกแตก เกิดภาวะช็อคและอาการบวมน้ำแบบ high output hydrops fetalis ได้ในที่สุด ซึ่งโดยทั่วไปมักเรียกว่าเป็นกลุ่ม immune hydrops fetalis เนื่องจากกลไกการบวมน้ำเกิดเพราะระบบภูมิคุ้มกัน (antibody) แต่พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดทารกบวมน้ำจะเหมือนกับโรคฮีโมโกลบินบาร์ทซึ่งได้กล่าวไปแล้ว เนื่องจากเป็นกลุ่มที่เกิดจากสาเหตุหลักคือภาวะช็อคและทำให้หัวใจต้องทำงานหนักเพื่อเพิ่ม cardiac output เช่นเดียวกัน จากผลการศึกษาที่ผ่านมา⁽⁵⁾ พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด isoimmunization ในสตรี Rh negative และมีประวัติคลอดทารก Rh positive, ABO compatible ในครรภ์แรก อยู่ที่ร้อยละ 16 โดยในจำนวนดังกล่าว พบว่าร้อยละ 2 มีการเกิด immunized ในช่วงระยะคลอด, ร้อยละ 7 จะตรวจพบ anti-D antibody ภายใน 6 เดือนหลังคลอด และที่เหลืออีกร้อยละ 7 จะเป็นกลุ่มที่เรียกว่ามีการเกิด sensibilized ซึ่งหมายถึงระดับ anti-D antibodies ต่ำและสามารถตรวจพบได้ในการตั้งครรภ์ครั้งต่อมา

ถ้าทารกในครรภ์หลังมี Rh positive อีกครั้ง อย่างไรก็ตามมีบางกรณีที่สตรีดังกล่าวอาจไม่เคยคลอดบุตรมาก่อน แต่พบว่ามีปัญหาเรื่อง Rh isoimmunization ของทารกในครรภ์ปัจจุบันเกิดขึ้นได้ เนื่องจากการที่สตรีที่เป็นหมู่เลือด Rh negative จะได้รับ D antigen เข้าไปในร่างกายนั้น ไม่จำเป็นต้องเกิดจากประวัติการเคยคลอดทารกครบกำหนดเพียงอย่างเดียว แต่เหตุการณ์ใดๆที่ก่อให้เกิด fetomaternal hemorrhage สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิด sensitization ได้ทั้งสิ้น เช่น ประวัติการแท้งในครรภ์ก่อน ไม่ว่าจะเป็นการแท้งเองหรือตั้งใจ ยุติการตั้งครรภ์ก็ตาม⁽⁶⁾ การตั้งครรภ์นอกมดลูก หรือประวัติการเคยได้รับเลือดมาก่อนในอดีต ดังนั้นแม้ว่าสตรีดังกล่าวไม่เคยตั้งครรภ์หรือคลอดบุตรครบกำหนดมาก่อน แต่ควรถามประวัติให้แน่ชัดว่ามีโอกาสที่การ sensitization จะเกิดขึ้นไปแล้วหรือไม่

การวินิจฉัยและแนวทางในการรักษา

การวินิจฉัยและแนวทางในการรักษา (prenatal diagnosis and management)⁽⁷⁻¹¹⁾ : โดยทั่วไปแล้วในการมาฝากครรภ์ครั้งแรกจะมีการเจาะเลือดมารดาเพื่อตรวจหาหมู่เลือด Rh เป็นกิจวัตรทุกราย สำหรับมารดาที่มีหมู่เลือดเป็น Rh positive จะไม่เกิดปัญหาเรื่อง Rh isoimmunization ของทารกในครรภ์ แต่สำหรับมารดาที่มีหมู่เลือด Rh negative และสามีมีหมู่เลือดเป็น Rh positive แสดงว่ามีโอกาสค่อนข้างสูงที่ทารกในครรภ์จะมีหมู่เลือดเป็น Rh positive เช่นกัน ดังนั้นควรมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อค้นหาว่าสตรีตั้งครรภ์เกิดภาวะ sensitization ขึ้นแล้วหรือยังแม้ว่าครั้งนี้จะเป็นการตั้งครรภ์ครั้งแรกก็ตาม แต่ข้อมูลนี้จะเป็นสิ่งสำคัญและเป็นประโยชน์แก่สตรีตั้งครรภ์เองต่อไป ซึ่งการตรวจเพิ่มเติมนี้จะใช้เป็นการตรวจ indirect Coombs test เพื่อเป็นการค้นหา anti-D antibody ที่ล่องลอยในกระแสเลือดของมารดา โดยเฉพาะ antibody ที่เป็นชนิด IgG เนื่องจากเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดทารกบวมน้ำ เพราะสามารถผ่านรกและไปทำลายเม็ดเลือดแดงของทารกที่เป็น Rh positive ได้ แต่ถ้าเป็น antibody ชนิด IgM จะไม่ก่อให้เกิดทารกบวมน้ำ เนื่องจากด้วยขนาดโมเลกุลที่ค่อนข้างใหญ่ของ IgM ทำให้ไม่สามารถผ่านรกได้ ดังนั้นสิ่งที่ต้องการตรวจหาคือ Rh titer หรือ anti-D antibody ชนิด IgG เพื่อดูระดับของ titer



จากนั้นแนวทางการวินิจฉัยหรือการวางแผนดูแลรักษาจะขึ้นกับระดับของ anti-D antibody titer ดังต่อไปนี้

กรณีที่ระดับของ titer น้อยกว่า 1:16

จัดว่าสตรีตั้งครรภ์ผู้นี้อยู่ในกลุ่ม non-sensitized กล่าวคือ ร่างกายไม่เคยได้รับการกระตุ้นจาก D-antigen มาก่อน ทำให้ยังไม่มีการสร้าง antibody เกิดขึ้น ดังนั้น สำหรับการตั้งครรภ์ในครั้งนี้นี้ ทารกในครรภ์จะไม่เกิดปัญหาบวมน้ำจากภาวะ Rh isoimmunization แต่อย่างใด แต่ประเด็นสำคัญในกรณีนี้คือการป้องกันไม่ให้เกิดการ sensitized ขึ้นเพื่อประโยชน์ในการตั้งครรภ์ครั้งหน้าและแม่แต่ประโยชน์ต่อสตรีตั้งครรภ์เอง เนื่องจากกรณีที่การ sensitization เกิดขึ้นแล้วจะทำให้หาเลือดที่เข้ากันได้กับเลือดผู้ป่วยยากขึ้นและอาจเกิดปัญหาในอนาคตได้ถ้าสตรีผู้นี้มีความต้องการใช้เลือดไม่ว่าในกรณีใดก็ตาม ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการป้องกันไม่ให้สตรีดังกล่าวเกิด sensitization ด้วยการให้ anti-D immunoglobulin ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ถ้าไม่มีการให้ anti-D immunoglobulin เพื่อเป็นการป้องกัน สตรีหมู่เลือด Rh negative จะมีการเกิด isoimmunization ได้ประมาณร้อยละ 1.8 แต่ถ้ามีการป้องกันด้วย anti-D immunoglobulin การเกิด sensitization จะลดลงเหลือร้อยละ 0.07⁽¹²⁾ ดังนั้นทางองค์การหลักทางสูติศาสตร์ของสหรัฐอเมริกา (American College of Obstetrics and Gynecology : ACOG) แนะนำว่าควรให้ anti-D immunoglobulin ในสตรีตั้งครรภ์ทุกรายที่เป็นหมู่เลือด Rh negative และยังไม่มีการ sensitization เกิดขึ้น (antibody titer < 1:16) โดยขนาดที่ให้คือ 300 ไมโครกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และมีแนวทางในการให้ดังนี้⁽¹³⁾

- ให้ครั้งแรกในช่วงไตรมาสที่สาม (อายุครรภ์ประมาณ 28 สัปดาห์)
- ให้ครั้งที่สองในช่วงหลังคลอด ในกรณีที่หมู่เลือดทารกเป็น Rh positive แม้ว่าในช่วง 28 สัปดาห์อาจไม่เคยมีการให้ anti-D immunoglobulin มาก่อนก็ตาม โดยระยะเวลาที่ให้ยาไม่ควรเกิน 72 ชั่วโมงหลังจากที่ทารกคลอดแล้ว เนื่องจาก half life ของ immunoglobulin อยู่ที่ประมาณ 24 วัน และประสิทธิภาพในการป้องกันสามารถอยู่ได้ประมาณ 6 สัปดาห์เท่านั้น นอกจากนี้การเกิด

fetomaternal hemorrhage มักพบได้มากที่สุดในช่วงคลอดอยู่แล้ว⁽¹⁴⁾

นอกจากนี้ถ้าระหว่างการตั้งครรภ์มีการทำหัตถการชนิดรุกราน โดยเฉพาะการวินิจฉัยก่อนคลอด เช่น chorionic villous sampling, amniocentesis หรือ fetal blood sampling การทำ external cephalic version หรือระหว่างตั้งครรภ์มีการเกิดอุบัติเหตุที่มารดาได้รับการกระทบกระเทือน (blunt trauma) ซึ่งเหตุการณ์เหล่านี้อาจทำให้เกิด fetomaternal hemorrhage และนำไปสู่การ sensitization ได้ ในกรณีเช่นนี้ควรพิจารณาให้ anti-D immunoglobulin เพิ่มเติมด้วยทุกครั้ง ซึ่งสำหรับขนาดยาที่ได้กล่าวไว้ว่าควรให้ 300 ไมโครกรัม นั้น จะสามารถป้องกันการ sensitize ได้ในมารดาที่ขนาดตัวปกติและมีการเกิด fetomaternal hemorrhage โดยประมาณแล้วเป็นจำนวนไม่เกิน 15 มิลลิลิตรของ D-positive red blood cells หรือประมาณ 30 มิลลิลิตรของเลือดทารก ดังนั้นถ้าในสถานการณ์ที่คิดว่าการเกิด fetomaternal hemorrhage อาจมีปริมาณมากกว่าที่ควรจะเป็น เช่น placental abruption, placenta previa, multifetal gestation, มีการทำหัตถการในโพรงมดลูก (intrauterine manipulation) เช่น ล้วงรก หรือมารดาได้รับอุบัติเหตุหรือมีการกระทบกระเทือนอย่างรุนแรง อาจพิจารณาให้ anti-D immunoglobulin ในขนาดที่มากกว่าปกติได้ อย่างไรก็ตามทาง American Association of Blood Banks มีข้อเสนอแนะว่า สำหรับสตรีตั้งครรภ์หมู่เลือด Rh negative ทุกราย เมื่อคลอดแล้วควรได้รับการตรวจ Kleihauer-Betke หรือ rosette test^(15;16) เป็นการดูปริมาณของ fetomaternal hemorrhage และคำนวณขนาดของ anti-D immunoglobulin ที่เหมาะสม ซึ่งขนาด 300 ไมโครกรัม (1 ampule) สามารถ neutralized fetal whole blood ได้ประมาณ 30 มิลลิลิตร ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งในกรณีที่มั่นใจว่าขนาดยาที่ได้เพียงพอหรือไม่ สามารถตรวจสอบได้โดยการทำ indirect Coombs test ในเลือดมารดา ถ้าพบว่าผลเป็นบวก จะบ่งชี้ว่ามีปริมาณ anti-D immunoglobulin ในเลือดของมารดาเพียงพอแล้ว

อย่างไรก็ตามแม้ว่าสตรีตั้งครรภ์มีหมู่เลือด Rh negative, สามีมีหมู่เลือด Rh positive แต่มีโอกาสที่ทารกในครรภ์อาจมีหมู่เลือดเป็น Rh negative ได้เช่นกัน ในกรณีที่สามีเป็นหมู่เลือด Rh positive ชนิด heterozygous (Dd) ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งถ้าทารก

ในครรภ์มีหมู่เลือด Rh negative จะไม่ก่อให้เกิด sensitization แก่มารดา และไม่มี ความจำเป็น ต้องให้ anti-D immunoglobulin ดังนั้นจึงมีแนวคิดของ การตรวจหมู่เลือดของทารกในครรภ์ หรือการตรวจ zygosity สำหรับ D-antigen ซึ่งต้องเป็นการวิเคราะห์ ในระดับ DNA ว่าฝ่ายบิดาที่เป็นหมู่เลือด Rh positive นั้นเป็นแบบ homozygous (DD) หรือ heterozygous (Dd) เนื่องจากถ้าบิดาเป็น heterozygous มีโอกาสร้อยละ 50 ที่ทารกในครรภ์อาจเป็นหมู่เลือด Rh negative แต่ถ้าบิดาเป็น homozygous D antigen ทารกในครรภ์ จะต้องมีหมู่เลือด Rh positive ทุกสาย และในกรณีที่ไม่ สามารถตรวจหา zygosity ในบิดาได้ มีผู้เสนอว่าควร มีการตรวจหมู่เลือด Rh ของทารกในครรภ์ก่อน เช่น การทำ chorionic villous sampling, amniocentesis หรือ fetal blood sampling อย่างไรก็ตามการตรวจ ด้วยหัตถการชนิดรุกรานนี้ อาจก่อให้เกิดผลเสียเนื่องจาก เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด fetomaternal hemorrhage และ ทำให้เกิดการ sensitization ต่อมารดาในกรณีที่ทารก เป็นหมู่เลือด Rh positive ได้ ดังนั้นจึงมีผู้ทำการศึกษา เกี่ยวกับการตรวจหมู่เลือด Rh ของทารกในครรภ์ด้วย วิธีที่ไม่รุกราน (non-invasive) เช่นการตรวจเลือดของ มารดาเพื่อหา cell-free fetal DNA และนำมาหา D antigen จากทารกที่อยู่ในกระแสเลือดมารดาในกรณี ที่ทารกเป็นหมู่เลือด Rh positive⁽¹⁷⁻²⁰⁾ อย่างไรก็ตาม การทดสอบดังกล่าวยังไม่ได้ใช้เป็นที่แพร่หลาย เพราะ มีความซับซ้อนและมีค่าใช้จ่ายพอสมควร ดังนั้นสำหรับ ทางปฏิบัติโดยเฉพาะในประเทศไทยยังไม่ได้มีการตรวจ หา zygosity เรื่อง D antigen ในบิดาอย่างเป็นทางการ หรือแม้แต่ตรวจหาหมู่เลือดของทารกในครรภ์ก็ตาม แต่ ในกรณีที่มารดาเป็นหมู่เลือด Rh negative และบิดา Rh positive และจากผลการตรวจ Rh titer ยังไม่พบว่ามี การ sensitized เกิดขึ้น จะมีการให้ anti-D immunoglobulin ในช่วงอายุครรภ์ประมาณ 28 สัปดาห์ รวมทั้งมีการให้ เพิ่มเติมถ้ามีเหตุการณ์ที่อาจก่อให้เกิด fetomaternal hemorrhage และเมื่อทารกคลอดจะมีการตรวจหมู่ เลือดของทารกและควรทราบผลภายใน 72 ชั่วโมงหลัง คลอด ซึ่งถ้าทารกมีหมู่เลือดเป็น Rh negative จะไม่มีการ ให้ anti-D immunoglobulin อีก แต่ถ้าทารกมีหมู่ เลือด Rh positive จะมีการให้ immunoglobulin เพิ่ม เติมแก่มารดาอีกหนึ่งครั้งในช่วงหลังคลอด

กรณีที่ระดับของ titer มากกว่า 1:16

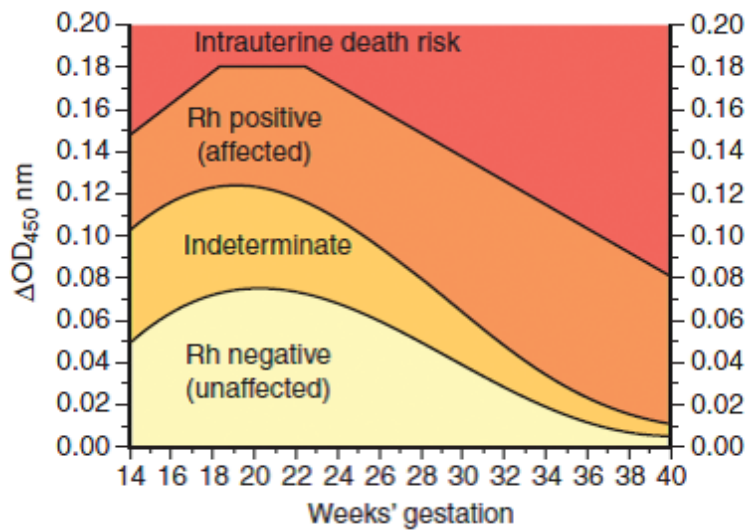
สำหรับกรณีที่เจาะเลือดมารดาในขณะที่มาฝาก ครรภ์ครั้งแรกแล้วพบว่า Rh titer มีค่ามากกว่า 1:16 นั้น แสดงให้เห็นว่ามารดาได้มีการเกิด sensitization ขึ้นแล้ว ดังนั้นการให้ anti-D immunoglobulin จึงไม่มีประโยชน์ แต่ความสำคัญของการดูแลตลอดการตั้งครรภ์ในขณะนี้ คือการเฝ้าระวังว่าทารกในครรภ์จะเกิดอาการบวม น้ำขึ้น หรือไม่ ซึ่งสิ่งสำคัญคือการตรวจหาลักษณะของทารก บวม น้ำที่เกิดจากภาวะซีดดังเช่นในกรณีของโรคฮีโมโกลบินบาร์ทดังที่ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 2

อย่างไรก็ตามเนื่องจากทารกที่มีปัญหา Rh isoimmunization นั้น แตกต่างจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท เพราะพยากรณ์โรคดีกว่ามากและไม่จัดเป็นภาวะ lethal condition ดังเช่นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท จึงสามารถให้ รักษาและประคับประคองอาการได้โดยการให้เลือด ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ (intrauterine blood transfusion: IUT) ดังนั้นการตรวจติดตามความรุนแรงของ ภาวะซีดที่เกิดขึ้นจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการ ให้การรักษาได้อย่างทันเวลาที่ก่อนที่ทารกในครรภ์จะ เกิดอาการบวม น้ำที่รุนแรง ซึ่งการตรวจติดตามในกรณี ดังกล่าวทำได้ดังต่อไปนี้

1. การเจาะน้ำคร่ำเพื่อวิเคราะห์ปริมาณ bilirubin

เป็นวิธีที่ใช้มาตั้งแต่อดีต โดยมีหลักการคือเป็นการ วัดระดับของ bilirubin concentration ในน้ำคร่ำเพื่อ เป็นการประมาณถึงระดับความรุนแรงของการแตก ของเม็ดเลือดแดงทารก (hemolysis) จึงสามารถบ่งชี้ถึง ความรุนแรงของภาวะซีดของทารกได้เช่นกัน ซึ่ง การวัดปริมาณ bilirubin ในน้ำคร่ำนี้ต้องใช้เครื่องมือ spectrophotometer และบอกเป็นค่าการเปลี่ยนแปลง ของ absorbance ที่ 450 nm ซึ่งจะรายงานเป็นค่าความ แตกต่างที่เรียกว่า delta OD-450 ซึ่งค่าที่ได้นี้สามารถนำไป เปรียบเทียบกับ Liley graph⁽²¹⁾ ดังภาพที่ 3-1 ซึ่งจะ ใช้ได้ในช่วงอายุครรภ์ 27-42 สัปดาห์ โดยแบ่งออกเป็น 3 โซนตามความรุนแรงของภาวะซีด กล่าวคือในโซนที่ 1 จะบ่งชี้ว่าทารกมีอาการของโรคไม่รุนแรง โซนที่ 2 บ่งชี้ว่าทารกเริ่มมีภาวะซีดเกิดขึ้นแล้ว โดยถ้าอยู่ในส่วนล่าง ของโซนที่ 2 จะประมาณได้ว่าทารกมีระดับฮีโมโกลบิน ประมาณ 11-13.9 g/dL แต่ถ้าเป็นส่วนบนของโซนที่ 2





ภาพที่ 3-1 แสดงกราฟที่ดัดแปลงมาจาก Liley graph ที่ใช้ในการวางแผน และดูแลรักษาทารกในครรภ์ที่มีปัญหา Rh isoimmunization ที่มา: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Diseases and injuries of the fetus and newborn. Williams Obstetrics. 23 ed. Mc Graw hill; 2010. p. 623.*

ระดับฮีโมโกลบินจะเหลือประมาณ 8-10.9 g/dL เท่านั้น ส่วนในโซนที่ 3 พบว่าทารกเกิดภาวะซีดรุนแรง ระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 g/dL เท่านั้น ซึ่งในอดีตมีการใช้ประโยชน์ของกราฟ Liley นี้อย่างมากมายในกรณีที่มี Rh isoimmunization เนื่องจากเป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ตัดสินใจว่าควรทำ intrauterine blood transfusion ให้แก่ทารกในครรภ์ หรือควรจะให้คลอดหรือไม่

อย่างไรก็ตามตั้งแต่ปี คศ. 2000 บทบาทของการเจาะน้ำคร่ำเพื่อวัดระดับ bilirubin และเทียบกับ Liley graph นี้ได้ลดความสำคัญลง เนื่องจากการศึกษาของ Mari และคณะ⁽²²⁾ ซึ่งพบวิธีการตรวจที่ไม่ใช่หัตถการที่รุกรานจึงไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเหมือนการเจาะน้ำคร่ำ โดยพบว่าการวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือด middle cerebral artery : MCA โดยเฉพาะค่า peak systolic velocity (MCA-PSV) มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดของทารกในครรภ์อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งมีความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวกและผลลบที่ดี นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่ปลอดภัย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่องการแทงหลังการตรวจ ดังนั้นการวัดค่า MCA-PSV ได้ถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายและนำมาทดแทนการเจาะน้ำคร่ำในกรณี maternal red-cell alloimmunization ในที่สุด อย่างไรก็ตามในกรณีที่ไม่สามารถทำการวัด

ค่า MCA-PSV ได้ การเจาะน้ำคร่ำเพื่อทำการวัดระดับบิลิรูบินและหาค่า delta OD-450 ยังคงเป็นประโยชน์เช่นกัน แต่ควรระมัดระวังโดยไม่ทำการแทงเข็มในการเจาะน้ำคร่ำผ่านตำแหน่งของรก เนื่องจากจะทำให้ fetomaternal hemorrhage เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดการเพิ่มของปริมาณ maternal antibody titer และส่งผลให้ทารกมีการแตกของเม็ดเลือดแดงมากขึ้นได้⁽²³⁾

2. การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือด Middle cerebral artery

จากหลักการในการปรับตัวของร่างกายทารกเมื่อเกิดภาวะซีดที่ว่าจะมีการถ่ายเทการไหลเวียนของเลือดจากร่างกายส่วนอื่นๆให้ไปที่สมองมากกว่าปกติเพื่อให้สมองได้รับปริมาณออกซิเจนอย่างเพียงพอ และทำให้ค่าดอปเพลอร์ peak systolic velocity (MCA-PSV) สูงกว่าปกติเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ประกอบกับทารกที่ซีดจะมี blood viscosity ลดลง⁽⁹⁾ ซึ่งจากการศึกษาของ Mari ในปี 2000⁽²²⁾ พบว่าการใช้ค่า MCA-PSV ที่มากกว่า 1.5 MoM ของทารกปกติที่อายุครรภ์นั้นๆจะสามารถตรวจพบทารกที่มีภาวะซีดในระดับปานกลางถึงรุนแรงได้โดยมีความไวร้อยละ 100 และมีผลบวกลวงร้อยละ 12 ซึ่งแม้ว่าการศึกษาของ

ทางโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในทารกที่คลอดจากปัญหาเรื่องโรคฮีโมโกลบินบาร์ท⁽²⁴⁾ พบว่าความไวในการตรวจโดยใช้ค่า MCA-PSV น้อยกว่าการศึกษาดังกล่าว คือความไวร้อยละ 85 แต่โดยรวมถือว่าเป็นการตรวจที่มีประโยชน์อย่างมากและไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกแต่อย่างใด และจากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการวัดค่าดอปเพลอร์ของ MCA-PSV กับการตรวจน้ำคร่ำเพื่อวัดปริมาณ bilirubin พบว่าค่า MCA-PSV มีความไวและความจำเพาะที่สูงกว่าอีกด้วย⁽²⁵⁾ ดังนั้นในทางปฏิบัติของการตรวจติดตามทารกที่มีปัญหา Rh isoimmunization จะใช้การวัดค่า MCA-PSV ประกอบกับการตรวจดูลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่บ่งชี้ว่าทารกเริ่มเกิดอาการบวม น้ำจากภาวะซีด เช่น หัวใจโตผิดปกติ ปริมาณน้ำคร่ำมาก รกหนา เป็นต้น ซึ่งในส่วนนี้ของเทคนิคการวัดค่า MCA-PSV และลักษณะที่บ่งชี้ว่าทารกมีอาการบวม น้ำได้กล่าวไว้โดยละเอียดในบทที่ 2 แล้ว อย่างไรก็ตามพบว่าค่า MCA-PSV มักเพิ่มสูงขึ้นก่อนในกรณีที่ทารกซีดแม้ว่ายังไม่พบลักษณะใดๆของอาการบวม น้ำเลยก็ตาม ดังนั้นเมื่อตรวจพบค่า MCA-PSV ที่มากกว่า 1.5 MOM แล้ว ควรมีการตรวจเพิ่มเติมอย่างละเอียด รวมถึงพิจารณาการเจาะเลือดสายสะดือทารกเพื่อวัดระดับของฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตว่าซีดจริงหรือไม่ และระดับความรุนแรงมากน้อยเพียงใด เพื่อนำไปสู่การรักษาด้วยวิธีการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ต่อไป

การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์

การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (intrauterine fetal blood transfusion: IUT): แท้จริงแล้วการพิจารณาถึงวิธีการรักษาสำหรับทารก Rh isoimmunization นั้นขึ้นกับปัจจัยหลายประการ สิ่งสำคัญคืออายุครรภ์ในขณะนั้น เนื่องจากในกรณีที่ทารกมีอาการซีดรุนแรงและเริ่มแสดงลักษณะของอาการบวม น้ำ ถ้าอายุครรภ์มากพอที่จะสามารถให้คลอดเพื่อนำมารักษาหลังคลอดได้แล้ว ควรพิจารณาเรื่องการให้คลอดมากกว่า หรือในกรณีที่ทารกเริ่มมีอาการของ fetal distress เช่น non-reassuring fetal heart rate pattern มักจะพิจารณาให้คลอดมากกว่าการรักษาในครรภ์เช่นกัน ดังนั้นแนวทางการรักษาประคับประคองอาการด้วยวิธีการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์นี้ จะใช้ในกรณีที่ทารกมีอายุครรภ์ไม่

มากนักและยังไม่สามารถให้คลอดในขณะนี้ได้ ซึ่งโดยทั่วไปสำหรับเกณฑ์ที่กำหนดว่าทารกควรเริ่มได้รับการให้เลือดเมื่อใดนั้น มีผู้แนะนำอยู่หลายแนวทาง ไม่ว่าจะเป็นเมื่อระดับฮีโมโกลบินของทารกน้อยกว่า 2 g/dL ที่ระดับค่าเฉลี่ยสำหรับทารกในอายุครรภ์นั้นๆ⁽²⁶⁾ หรือให้เลือดเมื่อระดับฮีมาโตคริตของทารกน้อยกว่าร้อยละ 30 หรือน้อยกว่า 2 standard deviations ของระดับค่าเฉลี่ยสำหรับทารกที่อายุครรภ์นั้นๆ⁽²⁷⁾ เป็นต้น สำหรับเทคนิคของการทำ IUT นี้ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 2 ซึ่งโดยทั่วไปสามารถทำได้ทั้ง intraperitoneal transfusion หรือ intraumbilical blood transfusion แต่จากประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่มักทำเป็น intraumbilical transfusion เท่านั้น

อย่างไรก็ตามเนื่องจากการรักษาด้วยการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์นี้ ไม่ได้เป็นการแก้ไขที่สาเหตุของโรคโดยตรงเนื่องจาก antibody ที่สร้างจากมารดายังไม่หมดไปและสามารถทำลายเม็ดเลือดแดงของทารกได้ การรักษาวิธีนี้จึงเป็นเพียงการประคับประคองเพื่อให้ทารกมีอายุครรภ์ที่มากพอจนสามารถให้คลอดได้ ซึ่งส่วนมากมักให้คลอดเมื่ออายุครรภ์ 34-35 สัปดาห์ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ต้องทำหลายครั้งเพราะอายุของเม็ดเลือดแดงที่ทารกได้รับไม่สามารถคงอยู่ได้ตลอดการตั้งครรภ์ ในทารกหลายรายอาจต้องการได้รับเลือดถึง 4-5 ครั้งตลอดการตั้งครรภ์ ดังนั้นแม้ว่าจะมีการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์แล้วยังต้องมีการตรวจติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง โดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อค้นหาลักษณะอาการแสดงของทารกบวม น้ำ รวมทั้งการวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ MCA-PSV และพิจารณาให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ซ้ำเมื่อบ่งชี้ว่าทารกเริ่มเกิดอาการซีดรุนแรงอีกครั้ง ทั้งนี้มีการศึกษาที่พบว่าความไวและความจำเพาะของการตรวจโดยใช้ค่า MCA-PSV ในการทำนายภาวะซีดนี้อาจถูกต้องและแม่นยำน้อยลงถ้าทารกได้รับการให้เลือดขณะอยู่ในครรภ์ไปแล้ว โดยถ้าทารกได้รับเลือดเป็นจำนวนมากครั้งยิ่งขึ้น ความแม่นยำของค่า MCA-PSV จะยิ่งลดลงตามไปด้วย ดังนั้นโดยทั่วไปจะสามารถทำนายว่าทารกจะต้องได้รับการให้เลือดอีกครั้งเมื่อใดจากการที่ระดับฮีมาโตคริตของทารกจะลดลงประมาณร้อยละ 1 ต่อวันและพบว่าค่าของ MCA-PSV จะแปรผกผันกับระดับของฮีโมโกลบินทารกในครรภ์^(23;28;29)



การไม่เข้ากันของหมู่เลือดอื่นๆ ระหว่างมารดา และทารกในครรภ์

สำหรับหมู่เลือดอื่นๆ นอกเหนือจาก D antigen ในระบบ Rh สามารถก่อให้เกิด isoimmunization และนำไปสู่ทารกบวมน้ำจากภาวะซีดเพราะเม็ดเลือดแดงถูกทำลายหรือซีดเพราะความผิดปกติเกิดขึ้นที่ไขกระดูกโดยตรงได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น หมู่เลือด Kell, E, c, Kidd (Jka), Duffy (Fya) เป็นต้น⁽⁴⁾ ซึ่งการดูแลโดยรวมไม่แตกต่างจากกรณีของ Rh isoimmunization แต่สำหรับหมู่เลือดบางชนิดอาจใช้ค่าของ titer ที่แตกต่างไปจาก Rh titer เล็กน้อย เช่น ในกรณีของ Rh titer มักถือว่าค่า critical titer ที่บอกว่าสตรีตั้งครรภ์มี sensitization หรือไม่คือ 1:16 แต่สำหรับ Kell antigen ซึ่งมีความรุนแรงมากกว่า Rh มักใช้ค่า anti-Kell titer ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1:8 และถ้า anti-Kell titers มีค่าตั้งแต่ 1:2 ขึ้นไป แนะนำว่าควรมีการตรวจติดตามค่า MCA-PSV ของทารกในครรภ์ทุกอาทิตย์โดยเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 16-17 สัปดาห์เป็นต้นไป⁽³⁰⁾ ซึ่งแม้ว่ากลไกการซีดของทารกที่มีปัญหา Kell alloimmunization จะไม่ได้เกิดจากการแตกของเม็ดเลือดแดง แต่เกิดปัญหาที่เซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor) ในไขกระดูกโดยตรงก็ตาม การวินิจฉัยภาวะซีดของทารกหรือการติดตามด้วยค่า MCA-PSV ถือว่ามีความแม่นยำและนับว่าเป็นข้อได้เปรียบที่เหนือกว่าการเจาะน้ำคร่ำเพื่อวัดค่า delta OD450 ที่ไม่สามารถบอกได้ในกรณีดังกล่าวอีกด้วย⁽³¹⁻³⁴⁾

การติดเชื้อในครรภ์

การติดเชื้อในครรภ์ (intrauterine infection) เป็นสาเหตุของการเกิดทารกบวมน้ำได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเกิดจากเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือโปรโตซัวก็ตาม ซึ่งรายงานเกี่ยวกับการติดเชื้อในครรภ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดทารกบวมน้ำนั้นมีอยู่หลายประเภท ตัวอย่างเช่น Parvovirus B 19, cytomegalovirus (CMV), syphilis, toxoplasmosis, coxsackie, herpes simplex, adenovirus, rubella, syphilis เป็นต้น⁽³⁵⁻⁴¹⁾ ซึ่งการติดเชื้อแต่ละประเภทส่งผลให้เกิดทารกบวมน้ำจากสาเหตุที่ต่างกันออกไป เช่น Parvovirus B 19, CMV, toxoplasmosis ทำให้ทารกเกิดภาวะซีดเนื่องจากสาเหตุ

ของการเกิด aplastic fetal anemia และการติดเชื้อที่ erythroid precursors โดยตรง และทำให้เกิดทารกบวมน้ำชนิด high output ตามมา ในขณะที่การติดเชื้อ coxsackie, herpes simplex, adenovirus จะก่อให้เกิดอาการบวมน้ำจาก fetal myocarditis ซึ่งนำไปสู่ low output hydrops fetalis เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการติดเชื้อในครรภ์ที่ส่งผลให้เกิดทารกบวมน้ำมีมากมายหลายชนิด แต่ที่พบได้ค่อนข้างบ่อยได้แก่การติดเชื้อ Parvovirus B19, CMV, syphilis และ toxoplasmosis ซึ่งจะกล่าวได้โดยสังเขปดังต่อไปนี้

1. การติดเชื้อ Parvovirus B 19

Parvovirus B19 นี้เป็นเชื้อไวรัสชนิด single-stranded DNA ซึ่งเมื่อเกิดการติดเชื้อจะมีการทำลายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดงโดยตรง (erythroid precursor cells) โดยทำให้เกิด apoptosis และ toxic cell injury ดังนั้นจึงก่อให้เกิดปัญหาเรื่องภาวะซีดเนื่องจากไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้ตามมา การติดต่อจะผ่านทางหายใจหรือ hand-to-mouth contact และสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อ parvovirus B19 นั้นจะไม่มีอาการใดๆ ที่รุนแรงมากนัก ซึ่งร้อยละ 30 ของผู้ที่ติดเชื้ออาจไม่มีอาการใดๆ เลยได้⁽⁴²⁾ ในกรณีที่มีอาการอาจมีไข้ ปวดศีรษะ หรือมีอาการคล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่ และอาจมีผื่นแดงบริเวณใบหน้า ที่เรียกว่า slapped cheek appearance จากนั้นผื่นจึงกระจายไปตามลำตัวและแขนขา นอกจากนี้บางรายอาจมีอาการปวดข้อร่วมด้วย (symmetrical polyarthralgia) และการติดเชื้อในระหว่างตั้งครรภ์ไม่ได้ส่งผลให้โรคมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด ซึ่งการยืนยันว่าสตรีตั้งครรภ์ดังกล่าวเกิดการติดเชื้อ parvovirus B19 หรือไม่ ควรมีการยืนยันจากการตรวจ serology (IgM, IgG) เท่านั้น โดยหลังเกิดการติดเชื้อแล้วร่างกายจะสร้าง IgG antibody และทำให้ภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต ซึ่งพบว่าในปัจจุบันมีผู้ที่ยังไม่เคยติดเชื้อและไม่ภูมิคุ้มกัน นั้นคือมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ parvovirus B19 อยู่ประมาณร้อยละ 40 ของประชากรทั้งหมด⁽⁴³⁾ และในปัจจุบันยังไม่พบว่ามีวัคซีนหรือการให้ยาต้านไวรัสใดๆ ที่สามารถป้องกันการติดเชื้อของมารดาและทารกในครรภ์ได้

ดังนั้นสำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกัน มาก่อนมีโอกาสที่จะติดเชื้อ parvovirus B19 ได้ ซึ่ง โอกาสที่ทารกในครรภ์จะมีการติดเชื้อพบได้ประมาณ ร้อยละ 30 ของสตรีตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อทั้งหมด⁽⁴⁴⁾ ซึ่งแม้ว่าทารกจะเกิดการติดเชื้อขึ้นก็ตาม แต่ทารกส่วน หนึ่งอาจไม่มีการแสดงใดๆเลย⁽⁴⁵⁾ ในส่วนของทารกที่ มีการแสดงของการติดเชื้อ อาจมีลักษณะและความ รุนแรงที่แตกต่างกันไป ตั้งแต่เกิดการแท้ง เกิดภาวะ บวมน้ำ หรือทำให้เกิดการเสียชีวิตหรือตายคลอดได้ ซึ่งโอกาสที่ทารกจะเสียชีวิตอยู่ที่ประมาณร้อยละ 15 ถ้าการติดเชื้อเกิดขึ้นภายใน 20 สัปดาห์แรกของการ ตั้งครรภ์ และโอกาสเสียชีวิตจะเป็นร้อยละ 2 ถ้าการ ติดเชื้อเกิดหลัง 20 สัปดาห์เป็นต้นไป⁽⁴⁶⁾ ส่วนสำคัญที่ สามารถให้การรักษาได้คือการเกิดภาวะทารกบวมน้ำ จากสาเหตุหลักคือเรื่องซีด ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1 ของสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมดที่มีการติดเชื้อ parvovirus B19 โดยเฉพาะการติดเชื้อในช่วงครึ่งแรกของการตั้ง ครรภ์^(46;47) เนื่องจากเชื้อ parvovirus B19 ได้เข้าทำลาย เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดงดังที่ได้กล่าวแล้ว ดัง นั้นอาการแสดงของทารกบวมน้ำจะเหมือนกับกลุ่มของ high output hydrops fetalis โดยทั่วไปคือ มีปริมาณน้ำ คร่ำที่ผิดปกติ มีน้ำในช่องปอด, ช่องท้อง, เยื่อหุ้มหัวใจ เป็นต้น ซึ่งการเกิดภาวะบวมน้ำนี้มักพบได้ในกรณีที่สตรี ตั้งครรภ์มีการติดเชื้อในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะช่วง 13-16 สัปดาห์ เนื่องจากเป็นช่วงของ hepatic stage (อายุครรภ์ 8-20 สัปดาห์) ในระบบการ สร้างเม็ดเลือดของทารก ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับในช่วง นี้อายุขัยของเม็ดเลือดแดงจะสั้นกว่าการสร้างเม็ดเลือด จากไขกระดูกและม้ามในช่วง bone marrow & splenic hematopoietic stages⁽⁴⁸⁾ โดยพบว่ามีโอกาสเกิดทารก บวมน้ำร้อยละ 30-40 ถ้าสตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อในช่วง อายุครรภ์ก่อน 20 สัปดาห์ แต่โอกาสเกิดทารกบวมน้ำ จะลดลงเหลือร้อยละ 3-10 ถ้าการติดเชื้อเกิดขึ้นในอายุ ครรภ์หลังจากนั้น โดยรวมแล้วถ้าทารกเกิดการติดเชื้อ ขึ้นโอกาสที่จะมีผลลัพธ์การตั้งครรภ์ที่ไม่ดีอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 10^(49;50)

ในกรณีที่ตรวจ serology แล้วพบว่าสตรีตั้งครรภ์มี การติดเชื้อ parvovirus B19 ควรมีการตรวจคลื่นเสียง ความถี่สูงเป็นระยะ เพื่อเฝ้าระวังและติดตามว่าทารก ในครรภ์จะเกิดภาวะซีดและบวมน้ำขึ้นหรือไม่ อย่างไร ก็ตามในทางปฏิบัติแล้วมักเริ่มต้นจากการตรวจพบว่า ทารกในครรภ์มีอาการบวมน้ำก่อนเป็นอันดับแรก แล้ว

จึงนำไปสู่การสงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 ซึ่งทารกจะมีการแสดงของเรื่องซีด เช่น มีค่า peak systolic velocity ของเส้นเลือด middle cerebral artery ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 MoM ซึ่งเป็นผลจากการ ที่ cardiac output เพิ่มขึ้นและมีการลดลงของ blood viscosity ดังที่ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 2^(22;51;52) สำหรับ การยืนยันว่าทารกในครรภ์มีการติดเชื้อนั้นจะใช้การ ตรวจ fetal blood เพื่อค้นหา parvovirus B19 IgM antibody เป็นหลัก หรือในกรณีที่สามารถทำการตรวจ PCR ของ viral DNA ในน้ำคร่ำหรือในเลือดทารกได้อาจใช้ วิธีการตรวจ PCR เนื่องจากพบว่าแท้จริงแล้วการตรวจ โดยวิธี PCR มีความไวมากกว่าการตรวจ IgM ในเลือด ของทารก^(53;54) แต่ในทางปฏิบัติยังมีราคาแพงและไม่สามารถตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล

สำหรับธรรมชาติของโรคติดเชื้อ parvovirus B19 ของทารกในครรภ์ พบว่าร้อยละ 85 จะมีการติดเชื้อ ภายใน 10 สัปดาห์หลังจากที่สตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อ เกิดขึ้น โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6-7 สัปดาห์ และ มากกว่าร้อยละ 80 ของทารกจะพบว่าเกิดอาการบวม น้ำขึ้นในช่วงไตรมาสที่สอง โดยเฉลี่ยเกิดขึ้นที่อายุครรภ์ 22-23 สัปดาห์⁽⁵⁵⁾ ดังนั้นแนวทางในการตรวจติดตามใน กรณีที่พบว่าสตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อ parvovirus B19 คือ แนะนำให้มีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทุก 2 สัปดาห์ เพื่อค้นหาว่าทารกในครรภ์มีอาการแสดงของการติด เชื้อร่วมด้วยหรือไม่ ซึ่งสิ่งสำคัญคือภาวะซีดที่อาจนำ ไปสู่อาการบวมน้ำได้ ดังนั้นโดยทั่วไปแล้วข้อมูลสำคัญ คือการตรวจวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของค่า MCA-PSV และลักษณะของทารกบวมน้ำต่างๆ เช่น หัวใจโต รก หนาผิดปกติ น้ำในช่องท้อง น้ำคร่ำมาก เป็นต้น อย่างไร ก็ตามในบางกรณีทารกอาจเกิดการติดเชื้อและมีภาวะ บวมน้ำโดยที่ไม่ได้มีอาการซีดก็ได้ เนื่องจาก parvovirus B19 สามารถทำให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocarditis) และนำไปสู่การเกิดทารกบวมน้ำได้เช่น เดียวกัน ซึ่งในกรณีดังกล่าวทารกจะแสดงอาการบวม น้ำแบบ low output hydrops fetalis เนื่องจากเป็น ความผิดปกติของหัวใจที่ไม่สามารถมี cardiac output ได้เพียงพอ ซึ่งต่างกับการบวมน้ำจากภาวะซีดที่เป็นแบบ high output hydrops fetalis

ดังนั้นในกรณีที่ตรวจติดตามแล้วพบว่าทารกเริ่มมี อาการแสดงของการซีดหรือภาวะบวมน้ำ ควรได้ทำการ เจาะเลือดสายสะดือทารกเพื่อประเมินความรุนแรงของ



ภาวะซีดที่เกิดขึ้น โดยดูจากการตรวจ complete blood count (CBC) และอาจส่งตรวจ parvovirus B19 IgG และ IgM จากเลือดทารกในครรภ์เพื่อเป็นการวินิจฉัยในกรณีที่ยังไม่เคยตรวจยืนยัน นอกจากนี้ถ้าการประเมินก่อนการเจาะเลือดสายสะดือ เช่น การวัดค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ MCA-PSV แล้วพบว่าทารกอยู่ในภาวะซีดค่อนข้างรุนแรง ควรพิจารณาเก็บเลือดทารกเพื่อไว้เพื่อใช้ในการ grouping & matching เลือดสำหรับการเติมเลือดให้แก่ทารกในครรภ์ (intrauterine blood transfusion : IUT) ต่อไป เนื่องจากพบว่าการทำ IUT ในทารกที่มีภาวะซีดรุนแรงหรือเกิดอาการบวมน้ำชัดเจนแล้วจะสามารถทำให้อัตราการรอดชีวิตของทารกเพิ่มขึ้นได้^(53;56-58) เนื่องจากถ้าทารกบวมน้ำแล้วจะมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 30 แต่ถ้าได้รับการให้เลือดในครรภ์ในช่วงเวลาที่เหมาะสมพบว่าร้อยละ 90 ของทารกเหล่านี้จะกลับมาเป็นปกติ โดยที่อาการบวมน้ำหายไปภายใน 6-12 สัปดาห์^(47;59;60) อย่างไรก็ตามการติดตามว่าภายหลังจากรับการให้เลือดในครรภ์แล้ว ทารกมีอาการดีขึ้นหรือไม่ ควรดูจากค่าคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ MCA-PSV เป็นหลัก เนื่องจากกว่าที่อาการบวมน้ำจะหายไปต้องใช้เวลามากหลายสัปดาห์ สำหรับเทคนิคของการทำ IUT นั้นเหมือนในกรณีทั่วไป ดังได้กล่าวรายละเอียดไว้แล้วในบทที่ 2 และจากข้อมูลปัจจุบันในเรื่องเกี่ยวกับผลกระทบต่อการพัฒนาการด้านระบบประสาทในระยะยาวในทารกที่ติดเชื้อ parvovirus B19 และเคยได้รับการให้เลือดในขณะที่อยู่ในครรภ์ ยังไม่สามารถสรุปได้ในขณะนี้และต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

2. การติดเชื้อ Cytomegalovirus

การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ของทารกจัดว่าเป็นการติดเชื้อปริกำเนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อของทารกในครรภ์ประมาณร้อยละ 0.2-2 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด⁽⁶¹⁾ ซึ่งโอกาสที่สตรีตั้งครรภ์จะติดเชื้อ CMV จะมาจากการติดเชื้อผ่านทางสารคัดหลั่งจาก nasopharynx, ปากมดลูก, ปัสสาวะ, น้ำลาย, และติดต่อผ่านทางเลือด จากนั้นทารกในครรภ์จะติดเชื้อโดยผ่านทางรกอีกต่อหนึ่ง ซึ่งโอกาสที่ทารกในครรภ์จะติดเชื้อมักพบในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์ไม่เคยมีภูมิคุ้มกันหรือไม่เคยติดเชื้อ CMV มาก่อน ทำให้การติดเชื้อขณะตั้งครรภ์ในครั้งนี้

เป็น primary infection เพราะจากการศึกษาที่มีพบว่าโอกาสจะเกิด transplacental transmission ไปสู่ทารกในครรภ์พบได้ร้อยละ 30-50 ของมารดาที่ติดเชื้อแบบ primary infection แต่จะพบได้เพียงร้อยละ 2-3 ในกรณีที่ติดเชื้อแบบ non-primary infection⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ และการติดเชื้อไปสู่ทารกแบบ transplacental transmission มักพบในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ นอกจากนี้พบว่าสตรีตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อแบบ primary infection ได้นั้นมักเป็นกลุ่มสตรีที่มีเศรษฐกิจต่ำ เนื่องจากถ้าสตรีตั้งครรภ์เป็นกลุ่ม low socioeconomic ประมาณร้อยละ 85 ของสตรีกลุ่มนี้มักมีภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว จึงไม่มีโอกาสเกิด primary infection ในระหว่างตั้งครรภ์ ตรงข้ามกับกลุ่ม high socioeconomic status จะมีเพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่มีภูมิคุ้มกันต่อ CMV มาก่อน ทำให้ทารกในครรภ์มีโอกาสติดเชื้อได้มากขึ้น

สำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่ไม่เคยมีภูมิคุ้มกันต่อ CMV มาก่อน (antibody-negative) มีโอกาสที่จะเกิด seroconversion ได้ประมาณร้อยละ 1-4 และเมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นแล้วส่วนมากมักไม่ก่อให้เกิดอาการใดๆ แต่มีบางกรณีอาจมีอาการคล้าย mononucleosis-like syndrome เช่น มีไข้ คออักเสบ ต่อม้ำเหลืองโต หรือปวดตามข้อ เป็นต้น อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจมีอาการรุนแรงเช่น myocarditis, pneumonitis, hepatitis, retinitis, gastroenteritis และ meningoencephalitis ได้⁽⁴⁾ และเนื่องจากการติดเชื้อของทารกในครรภ์มักพบในกรณีที่สตรีตั้งครรภ์เกิด primary infection เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นสตรีที่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ สำหรับการตั้งครรภ์ครั้งหน้าจะลดความเสี่ยงในการเกิด congenital CMV infection ของทารกในครรภ์ได้กว่าร้อยละ 70⁽⁶⁵⁾ อย่างไรก็ตามดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่าแม้การติดเชื้อของสตรีตั้งครรภ์จะไม่ใช่ primary infection ก็ตาม ทารกในครรภ์ก็มีโอกาสติดเชื้อได้ ดังนั้นการที่สตรีตั้งครรภ์มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ CMV แล้ว ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำได้ทั้งหมด เนื่องจากยังสามารถติดเชื้อซ้ำสำหรับ CMV สายพันธุ์อื่นได้ และไม่ได้เป็นการรับประกันว่าทารกในครรภ์จะไม่มีอาการติดเชื้อเกิดขึ้น

ทารกที่มีการติดเชื้อ CMV แต่กำเนิดนั้นถือว่าเป็นกลุ่มอาการที่ค่อนข้างรุนแรงและก่อให้เกิดปัญหาได้มาก ตัวอย่างเช่น intrauterine growth restriction, microcephaly, intracranial calcifications,

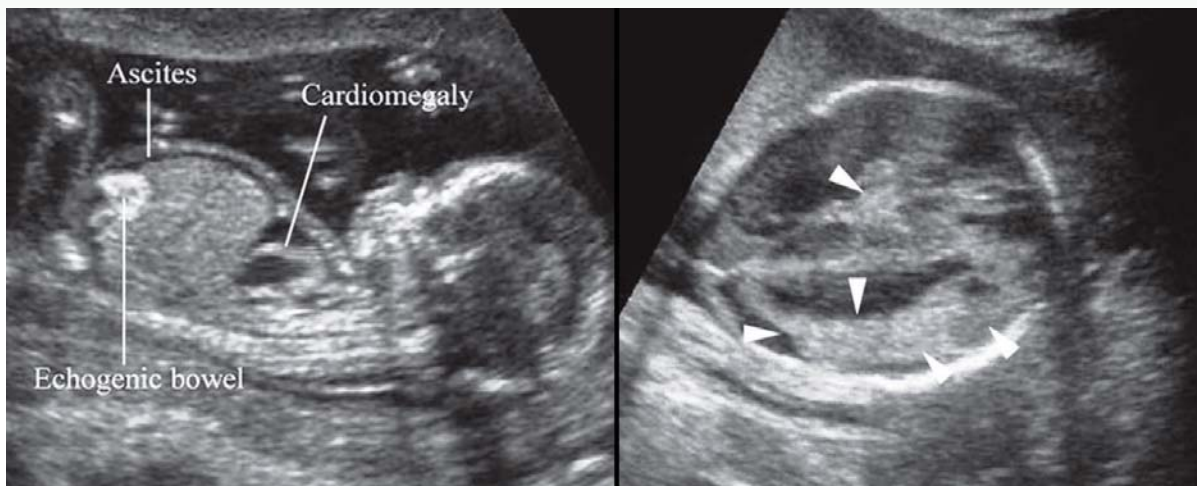
chorioretinitis, mental & motor retardation, sensorineural deficits, hepatosplenomegaly, jaundice, hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura เป็นต้น⁽⁶⁶⁾ และจากการศึกษาพบว่าทารกในครรภ์ที่ติดเชื้อ CMV สามารถเกิดภาวะบวมน้ำและแสดงอาการอื่นๆที่สัมพันธ์กับการบวมน้ำได้เช่นกัน เช่น ascites, pericardial effusion, pleural effusion, skin edema, placentomegaly, polyhydramnios เป็นต้น⁽⁶⁷⁻⁷²⁾ โดยรวมแล้วอาการแสดงของทารกในครรภ์ที่พบได้บ่อยและตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูงคือ periventricular echogenicity, intracranial calcification, mild cerebral ventriculomegaly, microcephaly, brain atrophy และ hyperechoic bowel^(68;73-75) อย่างไรก็ตามมีทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ CMV ประมาณร้อยละ 5-6 เท่านั้นที่แสดงกลุ่มอาการเหล่านี้⁽⁶⁹⁾ เนื่องจากทารกส่วนมากมักไม่มีอาการใดๆในช่วงแรกคลอด และบางส่วนมีอาการตามมาในภายหลัง

จากรายงานผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาราชนคร-เชียงใหม่⁽³⁵⁾ ตรวจพบทารกในครรภ์ที่มีการติดเชื้อ CMV และมาด้วยอาการของภาวะบวมน้ำตั้งแต่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ ซึ่งจากข้อมูลทั้งหมดบ่งชี้ว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการบวมน้ำของทารกในครรภ์ที่ติดเชื้อ CMV เกิดจากภาวะซีด ทำให้เกิดลักษณะ high output heart failure / hydrops fetalis เพราะพบลักษณะของหัวใจโต ตับม้ามโต มีน้ำในช่องท้อง ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการทำงานของตับทารกผิดปกติทำให้เกิด hypoalbuminemia ร่วมด้วย โดยที่ทารกจะแสดงอาการบวมน้ำมาน้อยเพียงใดนั้นขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อเป็นสำคัญ โดยความรุนแรงแปรปรวนตั้งแต่เป็นเพียงแค่ลักษณะของ erythroblastosis ที่ไม่รุนแรง จนถึงมีอาการของภาวะบวมน้ำอย่างชัดเจน (frank hydrops) ก็ได้ และสิ่งเหล่านี้อาจเป็นเพียงแค่อาการชั่วคราวเพราะมีโอกาสดีขึ้นได้เช่นกันในกรณีที่อาการติดเชื้อมีความรุนแรงลดลง ซึ่งส่วนมากแล้วการพบทารกบวมน้ำชัดเจนจากการติดเชื้อ CMV ถือว่าพบได้ไม่บ่อย เนื่องจากส่วนมากทารกที่ติดเชื้อ CMV มักมีอาการที่ไม่รุนแรงนัก เช่น มีลักษณะของ placentomegaly เท่านั้น ดังที่เคยรายงานว่าพบได้ประมาณร้อยละ 32 ของการติดเชื้อ CMV ของทารกในครรภ์⁽⁷⁶⁾ ในส่วนของความผิดปกติของปริมาณน้ำคร่ำ อาจเป็นได้ 2 ลักษณะคือ ในกรณีที่ทารกมีน้ำในช่องท้องหรือมีภาวะบวมน้ำจะพบว่าปริมาณของน้ำคร่ำเพิ่มมากกว่าปกติ แต่ถ้า

เป็นภาวะบวมน้ำที่เป็นรุนแรง เช่นในระยะท้ายๆ อาจพบลักษณะของน้ำคร่ำน้อยกว่าปกติเนื่องจากสัมพันธ์กับการที่ทารกมีปัญหา anemic hypoxia ได้ สำหรับลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่ค่อนข้างจำเพาะและพบได้บ่อยในทารกที่ติดเชื้อ CMV เช่น intracranial calcification, microcephaly และ brain atrophy รวมถึง hyperechoic bowel^(68;73-75;77) นั้น อาจไม่พบเสมอไปและไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อ แต่อย่างใด นอกจากนี้ประสบการณ์เกี่ยวกับทารกที่เกิดภาวะบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ที่พบได้บ่อยมากที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบว่าอาจมีลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่คล้ายคลึงกับทารกที่มีการติดเชื้อ CMV ตั้งแต่อายุในครรภ์ได้เช่นกัน^(78;79) เช่นลักษณะของ hyperechoic bowel ซึ่งเป็นไปได้ว่าการที่ลำไส้ของทารกมีลักษณะ echogenic และบางครั้งมีขนาดใหญ่กว่าปกตินั้น อาจเป็นผลมาจากการที่ลำไส้บวมขึ้น (bowel edema หรือ hydropic bowel) และแสดงถึงอาการแสดงเริ่มแรกของภาวะบวมน้ำมากกว่าจะเป็นสิ่งจำเพาะต่อการติดเชื้อ CMV ก็ได้ อย่างไรก็ตามแม้ว่าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกในครรภ์แล้วพบลักษณะของภาวะบวมน้ำโดยไม่ทราบสาเหตุ ร่วมกับมี intracerebral hemorrhage หรือ hyperechoic bowel จะสามารถเกิดจากสาเหตุได้มากมายก็ตาม แต่การที่พบลักษณะเหล่านี้ร่วมกัน ดังภาพที่ 3-2 น่าจะบ่งชี้และชักนำให้สงสัยเรื่องของการติดเชื้อ CMV ของทารกในครรภ์อย่างมาก ซึ่งสมควรได้รับการสืบค้นเพิ่มเติมต่อไป⁽³⁵⁾

สำหรับแนวทางในการตรวจคัดกรองหรือการวินิจฉัยนั้น ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำการตรวจ CMV serological screening ในสตรีที่มาฝากครรภ์เป็นกิจวัตร แต่จะทำการตรวจเมื่อสงสัยว่าเกิดการติดเชื้อขึ้นเท่านั้น ซึ่งการวินิจฉัยว่าสตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อเกิดขึ้นหรือไม่จะใช้ serology เช่น IgM และการดู seroconversion ของระดับ IgG เป็นหลัก แต่การวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกในครรภ์ที่ดีถือเป็น gold standard คือการตรวจน้ำคร่ำเพื่อค้นหา CMV nucleic acid amplification testing โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูง จะสามารถทำนายว่าทารกจะแสดงอาการของการติดเชื้อแต่กำเนิดได้ประมาณร้อยละ 75⁽⁸⁰⁾ อย่างไรก็ตามถ้าผลการตรวจน้ำคร่ำออกมาเป็นลบไม่ว่าจะตรวจโดยใช้วิธีเพาะเชื้อหรือการทำ PCR ก็ตาม ไม่สามารถยืนยันได้อย่างแน่นอนว่าทารกไม่มีการติด





ภาพที่ 3-2 แสดงคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกในครรภ์ที่มีการติดเชื้อ CMV ภาพด้านซ้ายพบว่าทารกมีหัวใจโต มีน้ำในช่องท้องเล็กน้อย และมีลักษณะของลำไส้ที่มีความเข้มเสียงมากกว่าปกติ (hyperechoic bowel) ส่วนภาพด้านขวาแสดงลักษณะของ lateral ventricle ที่ไม่เรียบและความเข้มเสียงมากกว่าปกติ (บริเวณที่ลูกศรชี้) ซึ่งเป็นลักษณะของ intracerebral hemorrhage ที่มา: Tongsong T, Sukpan K, Wanapirak C, Phadungkiatwatna P. Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: case report. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(3):169-72.

เชื้อเกิดขึ้น ซึ่งในทางปฏิบัติสำหรับโรงพยาบาลมหาราช นครเชียงใหม่ จะใช้การตรวจเลือดจากสายสะดือทารกเพื่อค้นหา IgM antibody ของทารก ร่วมกับการตรวจลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่บ่งชี้ว่าสงสัยการติดเชื้อดังกล่าว โดยเฉพาะการตรวจพบลักษณะ intracranial calcification หรือ hyperechoic bowel ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ในกรณีที่พบว่าสตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อ CMV อย่างแน่นอน พยากรณ์โรคของทารกในครรภ์ขึ้นกับระยะเวลาหรืออายุครรภ์ในช่วงที่มารดาติดเชื้อ ซึ่งแม้ว่าการติดเชื้อแบบ primary infection ของมารดาจะมีโอกาสที่ทารกในครรภ์จะติดเชื้อค่อนข้างสูงก็ตาม แต่โอกาสที่ทารกจะปกติยังคงมีมากกว่าเป็นนับเป็นส่วนใหญ่ของทารกในกลุ่มนี้ ดังนั้นการให้ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์น่าจะเป็นกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติของทารกจากลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูง และควรได้รับการยืนยันว่าทารกในครรภ์มีการติดเชื้ออย่างแน่นอนเท่านั้น

3. การติดเชื้อ syphilis

โรคซิฟิลิส เกิดจากเชื้อ spirochete ที่ชื่อว่า *Treponema pallidum* และจัดเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ชนิดหนึ่ง โดยแบ่งเป็น primary, secondary (early และ late latent) และ tertiary syphilis ตาม

ระยะเวลาของการติดเชื้อ ซึ่งถ้าการติดเชื้อหรือการดำเนินโรค active ขึ้นในระหว่างการตั้งครรภ์ จะมีโอกาสก่อให้เกิดการติดเชื้อแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ได้ โดยโอกาสของการติดเชื้อไม่เท่ากันในซิฟิลิสระยะต่างๆ ตัวอย่างเช่น⁽⁸¹⁾

- ในกรณีที่ เป็น primary syphilis ในช่วงคลอด และไม่ได้ทำการรักษามาก่อน โดยอาการแสดงคือการมีแผลริมแข็ง (chancre) คือเป็นลักษณะแผล ulcerated chancre, raise border, thick base, painless ที่บริเวณอวัยวะเพศภายนอก การเกิด vertical transmission พบได้ร้อยละ 29 (ร้อยละ 3 จะตายคลอด และ ร้อยละ 26 คลอดทารกเกิดมีชีพ)
- secondary disseminated stage เกิดตามมาหลัง primary lesion ประมาณ 4-10 สัปดาห์ ซึ่งอาจมีอาการแสดงของหูดที่บริเวณอวัยวะเพศภายนอก (condyloma lata) หรือมีผื่นตามตัวและฝ่ามือฝ่าเท้าเป็นลักษณะ maculopapular rash หรือมีอาการร่วมอื่นๆ เช่น ปวดข้อ ไข้ ปวดศีรษะ เป็นต้น ในระยะนี้หากเกิดขึ้นกับสตรีตั้งครรภ์และไม่ได้รับการรักษา จะมีโอกาสที่ทารกในครรภ์มีการติดเชื้อร้อยละ 59 (โอกาสตายคลอดร้อยละ 20 และได้ทารกเกิดมีชีพร้อยละ 39)
- latent syphilis เป็นระยะที่เกิดตามมาหลัง secondary disseminated stage โดยผู้ป่วยจะไม่มีอาการใดๆ และทราบว่าเป็นการติดเชื้อในระยะนี้ได้จาก

การตรวจเลือด (Venereal Disease Research Laboratory : VDRL) เท่านั้น โดยถ้ายังอยู่ในช่วงภายใน 1 ปีแรกหลังจากมีการติดเชื้อเกิดขึ้นจะเรียกว่า early latent syphilis ถ้าไม่ได้รับการรักษาโอกาสที่ทารกในครรภ์จะมีการติดเชื้ออยู่ที่ร้อยละ 50 (ตายคลอดร้อยละ 17 และเกิดมีชีพร้อยละ 33) แต่ถ้าระยะเวลาหลังได้รับเชื้อเกิน 1 ปีแล้ว จะเรียกว่าอยู่ในระยะ late latent syphilis ซึ่งถ้าไม่รักษาโอกาสทารกในครรภ์ติดเชื้อคือร้อยละ 13 (ตายคลอดร้อยละ 5 และเกิดมีชีพร้อยละ 8) ซึ่งจากประสบการณ์ที่ผ่านมาพบว่าระยะ late latent syphilis เป็นระยะที่พบได้บ่อยในสตรีตั้งครรภ์ และตรวจพบจากการเจาะเลือด VDRL ซึ่งเจาะเป็นกิจวัตรอยู่แล้วในขณะที่มาฝากครรภ์ครั้งแรก

- tertiary syphilis เป็นระยะสุดท้ายของโรคถ้าไม่ได้รับการรักษาเลยเป็นเวลานาน พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย โดยจะมีอาการแสดงทางระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

สำหรับการติดเชื้อซิฟิลิสของทารกในครรภ์นั้นพบว่าความเสี่ยงแตกต่างกันไปในแต่ละระยะของโรค และพบว่าถ้ามารดามีการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยจะทำให้เพิ่มโอกาสที่ทารกในครรภ์จะติดเชื้อซิฟิลิสได้มากขึ้น ในส่วนของอาการแสดงของการติดเชื้อในครรภ์ที่พบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ได้แก่ ภาวะบวมน้ำทั้งตัว รกหนากว่าปกติ น้ำคร่ำมาก มีน้ำในช่องท้อง ผิวหนังทารกบวมกว่าปกติ ตับม้ามโต มีลักษณะ hyperechoic bowel หรือ ลำไส้เล็กโป่งพองกว่าปกติ และอาจพบว่าการเสียชีวิตในครรภ์ได้⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการแสดงไม่มีสิ่งใดที่จำเพาะหรือแตกต่างจากทารกบวมน้ำจากสาเหตุอื่นๆในกลุ่มของการติดเชื้อในครรภ์ที่ชัดเจน นอกจากนี้ทารกในครรภ์ที่ติดเชื้อจำนวนมากอาจไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆเลยก็ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการตรวจเลือดยืนยันเสมอ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจเพื่อยืนยันว่ามารดามีการติดเชื้อซิฟิลิสเกิดขึ้นจริง เช่น การดูระดับ titer ของ non-treponemal test เช่น VDRL ที่ควรมีการเพิ่มขึ้นเป็นลักษณะ 4-fold rising (ซึ่งก่อนหน้านี้ควรได้รับการตรวจยืนยันแล้วว่าไม่ใช่ false positive VDRL เช่นการตรวจ microagglutination assay for antibodies to T. pallidum (MHA-TP) หรือ fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS) ซึ่งเป็น treponemal-specific test เพื่อเป็นการยืนยันว่าเคยได้รับเชื้อซิฟิลิสมาก่อนจริง)

หรืออาจใช้การตรวจน้ำคร่ำเพื่อค้นหาเชื้อ T. pallidum โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ก็ได้เช่นกัน

หากตรวจพบว่าการติดเชื้อซิฟิลิสในระหว่างตั้งครรภ์ สตรีตั้งครรภ์ควรได้รับการรักษาเพื่อกำจัดเชื้อซิฟิลิสและยังเป็นการป้องกันไม่ให้ทารกในครรภ์เกิดการติดเชื้อตามมา ซึ่งยาหลักที่ใช้ในการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อซิฟิลิสไม่ว่าจะอยู่ในระยะใดก็ตาม ดังที่ CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) แนะนำคือ penicillin G เช่น ในกรณีของ late latent syphilis ยาที่ใช้ในการรักษาสตรีตั้งครรภ์คือ Benzathine penicillin G 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน 3 สัปดาห์ เป็นต้น⁽⁸⁷⁾ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่จัดว่าเป็นทางเลือกอื่นที่ดีกว่ายา penicillin ในการรักษาช่วงตั้งครรภ์ เนื่องจากโดยปกติแล้วยาในกลุ่มอื่นที่ใช้ได้คือ erythromycin ซึ่งสามารถรักษาได้เฉพาะการติดเชื้อในมารดาเท่านั้น แต่ยากกลุ่มนี้ไม่สามารถผ่านรกได้ตัก ดังนั้นจึงไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อของทารกในครรภ์ได้ สำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติการแพ้ยากกลุ่ม penicillin จึงสมควรได้รับการทดสอบ skin test เพื่อประเมินว่ามีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้รุนแรงแบบ anaphylaxis มากน้อยเพียงใด และควรได้รับการ desensitization ก่อนการให้ยา penicillin นอกจากนี้ภายหลังการให้ยาและเชื้อซิฟิลิสโดนทำลายด้วยฤทธิ์ยา อาจเกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า Jarisch-Herxheimer reaction ซึ่งมักพบได้ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อซิฟิลิสในระยะแรก (primary syphilis) และพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของการติดเชื้อชนิด secondary infection ซึ่งสิ่งสำคัญคือมักพบว่าการหดตัวของกล้ามเนื้อตามลูกตามมาและในบางกรณีอาจมี fetal heart rate deceleration เกิดขึ้นได้เช่นกัน ดังนั้นในช่วงแรกของการให้ยาอาจต้องเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ อย่างไรก็ตามเหตุการณ์ดังกล่าวมักหายไปได้เองภายใน 24 ชั่วโมงแรก ประเด็นที่ต้องคำนึงถึงเพิ่มเติมคือสตรีตั้งครรภ์ที่พบว่าการติดเชื้อซิฟิลิสเกิดขึ้น ควรได้รับการให้คำปรึกษาเรื่องการตรวจโรคเอดส์ร่วมด้วยทุกราย เนื่องจากเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์เช่นกัน จึงพบว่าการติดเชื้อร่วมกันได้บ่อย และอาจส่งผลให้พยากรณ์โรคแย่ลงในกรณีที่มี anti HIV positive ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติของการฝากครรภ์ที่ถือเป็นมาตรฐานทั่วไป รวมทั้งที่ปฏิบัติเป็นกิจวัตรที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่จะทำการให้คำปรึกษาแนะนำเรื่องการเจาะเลือดสตรีตั้งครรภ์ใน



การฝากครรภ์ครั้งแรกซึ่งรวมถึงการเจาะเลือด VDRL เพื่อหาการติดเชื้อซิฟิลิส และตรวจ anti-HIV ร่วมด้วย และทำการตรวจถ้าผู้ป่วยให้ความยินยอม จึงทำให้การรักษาริซซิฟิลิสและการป้องกันการติดเชื้อของทารกในครรภ์ทำได้อย่างมีประสิทธิภาพและโอกาสที่จะพบทารกบวมน้ำจากสาเหตุการติดเชื้อซิฟิลิสลดลงอย่างมากในปัจจุบัน

4. การติดเชื้อ toxoplasmosis

เชื้อ *Toxoplasma gondii* เป็นโปรโตซัวชนิดหนึ่ง ซึ่งมีทั้งหมด 3 ระยะในวงจรชีวิต คือ tachyzoite (เป็นระยะที่แบ่งตัวและรุกรานเซลล์ร่างกายเมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้น), bradyzoite (อยู่ในระยะของ latent infection และมีรูปร่างเป็น cyst) และ sporozoite (พบในช่วงที่เป็น oocysts และสามารถทนทานอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้ เช่น ในลำไส้ของแมวและปนเปื้อนมากับอุจจาระแมว เป็นต้น) ซึ่งการติดเชื้อมักเกิดจากการรับประทานเนื้อสัตว์ที่ปรุงไม่สุกพอและมีการปนเปื้อนของ tissue cysts อยู่ หรืออาจเกิดจากการสัมผัสโดยตรงกับอุจจาระแมว ดิน หรือน้ำที่ไม่สะอาดและมี oocysts ของเชื้อ toxoplasmosis อยู่ และพบว่าร้อยละ 85 ของสตรีตั้งครรภ์มีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อขึ้นได้ และส่งผลให้ทารกในครรภ์เกิดการติดเชื้อได้เช่นกัน ซึ่งอุบัติการณ์และความรุนแรงของการติดเชื้อ toxoplasmosis แต่กำเนิดขึ้นกับอายุครรภ์ ในขณะที่เกิดการติดเชื้อในมารดา โดยพบว่าความเสี่ยงของการติดเชื้อของทารกเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ เช่น ในขณะอายุครรภ์ 13 สัปดาห์ ทารกในครรภ์มีโอกาสติดเชื้อร้อยละ 6 แต่ที่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ โอกาสติดเชื้อของทารกจะเพิ่มสูงถึงร้อยละ 72 เป็นต้น⁽⁸⁸⁾ ซึ่งถ้ากล่าวโดยรวมแล้ว หากสตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อเกิดขึ้นก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ พบว่าทารกในครรภ์จะมีโอกาสติดเชื้อ toxoplasmosis แต่กำเนิดประมาณร้อยละ 11 แต่ถ้าสตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อหลังจากอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ โอกาสที่ทารกในครรภ์จะติดเชื้อเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 45⁽⁸⁹⁾ ในทางกลับกันความรุนแรงของการติดเชื้อของทารกในครรภ์นั้นจะแปรผกผันกับอายุครรภ์ กล่าวคือถ้าทารกในครรภ์มีการติดเชื้อตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ จะทำให้ความรุนแรงหรืออาการแสดงมากกว่าทารกที่ติดเชื้อในช่วงอายุครรภ์ที่มากแล้ว⁽⁸⁸⁾ แต่ถ้าสตรีตั้งครรภ์เคยมีประวัติของการติดเชื้อ toxoplasmosis มา

ก่อนหน้าที่จะตั้งครรภ์ จะมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นในร่างกาย และโอกาสที่ทารกในครรภ์จะติดเชื้อ toxoplasmosis ถือว่าน้อยมาก

สำหรับอาการแสดงของการติดเชื้อ toxoplasmosis นั้น ถ้าเป็นการติดเชื้อแบบ acute infection ในสตรีตั้งครรภ์หรือทารกแรกคลอด มักไม่มีอาการใดๆ และอาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจเลือด หรือถ้ามีอาการมักเป็นลักษณะของการติดเชื้อทั่วไปและไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย มีไข้ ปวดกล้ามเนื้อ มีผื่นทั่วร่างกายเป็นแบบ maculopapular rash หรือมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโตขึ้น อย่างไรก็ตามแม้ว่าทารกในครรภ์จะเกิดการติดเชื้อขึ้นก็ตาม พบว่าทารกส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 85) ไม่มีอาการใดๆเมื่อแรกเกิด แต่ทารกเหล่านี้มักมีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อตามมาในภายหลัง เช่น visual impairment, mental and cognitive abnormalities เป็นต้น ดังนั้นสำหรับทารกที่ติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์ จะมีเพียงร้อยละ 15 เท่านั้นที่แสดงอาการตั้งแต่แรกเกิด ซึ่งอาการที่ถือเป็น classic triad ที่สำคัญของการติดเชื้อ toxoplasmosis คือ hydrocephalus, chorioretinitis และ intracranial calcification แต่ในความเป็นจริงแล้ว classic triad ดังกล่าวพบได้เพียงร้อยละ 10 ของทารกที่ติดเชื้อเท่านั้น และอาการแสดงอื่นๆของทารกที่มีการติดเชื้อ อาจมีได้หลายประการ เช่น น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าปกติ ตับม้ามโต ตัวเหลือง ชีต อย่างไรก็ตามถ้าทารกแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิด จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวเพิ่มขึ้น แม้ว่าอาการของภาวะบวมน้ำจะไม่ใช่ลักษณะจำเพาะของการติดเชื้อ toxoplasmosis แต่ถือว่าเป็นสิ่งที่พบได้และมีรายงานไว้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นลักษณะของ รกที่หนากว่าปกติ น้ำในช่องปอด น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ตับโต และมีน้ำในช่องท้อง เป็นต้น⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

การวินิจฉัยว่าทารกในครรภ์มีการติดเชื้อ toxoplasmosis หรือไม่นั้น เริ่มจากการวินิจฉัยการติดเชื้อในสตรีตั้งครรภ์จากการตรวจเลือดเพื่อค้นหาลักษณะ seroconversion โดยการตรวจ IgG และ IgM ซึ่งปกติแล้ว IgG ต่อ toxoplasmosis สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ 1-2 สัปดาห์หลังมีการติดเชื้อเกิดขึ้น ขึ้นสู่ระดับสูงสุดที่เวลาประมาณ 1-2 เดือน และคงอยู่ไปตลอดชีวิต แต่ IgM จะสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่วันแรกของการติดเชื้อหรือไม่เกินระยะเวลาประมาณ 10 วัน จากนั้นจะมีระดับสูงสุดและคงอยู่ไปอีกประมาณ 2-3 เดือนก่อนจะค่อยๆลด



ลงและตรวจไม่พบในเวลาต่อมา แต่ในบางราย IgM อาจคงอยู่เป็นเวลานานหลายปีได้⁽⁹³⁾ ดังนั้นการตรวจพบ toxoplasmosis IgM positive ในสตรีตั้งครรภ์นั้น อาจไม่ได้แปลว่ามี acute infection เกิดขึ้นเสมอไป จึงควรแปลผลร่วมกันทั้งการเกิด seroconversion ใน IgG และ IgM สำหรับการติดเชื้อในสตรีตั้งครรภ์ ส่วนการติดเชื้อของทารกในครรภ์ อาจทำการวินิจฉัยจากลักษณะความผิดปกติบางอย่างจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง เช่น intracranial calcification, hydrocephalus, liver calcification, ascites, placental thickening, hyperechoic bowel, fetal growth restriction เป็นต้น หรือแม้แต่การตรวจพบภาวะบวมน้ำของทารกที่ยังไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน หนึ่งในกรณีสืบค้นสาเหตุของอาการบวมน้ำในกลุ่มการติดเชื้อในครรภ์ (TORSCH infection) ควรมีการตรวจเกี่ยวกับ toxoplasmosis ร่วมด้วย ซึ่งการวินิจฉัยอาจใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) ของเชื้อ Toxoplasma gondii genome ในน้ำคร่ำหรือเลือดจากสายสะดือทารก อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมักใช้การตรวจหา toxoplasma IgM จากเลือดสายสะดือทารกเป็นหลัก หรือแม้แต่การตรวจในน้ำคร่ำก็ใช้ได้เช่นกัน แต่สำหรับ IgM ในน้ำคร่ำนั้นอาจไม่สามารถตรวจพบได้เสมอไปแม้ว่าจะมีการติดเชื้อเกิดขึ้น ดังนั้นถ้าตรวจไม่พบ IgM ในน้ำคร่ำ ยังไม่สามารถมั่นใจได้ว่าไม่มีการติดเชื้อ toxoplasmosis

เนื่องจากอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ toxoplasmosis ในสตรีตั้งครรภ์ยังไม่สูงมากนัก ดังนั้นจึงยังไม่ได้มีการแนะนำให้ตรวจคัดกรองในเรื่องนี้อย่างเป็นกิจวัตร ยกเว้นในกรณีที่มีประวัติตั้งครรภ์มีผลเลือด HIV เป็นบวก อาจพิจารณาตรวจเรื่องนี้ร่วมด้วย และถ้าพบว่าสตรีตั้งครรภ์มีภูมิคุ้มกัน (IgG) ต่อ toxoplasmosis แล้ว ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ ทารกในครรภ์จะไม่เกิดการติดเชื้อในครรภ์แต่อย่างใด แต่ถ้าตรวจยืนยันแล้วพบว่าสตรีตั้งครรภ์มีการติดเชื้อเกิดขึ้นจริง ควรได้รับการรักษาไม่ว่าสตรีตั้งครรภ์จะมีอาการหรือไม่ก็ตาม และไม่ว่าจะตรวจพบลักษณะการติดเชื้อของทารกในครรภ์หรือไม่ก็ตามด้วย เนื่องจากการรักษาโดยการให้ยาในมารดาพบว่าสามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อของทารกในครรภ์ลงได้ แม้ว่าจะไม่ได้เป็นการป้องกันได้ทั้งหมดหรือไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่พิสูจน์ได้ว่ามีประโยชน์อย่างแน่นอนก็ตาม⁽⁹⁴⁾ โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อในสตรีตั้งครรภ์คือ spiramycin ซึ่งแม้ว่าจะช่วยลดโอกาสและความเสี่ยงของการติดเชื้อ

ของทารกในครรภ์ แต่ไม่ถือว่าเป็นยาหลักสำหรับการรักษาทารกในครรภ์ที่มีการติดเชื้อ ดังนั้นถ้าพบว่าการติดเชื้อของทารกในครรภ์เกิดขึ้นร่วมด้วย ยาหลักที่ใช้ในการรักษาคือยากลุ่ม pyrimethamine, sulfonamides และ folinic acid⁽⁹⁵⁾ ซึ่งสามารถกำจัดเชื้อทั้งในรกและตัวทารกเองได้ด้วย อย่างไรก็ตามจากหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันพบว่าประสิทธิภาพของการรักษายังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก⁽⁹⁶⁻¹⁰²⁾

สำหรับการป้องกันการติดเชื้อ toxoplasmosis ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนและไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ว่ามีวิธีป้องกันใดที่มีประสิทธิภาพอย่างชัดเจนโดยเฉพาะการป้องกันไม่ให้ทารกในครรภ์เกิดการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงโอกาสในการสัมผัสเชื้อให้มากที่สุด เช่น การปรุงเนื้อสัตว์ให้สุกเพียงพอ หรือการล้างผักผลไม้ให้สะอาด รวมถึงการระมัดระวังในการสัมผัสกับแมว โดยเฉพาะอุจจาระแมว ซึ่งอาจเป็นแหล่งที่มีเชื้ออยู่ได้ รวมถึงถ้ามีการเลี้ยงแมว ไม่ควรเลี้ยงไว้ในบ้าน และพยายามหลีกเลี่ยงการให้อาหารแมวด้วยเนื้อสัตว์ดิบหรือยังไม่ผ่านการปรุงสุกที่เพียงพอด้วย

การถ่ายเทเลือดระหว่างทารกครรภ์แฝดที่ไม่สมดุลง

การถ่ายเทเลือดระหว่างทารกครรภ์แฝดที่ไม่สมดุลง (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) หรือการถ่ายเทเลือดระหว่างทารกแฝดทั้งสองคนอย่างไม่สมดุล พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของครรภ์แฝดประเภท monochorionic twin⁽¹⁰³⁾ ซึ่งพยาธิสภาพเกิดจากความผิดปกติในการไหลเวียนเลือด โดยในภาวะปกติทารกแฝดชนิด monochorionic twin จะมีเส้นเลือดบริเวณรกที่เชื่อมต่อกันเรียกว่า vascular anastomoses โดยอาจเป็นเส้นเลือดแดงเชื่อมกับเส้นเลือดดำ (artery to vein : A-V anastomosis) หรือเส้นเลือดแดงเชื่อมต่อกับเส้นเลือดแดง (artery to artery : A-A anastomosis) หรือเส้นเลือดดำต่อเชื่อมกับเส้นเลือดดำ (vein to vein : V-V anastomosis) ซึ่งในภาวะปกติการไหลเวียนเลือดระหว่างทารกทั้งคู่จะผ่านไปมาระหว่างเส้นเลือดที่เชื่อมต่อกันเหล่านี้อย่างสมดุล แต่เมื่อใดก็ตามที่มีการไหลเวียนเลือดเกิดภาวะไม่สมดุล โดยมีการไหลเวียนของเลือดจากทารกคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่งเป็นแบบทางเดียว (unidirectional flow) ผ่านทาง arteriovenous (A-V)



anastomosis ทำให้เลือดดำ (deoxygenated blood) จากเส้นเลือดแดง (artery) ของทารกที่เป็น donor twin ถูกส่งเข้าไปยัง cotyledon ที่ใช้ร่วมกันระหว่างทารกทั้งสอง จากนั้นเกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซขึ้นทำให้เปลี่ยนจากเลือดดำ (deoxygenated) เป็นเลือดแดง (oxygenated blood) แต่แทนที่เลือดนี้จะไหลกลับเข้ามาสู่ทารกคนเดิม แต่เลือดกลับมีการไหลไปสู่เส้นเลือดดำ (vein) ซึ่งเป็นของทารกอีกคนหนึ่ง ทำให้ทิศทางการไหลของเลือดเป็นแบบทางเดียว คือเลือดไหลจากเส้นเลือดแดง (artery) ของทารกคนหนึ่งไปเข้าสู่เส้นเลือดดำ (vein) ของทารกอีกคนหนึ่งผ่านทาง A-V anastomose ซึ่งถ้าเหตุการณ์ดังกล่าวนี้จะทำให้เกิดปัญหา imbalance ระหว่างปริมาตรเลือดของทารกทั้งคู่ และเกิดสิ่งที่เรียกว่า Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) คือมีทารกคนหนึ่งเป็นฝ่ายให้เลือดหรือ donor twin ในขณะที่ทารกคนที่เหลือเป็นฝ่ายได้รับเลือดตลอดเวลาเรียกว่า recipient twin ทำให้ donor twin จะมีลักษณะซีด การเจริญเติบโตช้า ตัวเล็กกว่าปกติ และมีปริมาณน้ำคร่ำที่น้อยมาก จนทำให้ส่วนของ intertwin membrane แนบติดไปกับส่วนลำตัวของทารก เรียกว่าเป็น stuck twin ในทางกลับกันทารกที่เป็น recipient twin จะมีลักษณะตัวแดงกว่าปกติ ปริมาณน้ำคร่ำมาก หัวใจโต และมีลักษณะบวมน้ำ เนื่องจากมีปริมาตรเลือดที่มากเกินไป จนเกิดภาวะ high output heart failure เป็นต้น ซึ่งปัญหาที่ตามมาคือเมื่อทารกที่เป็น recipient twin มีปริมาณน้ำคร่ำมาก จะทำให้มดลูกมีขนาดใหญ่มากผิดปกติ เกิด uterine overdistension และนำไปสู่การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด และคลอดก่อนกำหนดในที่สุด ซึ่งช่วงอายุครรภ์ที่คลอดอาจน้อยมากจนทารกทั้งสองคนไม่สามารถเลี้ยงรอดได้ หรือถ้าไม่เกิดการคลอดก่อนกำหนดแต่การดำเนินโรค TTTS เป็นไปอย่างต่อเนื่อง ทารกที่เป็น donor twin จะมีปัญหา contracture, pulmonary hypoplasia, severe hypoxemia, severe growth restriction และเสียชีวิตในครรภ์ หรือแม้แต่ว่าทารกที่เป็น recipient twin เองก็ตาม ก็อาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ หัวใจล้มเหลว และนำไปสู่การเสียชีวิตในครรภ์ได้ หรือในช่วงหลังคลอดทารกที่เป็น recipient twin จะมีปัญหาหัวใจล้มเหลว จาก severe hypervolemia และ severe hyperviscosity หรือเกิด occlusive thrombosis, severe hyperbilirubinemia & kernicterus จากการที่มี polycythemia ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย (diagnostic criteria) TTTS นั้น ในเบื้องต้นนอกจากเป็นครรภ์แฝดชนิด monochorion แล้ว ควรมีองค์ประกอบ 2 ประการหลักได้แก่ ⁽¹⁰³⁾

1. polyuria & polyhydramnios ในถุงน้ำคร่ำของทารกที่เป็น recipient twin โดยถือเกณฑ์ที่ deep vertical pocket > 8 เซนติเมตรในช่วงอายุครรภ์ก่อน 20 สัปดาห์ และ deep vertical pocket > 10 เซนติเมตรในช่วงอายุครรภ์ 20-26 สัปดาห์ (แต่ถ้าในประเทศสหรัฐอเมริกาจะถือเอา deep vertical pocket ที่ 8 เซนติเมตรเป็นเกณฑ์ ไม่ว่าอายุครรภ์เป็นเท่าใดก็ตาม)
2. oliguric & oligohydramnios ในถุงน้ำคร่ำของทารกที่เป็น donor โดยถือเกณฑ์ที่ deep vertical pocket < 2 เซนติเมตร

โดยทั่วไปอาการของ TTTS มักปรากฏในช่วงประมาณกึ่งกลางของการตั้งครรภ์ โดยอายุครรภ์ที่พบได้บ่อยจะเป็นช่วง 15-26 สัปดาห์ ⁽¹⁰³⁾ อย่างไรก็ตาม มีผู้รายงานว่าพบทารกครรภ์แฝดที่เป็น TTTS รวมทั้งมีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์เช่นกัน ⁽¹⁰⁴⁾ ซึ่งอาการแสดงแรกที่ทำให้สงสัยมักเริ่มจากการเห็นปริมาณน้ำคร่ำระหว่างทารกสองคนที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน เป็นลักษณะของ hydramnios-oligohydramnios แล้วจึงนำไปสู่การวินิจฉัยที่แน่ชัดจากการวัด deep vertical pocket ของน้ำคร่ำในแต่ละถุงน้ำคร่ำ **ดังภาพที่ 3-3**

เมื่อทำการวินิจฉัยภาวะ TTTS แล้ว ควรได้มีการแบ่งระยะของโรคด้วย เพื่อเป็นการบอกถึงระดับความรุนแรงโดยรวม ซึ่งระบบที่ใช้กันทั่วไปเป็นสากลคือการแบ่งความรุนแรงตาม Quintero staging system ⁽¹⁰⁵⁾ ซึ่งเป็นการแบ่งระยะจากลักษณะที่ตรวจพบทางคลินิ-
เสียงความถี่สูง ได้แก่

1. **Stage I :** หมายถึงการวัดปริมาณน้ำคร่ำจาก maximum vertical pocket ของ donor twin น้อยกว่า 2 เซนติเมตร และ recipient twin มากกว่า 8 เซนติเมตร
2. **Stage II :** หมายถึงการที่ไม่สามารถมองเห็นกระเพาะปัสสาวะของ donor twin แม้ว่าเวลาผ่านไปอย่างน้อย 60 นาทีแล้วก็ตาม
3. **Stage III :** หมายถึงการตรวจพบความผิดปกติของคลื่นเสียงดอปเพลอร์ ไม่ว่าจะเป็นเส้นเลือด



ภาพที่ 3-3 แสดงภาพคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งเป็นภาพตัดขวางส่วนท้องของทารกครรภ์แฝดที่มี TTTs โดยสิ่งที่ต่างกันชัดเจนคือปริมาณน้ำคร่ำ ซึ่งภาพทารกทางซ้ายเป็นแฝดรับที่มีปริมาณน้ำคร่ำมากผิดปกติ ในขณะที่ภาพด้านขวาเป็นทารกแฝดให้ ซึ่งมีน้ำคร่ำน้อยมากจนถูกน้ำคร่ำแนบติดกับลำตัวทารกเห็นลักษณะเป็นทารกที่ลอยติดกับผนังมดลูกด้านบน เรียกว่า *stuck twin*

umbilical artery, umbilical vein หรือ ductus venosus

4. **Stage IV :** หมายถึงการตรวจพบลักษณะของภาวะบวมน้ำ (*hydrops fetalis*) ในทารกคนใดคนหนึ่ง
5. **Stage V :** หมายถึงการที่ทารกคนหนึ่งเสียชีวิตในครรภ์แล้ว

ซึ่งการแบ่งระยะแบบ Quintero staging นี้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ค่อนข้างมากกว่าเหมาะสมหรือไม่ เนื่องจากระยะที่เป็นอาจไม่ได้แปรผกผันตามอัตราการรอดชีวิตของทารกแฝดเสมอไปและอาจไม่ได้บอกถึงการดำเนินของโรคด้วย ดังนั้นมีผู้เสนอว่าอาจต้องมีการปรับปรุงหรือเปลี่ยนแปลงใหม่ โดยน่าจะนำข้อมูลในด้านอื่นๆมาพิจารณาร่วมด้วย เช่น การประเมินการทำงานของหัวใจทารก เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่บอกพยากรณ์โรคได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันยังไม่มีระบบอื่นที่ถือว่ามีประสิทธิภาพและได้รับการยอมรับในการนำมาทดแทน Quintero staging system ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังคงใช้ระบบ staging ตามแบบของ Quintero ต่อไป

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า recipient twin ของทารกครรภ์แฝดที่เป็น TTTs จะมีลักษณะของอาการบวมน้ำเกิดขึ้นได้ถ้าอาการของโรคมีความรุนแรงหรือดำเนินมาเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากปริมาตรเลือดในร่างกายมีมากผิดปกติและมี volume overload ซึ่งลักษณะที่ตรวจพบทางคลื่นเสียงความถี่สูงจะคล้ายกับทารกที่บวมน้ำแบบ high output heart failure คือเริ่มต้นจากปริมาณน้ำคร่ำที่มากขึ้น หรือมีหัวใจโตมากผิดปกติ ซึ่งถ้าเป็นในระยะแรกของโรคอาจยังไม่พบความผิดปกติของการทำงานของหัวใจมากนัก เพราะหัวใจที่โตขึ้นเกิดจากกลไกการปรับตัวของร่างกายให้เหมาะสมกับปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้น แต่ถ้ามารดาทำโรคนานขึ้นหรือความรุนแรงของโรคมากขึ้น อาจทำให้หัวใจทำงานไม่ไหวอีกต่อไปและทำให้พบภาวะบวมน้ำรวมถึงหัวใจล้มเหลวตามมา ดังนั้นในกรณีทารกครรภ์แฝด โดยเฉพาะชนิด monochorion ถ้าพบภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นโดยไม่พบสาเหตุอื่นที่ชัดเจน ควรนึกถึงสาเหตุจาก TTTs ด้วยโดยเฉพาะในกรณีที่ทารกอีกคนหนึ่งมีลักษณะ oligohydramnios ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น



เนื่องจากในปัจจุบันเริ่มมีผู้สนใจเกี่ยวกับการทำงานของหัวใจของทารกแฝดที่เกิดปัญหา TTTS มากขึ้น โดยเฉพาะทารกที่เป็น recipient twin ซึ่งมักเกิดหัวใจล้มเหลว (heart failure) ได้บ่อย จากการที่ต้องรับปริมาณเลือดมากเกินไปจนความจำเป็น จึงมีผู้พยายามตรวจ fetal echocardiography ของทารกเพื่อประเมินระบบหัวใจและหลอดเลือดของทารก และเพื่อเป็นข้อมูลสำคัญที่นำมาประเมินความรุนแรงของโรค⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ โดยเฉพาะในกรณี TTTS stage II ที่อาจจะมีช่วงความผิดปกติค่อนข้างกว้างและเป็นช่วงก้ำกึ่งของการเลือกวิธีการรักษา เนื่องจากโดยทั่วไปแล้วการรักษา TTTS มักขึ้นกับความรุนแรงของโรคตาม Quintero staging (ดังที่ได้กล่าวโดยละเอียดเกี่ยวกับวิธีการรักษานิตต่าง ๆ ต่อไป) กล่าวคือ ถ้าเป็น TTTS ที่รุนแรง ซึ่งหมายถึง stage III และ IV การรักษาที่ถือเป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือการใช้เลเซอร์จี้ทำลายเส้นเลือดที่เชื่อมต่อกันระหว่างทารกแฝดทั้งสองคน แต่ถ้าเป็น TTTS ใน stage I และ II การรักษาด้วยเลเซอร์ยังไม่มีการศึกษายืนยันที่เด่นชัดว่ามีประโยชน์จริง สำหรับ TTTS ในระยะที่ 1 นั้นไม่ค่อยเป็นที่ถกเถียงเท่าไรนัก แต่สำหรับระยะที่ 2 อาจเป็นช่วงก้ำกึ่งดังที่ได้กล่าวไปแล้ว และบางครั้งทารกที่เป็น TTTS มีการดำเนินของโรคค่อนข้างรวดเร็ว ทำให้ทารกบางส่วนเปลี่ยนจากระยะที่ 2 เป็นระยะที่ 3 ภายในเวลาอันสั้น และอาจไม่สามารถตรวจติดตามได้ทัน ดังนั้นจึงมีผู้เสนอให้นำประเด็นอื่นๆ มาพิจารณาร่วมด้วย โดยเฉพาะเรื่องการทำงานของหัวใจ เช่น ทารก TTTS ที่อยู่ในระยะที่ 2 แต่มีการทำงานของหัวใจไม่ดีและเริ่มมีอาการของหัวใจล้มเหลว ในบางกรณีอาจถือว่าสมควรพิจารณาให้การรักษาด้วยเลเซอร์ หรือควรมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดมากกว่าโรคจะดำเนินไปสู่ระยะที่ 3 หรือไม่ ซึ่งมีการศึกษาได้เสนอระบบการแบ่งระยะของ TTTS ให้เป็น stage 2A และ stage 2B ตามการทำงานของหัวใจด้วยเช่นกัน⁽¹⁰⁹⁾ สำหรับรูปแบบในการประเมินการทำงานของหัวใจนั้นได้มีผู้เสนอไว้หลายวิธี เช่น การวัด cardiovascular profile score (CVPS)⁽¹¹⁰⁾ ซึ่งเป็นการนำลักษณะหลายประการที่ตรวจพบจากคลื่นเสียงความถี่สูง เช่น การมีหรือไม่มีภาวะบวมน้ำ, abnormal venous and arterial Doppler, หัวใจโตผิดปกติ (cardiomegaly), การมีลิ้นหัวใจ mitral หรือ tricuspid regurgitation (atrioventricular : AV valve regurgitation) และการเกิด cardiac dysfunction แล้วนำมาสังเคราะห์พบทั้งหมดมาประเมินตามระบบการให้

คะแนน เป็นต้น หรือวิธีประเมินโดยใช้ค่า Myocardial performance index (MPI หรือ Tei index)⁽¹¹¹⁾ ซึ่งเป็นการวัดโดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์และเป็นการประเมินการทำงานของหัวใจห้องล่าง (ventricle) เป็นหลักว่าทำงานได้เป็นปกติหรือไม่ ซึ่งสามารถคำนวณแยกระหว่างหัวใจห้องล่างซ้ายหรือหัวใจห้องล่างขวาได้ ซึ่งรายละเอียดของการตรวจจะกล่าวในบทที่ 4 เกี่ยวกับการประเมินการทำงานของหัวใจต่อไป

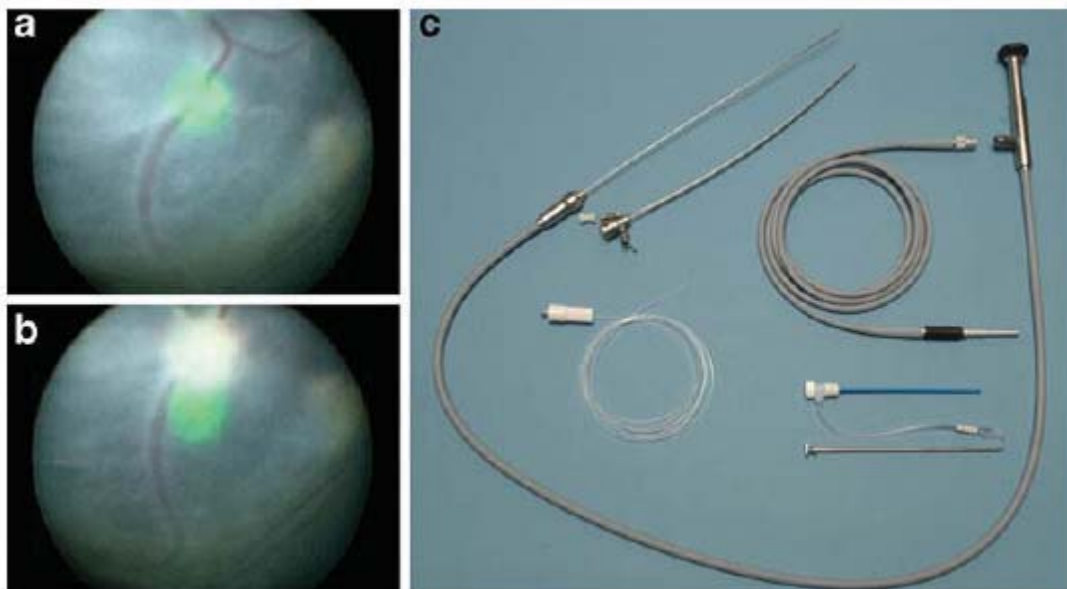
โดยรวมแล้วพยากรณ์โรคของทารกครรภ์แฝดที่เป็น TTTS ค่อนข้างแปรปรวน โดยอัตราการรอดชีวิตของ TTTS ที่วินิจฉัยได้ก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ มีรายงานไว้ตั้งแต่ร้อยละ 7 ถึง ร้อยละ 75⁽¹¹²⁾ แต่มีรายงานว่ามียุทธการตายปริกำเนิดได้สูงถึงร้อยละ 80-100 ถ้าไม่ได้รับการรักษาใดๆ⁽¹⁰³⁾ ซึ่งแนวทางการรักษา TTTS มีได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น การใช้เลเซอร์จี้ทำลายเส้นเลือดบริเวณรกที่เชื่อมต่อกันระหว่างทารกทั้งสอง (laser coagulation of anastomosis vessels), การเจาะระบายน้ำคร่ำเป็นระยะ (serial amnioreduction), การเลือกให้ทารกคนใดคนหนึ่งเสียชีวิตในครรภ์ (selective fetocide), การเจาะทะลุแผ่นกั้นถุงน้ำคร่ำระหว่างทารกทั้งสองคน (septostomy) หรือแม้แต่การสังเกตอาการและตรวจติดตามเป็นระยะโดยไม่ต้องมีหัตถการใดๆ ซึ่งประเด็นเรื่องวิธีการรักษาภาวะ TTTS นั้น ได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง แต่การศึกษาที่สำคัญคือ การศึกษานิต randomized controlled trial ที่ได้มีการตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine เมื่อปี ค.ศ. 2004⁽¹¹³⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาในทารกที่มีปัญหา severe TTTS ในช่วงอายุครรภ์ก่อน 26 สัปดาห์ และแบ่งทารกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์จี้ทำลายเส้นเลือดที่เชื่อมต่อกันระหว่างทารกทั้งสองคน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการเจาะระบายน้ำคร่ำเป็นระยะ ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยเลเซอร์ได้ผลดีกว่าการเจาะระบายน้ำคร่ำเป็นระยะๆ อย่างมีนัยสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นในแง่ของอายุครรภ์เมื่อคลอด (33 สัปดาห์ กับ 29 สัปดาห์ ในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์ กับกลุ่มที่รักษาโดยการเจาะระบายน้ำคร่ำตามลำดับ), อัตราการรอดชีวิตของทารกที่อายุ 6 เดือน (ร้อยละ 76 กับ ร้อยละ 51 ในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์กับกลุ่มที่รักษาโดยการเจาะระบายน้ำคร่ำ ตามลำดับ), ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทของทารกในกลุ่มที่รักษาด้วยเลเซอร์มีน้อยกว่า อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญเกิดขึ้นได้ คือการมีถุงน้ำ

คร่ำแตกก่อนกำหนด (preterm premature rupture of membrane : PPROM) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 9

ในทางกลับกันจากผลการศึกษาในเวลาต่อมาในปี 2007⁽¹¹⁴⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT เช่นกัน ให้ผลที่แตกต่างออกไป เนื่องจากพบว่าการรักษา TTTS ด้วยวิธี amnioreduction หรือ selective fetoscopic laser ablation ก็ตาม ทารกจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 75 และ ร้อยละ 65 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าสำหรับทารกครรภ์แฝดที่มีปัญหา severe TTTS ในช่วงก่อนอายุครรภ์ 26 สัปดาห์นั้น แนวทางการรักษาที่ดีที่สุดและถือเป็นมาตรฐานคือ laser coagulation of vascular anastomoses ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการทำ serial amnioreduction⁽¹⁰³⁾ แต่สำหรับ mild TTTS เช่น Quintero stage I ยังต้องการการศึกษาแบบ randomized controlled trial ต่อไปว่าการรักษาด้วยวิธีใดถือว่ามีประสิทธิภาพมากที่สุด เนื่องจากพบว่าสำหรับ TTTS stage III และ IV อัตราการรอดชีวิตของทารกที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์จะมากกว่าการเจาะระบายน้ำคร่ำเป็นระยะๆอย่างชัดเจน ในขณะที่ผลดังกล่าวไม่ชัดเจนมากนักในทารกที่เป็น TTTS

stage I และ II⁽¹¹⁵⁾ และในส่วนของวิธีการรักษาด้วยการทำ selective fetocide นั้นควรพิจารณาทำในกรณีที่พยากรณ์ของโรคแย่่มากสำหรับทารกแฝดทั้งสองคน และถ้าไม่ทำการรักษาด้วยวิธีนี้อาจทำให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์ทั้งคู่ เป็นต้น

โดยหลักการคร่าวๆของการรักษา TTTS ด้วยวิธี laser coagulation of vascular anastomoses เป็นการทำการหัตถการโดยใช้ regional anesthesia เช่น spinal block หรือ epidural block และใช้กล้องส่องทารกในครรภ์ (fetoscope) ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กมากประมาณ 3 มิลลิเมตร เข้าไปในถุงน้ำคร่ำของทารกที่เป็นแฝดรับ (recipient twin) เพื่อเข้าไปหาเส้นเลือดที่อยู่บน chorionic plate ของรก และใช้เลเซอร์จี้ทำลายเส้นเลือดที่พบว่าการเชื่อมต่อกันระหว่างทารกทั้งสองคน ซึ่งส่วนมากแล้วสาเหตุของการเกิด TTTS มักมาจากการที่มีเส้นเลือดแดงจากทารกที่เป็น donor เชื่อมต่อกับเส้นเลือดดำของทารกที่เป็น recipient (artery-to-vein or AV anastomoses) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะไม่ใช่ AV anastomoses ก็ตาม ถ้าสามารถตรวจได้ว่าเป็นเส้นเลือดที่เชื่อมต่อระหว่างทารกทั้งสองคนมักจะได้รับการจี้เลเซอร์ด้วย **ดังภาพที่ 3-4**



ภาพที่ 3-4 แสดงการใช้เลเซอร์จี้ทำลายเส้นเลือดที่เชื่อมต่อกันบริเวณรกของทารกแฝดที่มีปัญหา TTTS ดังเช่นภาพ a และ b ส่วนภาพ c เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการทำหัตถการดังกล่าว ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กประมาณ 2-3 มิลลิเมตร **ที่มา:** V.Beck, .Pexsters, L.Gucciardo, T.van Mieghem, I.Sandaite, S.Rusconi, et al. *The use of endoscopy in fetal medicine. Gynecol Surg* 2010.



แม้ว่าทารกจะได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์แล้วก็ตาม แต่ยังคงมีความจำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามใกล้ชิดอย่างต่อเนื่องจนกว่าจะคลอด เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนของการทำเลเซอร์นอกจากจะมีเรื่องการแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนกำหนดหรือการคลอดก่อนกำหนดแล้ว ยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการจี้ทำลายเส้นเลือดได้อย่างไม่สมบูรณ์ ซึ่งพบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า reverse TTTS (twin anemia polycythemia sequence : TAPS) ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 13 ของผู้ป่วย TTTS ที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ เกิดจากการที่ทารกทั้งสองยังมีการไหลเวียนเลือดเชื่อมต่อกันได้อยู่ กล่าวคือทารกที่เคยเป็น donor twin มาก่อนจะกลายเป็นฝ่ายได้รับเลือด (recipient) และมีลักษณะตัวแดงกว่าปกติ ส่วนทารกที่เคยเป็น recipient twin จะเป็นฝ่ายที่ถ่ายเทเลือดของตนไปให้ทารกแฝดอีกคนหนึ่งแทน (donor) ทำให้มีลักษณะซีดกว่าปกติ ซึ่งเหตุการณ์นี้เกิดจากการที่มีเลือดไหลผ่าน small patent communicating vessels ในปริมาณไม่มากนักอย่างต่อเนื่อง โดย reverse TTTS นี้มักพบได้ในเวลาหลายสัปดาห์หลังจากที่ได้รับการทำเลเซอร์ ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำให้ภายหลังที่ได้ทำการรักษาทารก TTTS ด้วยวิธีเลเซอร์แล้ว ควรมีการตรวจติดตามค่า MCA-PSV ทุกสัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ติดต่อกัน และถ้าพบว่าทารกที่เคยเป็น recipient twin มีค่า MCA-PSV ที่สูงมากกว่า 1.5 MoM (แสดงถึงภาวะซีดของทารก) แต่ในทารกที่เคยเป็น donor twin มีค่า MCA-PSV ที่ลดลง ซึ่งโดยทั่วไปมักถือเกณฑ์ที่น้อยกว่า 1.0 MoM ให้สงสัยว่าอาจเกิดภาวะ reverse TTTS ขึ้นได้⁽²³⁾ ซึ่งสำหรับในประเทศไทย หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้เคยมีรายงานผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่อง reverse TTTS หลังการทำเลเซอร์เช่นกัน⁽¹¹⁶⁾

อย่างไรก็ตามสำหรับในประเทศไทย ณ ปัจจุบัน (ปี พ.ศ. 2554) มีเพียงแห่งเดียวเท่านั้นที่สามารถให้การรักษภาวะ TTTS ได้ด้วยวิธีการทำเลเซอร์ คือที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ซึ่งประสบความสำเร็จพอสมควร แม้ว่าอาจจะมียางานเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนเช่น reverse TTTS ภายหลังการทำบ้างก็ตาม⁽¹¹⁶⁾ แต่สำหรับโรงพยาบาลแห่งอื่น รวมถึงหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ยังไม่ได้มีบริการในเรื่องของการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว ดังนั้นการรักษาหลักในกรณีของทารกครรภ์แฝดที่เป็น

TTTS คือการเจาะระบายน้ำคร่ำเป็นระยะ (serial amnioreduction) โดยมักจะพิจารณาทำในกรณีที่ทารกอายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ขึ้นไป (viable stage) เป็น severe TTTS และมารดารู้สึกมี discomfort แต่ถ้าเป็นเพียงแค่ early stage ของ TTTS มักใช้การตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะอย่างใกล้ชิด แต่ทั้งนี้แนวทางการรักษาทั้งหมดจะมีการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสว่าต้องการตัดสินใจทำเช่นไร เพราะแม้ว่าการรักษาด้วยวิธี serial amnioreduction อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการเองได้ เช่น placental abruption, preterm PROM, preterm labor เป็นต้น

เนื้องอกชนิดต่าง ๆ

จากรายงานของต่างประเทศพบว่าเนื้องอกชนิดต่างๆที่ก่อให้เกิดภาวะทารกบวมน้ำถือเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 2.5-7 ของทารกบวมน้ำที่เป็นแบบ non-immune hydrops ทั้งหมด⁽¹¹⁷⁻¹²³⁾ แต่ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะเนื้องอกที่พบบ่อยและทำให้เกิดปัญหา high output heart failure และทำให้เกิดภาวะบวมน้ำตามมา ซึ่งส่วนมากมักเกิดจากการที่มีการไหลเวียนเลือดภายในก่อนเนื้องอกมากกว่าปกติ ทำให้ร่างกายของทารกต้องพยายามเพิ่มปริมาณ cardiac output ให้มากกว่าเดิม และเกิดภาวะบวมน้ำเพราะหัวใจทารกทำงานหนักเกินไปจนหัวใจล้มเหลวในที่สุด

Sacroccygeal teratoma (SCT)

สำหรับทารกในครรภ์ที่มีปัญหาก่อนเนื้องอกชนิด sacroccygeal teratoma ซึ่งเป็นเนื้องอกขนาดใหญ่ที่ประกอบด้วยส่วนเนื้อต้นที่มีความต้องการเลือด, ออกซิเจนและสารอาหารมาเลี้ยงปริมาณมาก ดังนั้นทารกจะเกิดปัญหาคือหัวใจต้องทำงานมากกว่าปกติเพื่อเพิ่ม cardiac output ให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายและรวมถึงเลือดที่ไปเลี้ยงก่อนเนื้องอกด้วย นอกจากนี้ความต้องการ cardiac output ที่เพิ่มขึ้นอาจเกิดจากการมี intratumoral arteriovenous shunting ร่วมด้วยก็เป็นได้ ซึ่งการเกิด high-output cardiac failure ที่ตรวจพบจากคลื่นเสียงดอปเพลอร์นี้จะพบได้

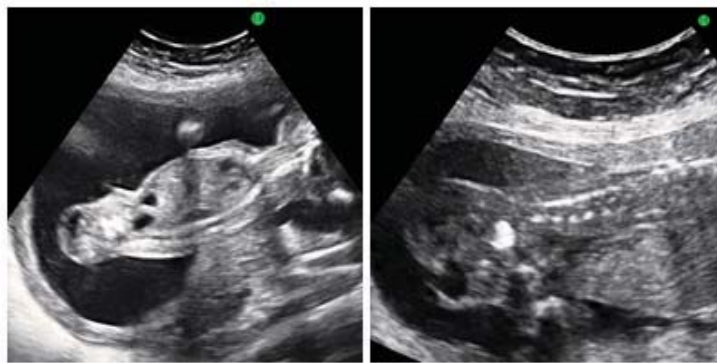
ประมาณ 1 ใน 3 ของทารกที่มีปัญหา sacroccocygeal teratoma และถ้าทารกเกิดภาวะบวมน้ำร่วมด้วยในครรภ์ดังกล่าวมักส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตของทารกในครรภ์เพิ่มมากขึ้นตามมา⁽¹²⁴⁾ โดยมีรายงานการศึกษาที่พบว่าภาวะบวมน้ำยังสามารถเกิดได้ในกรณีที่ทารกมีปัญหาก้อนเนื้ออก teratoma ที่อวัยวะส่วนอื่นเช่นกัน^(78;125-136) นอกจากนี้ในบางกรณีอาจพบว่าทารกมีปัญหาเรื่องซีดเล็กน้อยถึงปานกลางได้ ซึ่งสาเหตุเกิดจากการที่มีเลือดออกเข้าไปในก้อนร่วมด้วย

ในทางพยาธิวิทยาพบว่าเนื้ออกชนิดนี้เกิดจากเซลล์ totipotent somatic cell จากบริเวณ Hansen's node ซึ่งอยู่บริเวณ caudal ของ embryo ดังนั้นลักษณะของเนื้ออกชนิดนี้จะพบได้ในบริเวณส่วน sacrum และ coccyx ของทารก ถึงแม้ว่าโดยอุบัติการณ์แล้วจะพบได้ไม่บ่อยนัก คือประมาณ 1 ต่อ 35,000 ถึง 1 ต่อ 40,000 ทารกเกิดมีชีวิต⁽¹³⁷⁾ แต่ถือว่าเป็นเนื้ออกที่พบได้บ่อยที่สุด ในทารกแรกเกิด มักพบได้ในทารกเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดซ้ำในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไปถือว่าต่ำมาก ซึ่งโดยทั่วไปแล้วเนื้ออกชนิด SCT นี้สามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิด ตามตำแหน่งของเนื้ออกว่าอยู่ภายนอกหรือมีส่วนที่อยู่ภายในร่างกายของทารกมากน้อยเพียงใด กล่าวคือ⁽¹³⁸⁾

1. Type I เป็นลักษณะ exophytic mass หมายถึงเนื้ออกอยู่บริเวณนอกลำตัวทารกเท่านั้น ไม่มีส่วนที่เป็น presacral component ภายในร่างกาย
2. Type II หมายถึงมีเนื้ออกทั้งส่วน external component ร่วมกับมีส่วนของ internal component ซึ่งอยู่บริเวณ retroperitoneum ใน pelvis เล็กน้อย

3. Type III หมายถึงมีเนื้ออกทั้งส่วน external และ internal component ซึ่งเข้าไปภายในช่องท้องและ displace abdominal structures
4. Type IV หมายถึงเนื้ออกที่มีเฉพาะส่วน internal component เท่านั้น โดยไม่มีส่วนที่อยู่ภายนอกร่างกายเลย

โดยปกติแล้ว SCT สามารถวินิจฉัยตั้งแต่ระยะก่อนคลอดได้ไม่ยากนักจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งอาการแสดงที่พบได้บ่อยและนำไปสู่การส่งตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงคือมีขนาดมดลูกใหญ่กว่าอายุครรภ์ ซึ่งอาจเป็นผลต่อเนื่องจากการที่ทารกมีปริมาณน้ำคร่ำมากกว่าปกติ โดยก้อนที่ตรวจพบจะอยู่บริเวณ sacrum และ coccyx ของทารก ซึ่งต้องแยกกับก้อนที่เกิดจาก neural tube defect เช่น lumbosacral myelomeningoceles เป็นต้น ลักษณะภายในก้อนของ SCT เป็นได้ทั้ง solid, mixed solid & cystic หรืออาจเป็นลักษณะ cystic mass อย่างเดียวก็ได้เช่นกัน และบางครั้งพบว่ามี calcification ในก้อนได้ **ดังภาพที่ 3-5** ก้อนเนื้ออกชนิดนี้มักมีเลือดมาเลี้ยงในปริมาณมาก ซึ่งสามารถตรวจพบได้โดยใช้ color flow Doppler และเป็นสาเหตุที่ทำให้หัวใจต้องทำงานหนักเพิ่มขึ้น แบบ high output จนเกิดภาวะบวมน้ำในที่สุด ซึ่งปริมาณน้ำคร่ำที่มากกว่าปกตินี้อาจเป็นผลจากการที่มี high output cardiac physiology ร่วมกับมี renal hyperperfusion อย่างไรก็ตามทารกอาจมีน้ำคร่ำน้อยกว่าปกติได้เช่นกัน เช่นในกรณีที่มีก้อนเนื้ออกภายในอุ้งเชิงกรานและช่องท้อง ซึ่งส่งผลให้มีการกดเบียดกระเพาะปัสสาวะ ท่อปัสสาวะ ท่อไต และอาจทำให้เกิด hydronephrosis และ renal failure ตามมาได้ หรือถ้าก้อนกดเบียดเส้นเลือด



ภาพที่ 3-5 แสดงลักษณะทารกในครรภ์ที่มีปัญหา sacroccocygeal teratoma ซึ่งลักษณะก้อนมีทั้งส่วน solid และ cystic รวมทั้งมีบริเวณที่มีความเข้มเสียงสูง ซึ่งเป็น calcification ภายในก้อนร่วมด้วย



คำใหญ่ของทารก ทำให้เกิด obstruction of venous return ก็เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะบวมน้ำได้เช่นกัน เนื่องจากธรรมชาติของก้อนเนื้ออกชนิด SCT นี้มีอัตราการโตขึ้นของก้อนที่ทำนายได้ลำบาก และเนื้อออกอาจโตขึ้นเร็วจนกลายเป็นก้อนขนาดใหญ่มากได้

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าทารกที่มีก้อนเนื้ออก SCT นี้ พบว่าสัมพันธ์กับภาวะบวมน้ำได้บ่อย โดยสาเหตุหลักเกิดจากพยาธิสภาพภายในก้อนที่มักจะมีเส้นเลือดอยู่มากและทำให้เกิดปรากฏการณ์ของ arteriovenous shunting ซึ่งหลายครั้งที่เส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนเหล่านี้ไม่ได้มาจาก middle sacral artery เพียงอย่างเดียว แต่ได้รับเลือดจากเส้นเลือด external & internal iliac system ด้วย และส่งผลต่อเนื่องไปถึง umbilical artery ที่ไปเลี้ยงบริเวณรก เรียกว่าเกิด vascular steal ถ้าตรวจการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด นอกจากจะพบการเพิ่มขึ้นของ cardiac output แล้ว จะพบการเพิ่มขึ้นของ descending aortic flow velocity รวมด้วย และ placental blood flow อาจลดลงอย่างชัดเจนจากการเกิด vascular steal ของก้อนเนื้ออก ซึ่งกล่าวโดยรวมคือหัวใจต้องทำงานหนักเพื่อเพิ่ม cardiac output ให้มีเลือดมาเลี้ยงบริเวณก้อนดังกล่าว ทำให้เกิดเป็น high output heart failure ทารกมีลักษณะตับโต รกหนากว่าปกติ และในที่สุดจะเกิดหัวใจล้มเหลวและภาวะบวมน้ำ หรือในบางกรณีอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนภายในก้อน เช่น เกิด tumor hemorrhage ทำให้ทารกมีภาวะซีด และเข้าเต็มการทำงานของหัวใจให้เกิดภาวะบวมน้ำได้ง่ายขึ้น ซึ่งพยากรณ์โรคของทารกที่มีเนื้ออก SCT จะไม่ดี ถ้าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่ามีการทำงานของหัวใจที่แย่งลงอย่างมากและ/หรือ เกิดภาวะบวมน้ำร่วมด้วย เพราะอาจเกิดการเสียชีวิตของทารกในครรภ์ได้ในเวลาต่อมา^(139;140) นอกจากนี้อาจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วยได้เช่นกัน ซึ่งพบได้ร้อยละ 11-30 ของทารกที่มีปัญหา SCT ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติของระบบหัวใจ ระบบประสาท ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ หรือระบบกล้ามเนื้อและกระดูกในร่างกายทารก⁽¹⁴¹⁾ ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้เชื่อว่าน่าจะเป็นผลต่อเนื่องจากการโตขึ้นของก้อนเนื้ออก SCT ในช่วงที่ทารกกำลังมีพัฒนาการของระบบต่างๆในร่างกายโดยทั่วไปไม่ได้แนะนำเรื่องการตรวจโครโมโซมทารกในทุกรายที่มีปัญหาเรื่อง SCT ยกเว้นว่าจะพิจารณาทำการผ่าตัดทารกในครรภ์ (fetal surgery) และแม้ว่าโดย

ธรรมชาติของ SCT จะไม่ได้เป็นเนื้ออกชนิดร้ายแรงก็ตาม แต่พบว่ามี malignancy ได้บ่อยขึ้นถ้าลักษณะก้อนเป็น solid โดยการพบ calcification ไม่ได้เป็นสิ่งที่บอกว่าเป็น benign หรือ malignant เนื่องจากสามารถพบได้ในทั้งสองภาวะ

พยากรณ์โรคของทารกที่ตรวจพบเนื้ออก SCT ตั้งแต่อยู่ในครรภ์นั้นพบว่าแยกว่าทารกที่ตรวจพบก้อนภายหลังคลอดแล้ว เนื่องจากอัตราเสียชีวิตของทารกที่พบก้อนในช่วงแรกเกิดอยู่ที่ไม่เกินร้อยละ 5 แต่สำหรับทารกที่วินิจฉัยภาวะนี้ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50^(139;140) เนื่องจากสาเหตุการเสียชีวิตของทารกในครรภ์มักเกิดจากภาวะแทรกซ้อนภายในก้อนหรือการที่ก้อนส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่นภาวะหัวใจล้มเหลวหรืออาการบวมน้ำ แต่สำหรับทารกแรกเกิดนั้นอัตราการเสียชีวิตขึ้นอยู่กับ malignant degeneration เป็นหลัก ซึ่งปัจจุบันยังไม่พบปัจจัยที่สามารถทำนายพยากรณ์โรคหรือการเกิด malignant potential ได้อย่างแม่นยำ แต่อาจประเมินได้คร่าวๆว่าถ้าทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมน้ำแล้วบ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดี หรือพบว่าถ้าก้อนมีลักษณะโตขึ้นอย่างรวดเร็วหรือตรวจพบเส้นเลือดที่เพิ่มขึ้นในก้อนเป็นอย่างมาก ในทางกลับกันถ้าลักษณะก้อนเป็นเพียง unilocular cyst โดยไม่มีส่วน solid part เลย พยากรณ์โรคมักจะดีเนื่องจากความต้องการเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อนไม่มากนัก อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ก่อนคลอดมีความสำคัญในประเด็นของการวางแผนการคลอดเช่นกัน เนื่องจากถ้าก้อนมีขนาดใหญ่มากอาจขัดขวางช่องทางการคลอดหรือเกิดการแตกหรือมีเลือดออกภายในก้อนในระหว่างการคลอด ซึ่งการวางแผนผ่าตัดคลอดในกรณีดังกล่าวจะช่วยลดปัญหาเหล่านี้ได้

แนวทางการตรวจติดตามในช่วงก่อนคลอดสำหรับทารกในครรภ์ที่พบว่ามี SCT นั้น ควรเน้นที่การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินระบบการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด การเฝ้าระวังและติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนของก้อนเป็นสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจติดตามลักษณะของภาวะบวมน้ำ, การเกิดเลือดออกภายในก้อน (ซึ่งสามารถตรวจได้จากลักษณะของก้อนที่โตขึ้นอย่างรวดเร็วหรือมี echogenic appearance ภายในก้อน), การแตกของก้อนโดยเฉพาะส่วน external component, การเกิด polyhydramnios ที่อาจนำไปสู่

การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ เป็นต้น ซึ่งแนะนำให้ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทุกสัปดาห์ เพื่อประเมินปริมาณน้ำคร่ำ (amniotic fluid index: AFI), อัตราการโตของก้อน, สุขภาพทารกในครรภ์ และ อาการแสดงของภาวะบวมน้ำ เช่น รกหนา มี effusion ผิวหนังบวม หรือมีน้ำในช่องท้อง เป็นต้น นอกจากนี้การประเมิน fetal echocardiography เป็นระยะจะเป็นประโยชน์ในการวัด cardiac output และวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นเลือดดำใหญ่ (inferior vena cava) ซึ่งเป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึง high output state ได้เช่นกัน⁽¹⁴⁰⁾ เนื่องจากการที่ทารกเริ่มมีอาการแสดงของ progressive cardiac dysfunction หรือเริ่มแสดงอาการของภาวะบวมน้ำจะบ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่แย่งและทารกอาจเสียชีวิตในครรภ์ได้ รวมถึงต้องเฝ้าระวังการเกิดครรภ์เป็นพิษในมารดาที่เรียกว่า maternal mirror syndrome ด้วย และสำหรับการวางแผนการคลอดในกรณีทารกที่เป็น SCT นั้นขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนเป็นสำคัญ ในกรณีที่ก้อนมีขนาดเล็กและเป็น cystic component สามารถให้คลอดทางช่องคลอดได้เนื่องจากโอกาสเกิดการบาดเจ็บต่อก่อนและทำให้มีเลือดออกภายในมดลูก⁽¹⁴⁰⁾ อย่างไรก็ตามมากมักจะแนะนำให้ทำการผ่าตัดคลอดเพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บต่อก่อนเนื่องจากทารกหรือการคลอดติดขัดเนื่องจากก้อนขวางช่องทางคลอด โดยเฉพาะในกรณีที่ก้อนเป็นเนื้อตันและมีเส้นเลือดอยู่ภายในจำนวนมากหรือมีขนาดใหญ่ตั้งแต่ 5-10 เซนติเมตรขึ้นไป^(140;142)

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทารกในครรภ์ที่มี SCT จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 52 และถ้าพบว่ามีภาวะบวมน้ำหรือลักษณะ placentomegaly แล้วจะยิ่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมากขึ้นอีก⁽¹³⁹⁾ ดังนั้นแนวทางการรักษาทารกในครรภ์ในกรณี SCT ที่มีภาวะบวมน้ำร่วมด้วยเช่นนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย โดยพิจารณาถึงเรื่องพยากรณ์โรคเป็นหลัก เช่น ถ้าทารกมีก้อนเนื้องอกส่วนที่อยู่ในร่างกาย (intracorporeal portion) ขนาดใหญ่และมีการกดเบียดอวัยวะอื่นๆร่วมด้วย จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับทารกที่ก้อนเนื้องอกส่วนใหญ่อยู่นอกร่างกาย (extracorporeal compartments) นอกจากนี้เนื้องอกชนิด extracorporeal และมีลักษณะเนื้อตันทั้งหมดจะมีโอกาสเป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรงได้สูง ร่วมกับลักษณะที่เป็น hypervascularization ถือว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นกัน^(127;143) ซึ่งที่ผ่านมาได้มีผู้พยายามให้การรักษาทารกในครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SCT ไม่ว่าจะเป็นการ

ให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (intrauterine transfusion : IUT) เพื่อรักษาภาวะซีด ร่วมกับการให้ยากลุ่ม digitalis โดยให้ยาแก่มารดาเพื่อให้ยาผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์ หรือการรักษาที่ค่อนข้างรุนแรง เช่น การ ligation, embolization, perivascular sclerosis หรือ coagulation of supplying arteries เพื่อไม่ให้เลือดมาเลี้ยงบริเวณก้อน หรือแม้แต่การตัดส่วนก้อนเนื้องอกออกโดยการทำ open fetal surgery ซึ่งถือเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาที่ต้นเหตุโดยตรงในกรณีที่ทารกเกิด high-output cardiac failure ขึ้นแล้วแต่อายุครรภ์ยังไม่ถึงกำหนดคลอด การทำ prenatal debulking tumor หรือการทำ devascularisation ในกรณีดังกล่าวพบว่าช่วยให้ลด cardiac output ของทารกลงได้และถือว่าเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน^(127;144;145) แต่ถ้าก้อนเนื้องอก teratoma เกิดขึ้นที่บริเวณอื่นของร่างกายร่วมกับมีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นจะเป็นสัญญาณบ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดีนัก เช่นมีก้อนเนื้องอกที่บริเวณ mediastinum^(127;128;143) หรือ intrapericardial teratoma^(78;125-135) เนื่องจากการกดเบียดหัวใจ, cardiac tamponade, lymphatic drainage และ venous return จะเกิดขึ้นได้เช่นเดียวกับในกรณีที่ทารกมีก้อนเนื้องอกในทรวงอกชนิดอื่น เช่น fibrosarcoma ซึ่งเป็นเนื้องอกที่มาจากปอด หรือ mediastinum เป็นต้น⁽¹⁴⁶⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาทารกในครรภ์ที่มี SCT ด้วยวิธีผ่าตัดนี้ ยังไม่สามารถทำได้อย่างแพร่หลายหรือถือเป็นมาตรฐานการรักษาที่ควรทำในทารกทุกราย ดังนั้นสำหรับประเทศไทยและโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ถ้าตรวจพบทารกในครรภ์มีปัญหา SCT และแนวโน้มของก้อนมีลักษณะพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เช่นเป็นก้อนเนื้อตัน มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมาก หรือเป็น Type III หรือ IV ที่มีส่วน internal component มากซึ่งทำการผ่าตัดหลังคลอดได้ค่อนข้างยาก หรือทารกเริ่มแสดงอาการของภาวะบวมน้ำ ประกอบกับถ้าอายุครรภ์เมื่อทำการวินิจฉัยยังไม่อยู่ใน viable state จะมีการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส และมีทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ได้ถ้าสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสต้องการ แต่ถ้าอายุครรภ์ขณะที่ทำการวินิจฉัยได้ค่อนข้างมากแล้ว และทารกมีอาการโดยทั่วไปดี ไม่มีลักษณะของหัวใจล้มเหลวหรือภาวะบวมน้ำ อาจพิจารณาเรื่องการให้ตั้งครรภ์ต่อและวางแผนร่วมกับกุมารแพทย์ กุมารศัลย์แพทย์และศัลย์แพทย์ระบบประสาทในเรื่องการรักษาภายหลังคลอดต่อไป



Placental chorioangioma

Placental chorioangioma หรือ chorangioma เป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงของรก ซึ่งประกอบไปด้วยเส้นเลือดและ stroma ของ chorionic villi และมีอุบัติการณ์พบได้ประมาณร้อยละ 1⁽¹⁴⁷⁾ ลักษณะของก้อนที่พบจะเป็นก้อนที่มีขอบเขตชัดเจน กลม และจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงจะมีลักษณะเป็น hypoechoic lesion ใกล้กับบริเวณ chorionic surface และยื่นเข้าไปใน amniotic cavity และถ้าตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์จะพบว่ามีเลือดไปเลี้ยงบริเวณก้อนปริมาณมากซึ่งจะช่วยแยกก้อนเนื้องอกชนิดนี้ออกจากความผิดปกติอื่นๆในเนื้องอกได้⁽¹⁴⁸⁾ เนื่องจากแท้จริงแล้วเนื้องอกชนิดนี้ไม่ได้เนื้องอกร้ายแรงแต่อย่างใด และในกรณีที่ก้อนมีขนาดไม่ใหญ่มากนักอาจไม่มีการใดๆหรือเป็นเพียงการตรวจพบโดยบังเอิญเท่านั้นก็เป็นได้ แต่ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่ เช่น เส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร มักก่อให้เกิดปัญหาจากสาเหตุที่มีเส้นเลือดและปริมาณเลือดมาเลี้ยงภายในก้อนมาก ดังนั้นจะเกิด significant arteriovenous shunting ภายในรก และนำไปสู่สภาวะการชืดของทารกและก่อให้เกิดภาวะบวมน้ำแบบ high output ตามมา นอกจากนี้ยังอาจก่อให้เกิดปัญหาอื่นๆ เช่น preterm delivery, antepartum hemorrhage หรือ fetal growth restriction ได้ด้วย^(149;150) เนื่องจากทารกอาจเกิดปัญหาที่รุนแรงซึ่งเป็นผลจากก้อนเนื้องอกได้ จึงมีผู้เสนอแนวทางการรักษาทารกในครรภ์ที่มีก้อนเนื้องอกชนิดนี้ที่ขนาดใหญ่ ไม่ว่าจะเป็นการทำ vascular occlusion หรือ vascular ablation เพื่อลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงที่บริเวณก้อน^(149;151-153) แต่การรักษาดังกล่าวยังไม่สามารถปฏิบัติได้อย่างแพร่หลายในทุกโรงพยาบาล เช่นเดียวกับการรักษาทารกในครรภ์ที่ค่อนข้างซับซ้อน แต่กล่าวโดยสรุปคือในกรณีที่ตรวจพบว่าทารกเกิดภาวะบวมน้ำที่มีลักษณะแบบ high output และมีภาวะชืดร่วมด้วย นอกจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อค้นหาความพิการของตัวทารกแล้ว ควรมีการตรวจดูบริเวณรกอย่างละเอียดว่ามีก้อนเนื้องอกใดๆที่ผิดปกติหรือไม่ และเมื่อพบก้อนควรใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์มาช่วยในการวินิจฉัย เนื่องจากถ้าเป็น placental chorioangioma มักพบว่ามีเลือดมาเลี้ยงบริเวณก้อนมากกว่าปกติและเป็นสาเหตุของภาวะบวมน้ำของทารกได้เช่นกัน

Arteriovenous malformations และ vascular tumors อื่นๆ

ภาวะ arteriovenous malformations และ vascular tumors สามารถส่งผลให้ทารกเกิดอาการบวมน้ำได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น liver hemangiomas, cavernous hemangiomas of the chest, nuchal hemangiomas, diffuse neonatal hemangiomatosis^(154;155), intracerebral hemangioma⁽¹⁵⁶⁾, umbilical cord hemangioma^(157;158), diffuse placental chorioangiomatosis⁽¹⁵⁹⁾ รวมถึง placental chorioangioma⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾ กลไกทางพยาธิสภาพในทารกเหล่านี้คือการเกิด high-output cardiac failure เนื่องจาก arteriovenous shunts ที่อยู่ภายในก้อนเนื้องอก นอกจากนี้การเกิดภาวะชืดเนื่องจากเกิดเลือดออกภายในก้อนเนื้องอกอาจพบได้และทำให้หัวใจต้องทำงานหนักและอยู่ใน high cardiac output state ยิ่งขึ้น โดยเฉพาะกรณีที่ทารกมีเนื้องอกชนิด hemangioma ขนาดใหญ่ที่ตับ^(155;163-167) หรือที่บริเวณลำคอ หรือเป็น diffuse hemangiomatosis^(154;155) ในกรณีเช่นนี้แนวทางการรักษาสำหรับทารกที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนดคลอด และเกิดภาวะบวมน้ำแล้วอาจเป็นการให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (intrauterine transfusion) เพื่อเป็นการประคับประคองอาการ ไม่ว่าจะเป็นการให้ packed red cell ในกรณีที่มียาเลือดหรือให้เกร็ดเลือดในกรณีที่ปริมาณเกร็ดเลือดต่ำมาก นอกจากนี้อาจมีการให้ยาในกลุ่ม digitalis หรือ high doses corticosteroids โดยให้ยาแก่มารดาเพื่อให้ยาผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์^(168;169)

สำหรับการเกิด intracerebral arteriovenous malformations อาจเกิดจากการโป่งขยายของ Vein of Galen ที่เรียกว่าเป็น aneurysm of the vein of Galen ซึ่งส่งผลให้เกิดการ shunt ของเลือดอย่างมีนัยสำคัญ และเกิด high-output cardiac failure ตามมา ซึ่งทำให้หัวใจมีขนาดใหญ่มากกว่าปกติ มี AV valve insufficiency และเกิดภาวะบวมน้ำ รวมทั้งรกมีขนาดใหญ่และปริมาณน้ำคร่ำมาก^(170;171) นอกจากนี้ยังอาจเกิดการทำลายเนื้อสมองได้ด้วย ถ้าเนื้องอกทำให้เกิด arteriovenous blood shunting ที่ข้ามผ่านส่วนเนื้อสมองปกติ หรือที่เรียกว่าเกิด steal phenomenon นอกจากนี้พบว่าความผิดปกติเช่น sinus venosus, atrial septal defect ร่วมกับ partially anomalous pulmonary venous return

และ discrete aortic coarctation อาจสัมพันธ์กับการเพิ่ม blood flow ผ่านทางระบบของ vein of Galen ซึ่งถือว่ามีความต้านทานต่ำและเกิดได้ตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์น้อยๆ⁽¹⁷²⁾ สำหรับแนวทางการรักษาในกรณีทารกเกิด high-output cardiac failure ในช่วงอายุครรภ์น้อยและยังไม่สามารถให้คลอดได้ ในปัจจุบันคงมีเพียงการให้ยากกลุ่ม digoxin เพื่อประคับประคองอาการเท่านั้น

สรุป

สาเหตุของทารกบวมน้ำที่เกิดจากอาการซีดและทำให้เกิด high output hydrops fetalis นอกจากสาเหตุจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทยแล้ว ยังมีสาเหตุอื่นๆอีก ได้แก่ alloimmunization, intrauterine infection, twin-to-twin transfusion syndrome และ tumor ที่มี high vascularization เป็นต้น ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลมีความจำเป็นที่จะต้องพยายามค้นหาสิ่งเหล่านี้ เนื่องจากสาเหตุบางอย่างสามารถให้การรักษาเพื่อประคับประคองอาการระหว่างที่ทารกอยู่ในครรภ์ได้ เช่น การไม่เข้ากันของหมู่เลือดระหว่างมารดาและทารก, การติดเชื้อในครรภ์ที่เกิดจาก Parvirus B19 หรือแม้แต่การรักษาให้หายขาดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เช่น twin-to-twin transfusion syndrome เป็นต้น นอกจากนี้การทราบสาเหตุของภาวะบวมน้ำที่ชัดเจนยังมีผลต่อการให้คำปรึกษาแนะนำและให้ข้อมูลแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส เนื่องจากสาเหตุแต่ละประการมีพยากรณ์โรครวมถึงการวางแผนการตรวจติดตามและดูแลรักษาที่ต่างกันออกไปอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995 Jan;85(1):122-8.
- d'Ancona RL, Rahman F, Ozcan T, Copel JA, Mari G. The effect of intravascular blood transfusion on the flow velocity waveform of the portal venous system of the anemic fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Nov;10(5):333-7.
- 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.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Infectious diseases. *Williams Obstetrics*. 23 ed. Mc Graw hill; 2010. p. 1210-34.
- Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985 Feb 1;151(3):289-94.
- Hannafin B, LoVecchio F, Blackburn P. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Emerg Med* 2006 Jul;24(4):487-9.
- ACOG Practice Bulletin No. 75: management of alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2006 Aug;108(2):457-64.
- Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Aug;13(4):207-14.
- Moise KJ, Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008 Jul;112(1):164-76.
- Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. *Prenat Diagn* 2010 Jul;30(7):668-73.
- Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011 Mar;38(1):83-102, vi.
- Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-weeks'-gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978 Mar 18;118(6):627-30.
- ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Jul;66(1):63-70.
- Choavaratana R, Uer-Areewong S, Mekanantakosol S. Feto-maternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 1997 Feb;80(2):96-100.
- Rujiwetpongstorn J, Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, et al. Feto-maternal hemorrhage after cordocentesis at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005 Feb;88(2):145-9.
- Snyder EL. Prevention of hemolytic disease of the newborn due to anti-D. Prenatal/perinatal testing and Rh immune globulin administration. *Am Assoc Blood Banks Assoc Bull* 1998;98(1).
- Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, Ernault P, Olivi M, Gaillon T, et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Mar;192(3):666-9.
- Bianchi DW, Avent ND, Costa JM, van der Schoot CE. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal Rhesus



- D: ready for Prime(r) Time. *Obstet Gynecol* 2005 Oct;106(4):841-4.
- 19) Hahn S, Chitty LS. Noninvasive prenatal diagnosis: current practice and future perspectives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 Apr;20(2):146-51.
 - 20) Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood--a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Oct;195(4):1163-73.
 - 21) LILEY AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961 Dec;82:1359-70.
 - 22) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000 Jan 6;342(1):9-14.
 - 23) Moise KJ, Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Feb;198(2):161-4.
 - 24) 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.
 - 25) Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006 Jul 13;355(2):156-64.
 - 26) Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988 May 14;1(8594):1073-5.
 - 27) Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Oct;165(4 Pt 1):1020-5.
 - 28) Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Dec;195(6):1550-6.
 - 29) Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Carroll SG, Kyle PM. Middle cerebral artery Doppler for the prediction of fetal anaemia in cases without hydrops: a practical approach. *Br J Radiol* 2002 Sep;75(897):726-30.
 - 30) van Wamelen DJ, Klumper FJ, de HM, Meerman RH, van Kamp IL, Oepkes D. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007 May;109(5):1093-8.
 - 31) 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.
 - 32) Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL. Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe kell alloimmunization: experiences of the last 13 years. *Am J Perinatol* 1998;15(12):695-701.
 - 33) Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 Feb;98(2):162-5.
 - 34) Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Feb;174(2):547-51.
 - 35) Tongsong T, Sukpan K, Wanapirak C, Phadungkiatwatna P. Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: case report. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(3):169-72.
 - 36) Ambrosini G, Nanhorngue K, Pascoli I, Cester M, Cosmi E. Mirror syndrome due to coxsackie B virus associated to maternal peripartum cardiomyopathy. *J Perinat Med* 2008;36(5):453-4.
 - 37) Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989 Nov;34(3):366-90.
 - 38) Hansmann M, Gembruch U, Bald R. New therapeutic aspects in nonimmune hydrops fetalis based on four hundred and two prenatally diagnosed cases. *Fetal Ther* 1989;4(1):29-36.
 - 39) McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995 Apr;85(4):578-82.
 - 40) Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001 Jun;10(3):175-81.
 - 41) Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):84-9.
 - 42) Gratacos E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jimenez de Anta MT, et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995 May;171(5):1360-3.
 - 43) Dembinski J, Eis-Hubinger AM, Maar J, Schild R, Bartmann P. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Arch Dis Child* 2003 Mar;88(3):219-21.
 - 44) Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990 May 5;300(6733):1166-70.



- 45) Koch WC, Adler SP, Harger J. Intrauterine parvovirus B19 infection may cause an asymptomatic or recurrent postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Sep;12(9):747-50.
- 46) Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Sep;24(9):727-43.
- 47) Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004 Jul;24(7):513-8.
- 48) Chisaka H, Morita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev Med Virol* 2003 Nov;13(6):347-59.
- 49) Chisaka H, Morita E, Tada K, Yaegashi N, Okamura K, Sugamura K. Establishment of multifunctional monoclonal antibody to the nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19. *J Infect* 2003 Oct;47(3):236-42.
- 50) Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, Hirbod T, Broliden K, Tolfvenstam T. Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. *Clin Infect Dis* 2002 Nov 1;35(9):1032-8.
- 51) Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):589-93.
- 52) Cosmi E, Mari G, Delle CL, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Nov;187(5):1290-3.
- 53) Enders M, Schalasta G, Baisch C, Weidner A, Pukkila L, Kaikkonen L, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol* 2006 Apr;35(4):400-6.
- 54) Beersma MF, Claas EC, Sopaheluakan T, Kroes AC. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *J Clin Virol* 2005 Sep;34(1):71-5.
- 55) Yaegashi N. Pathogenesis of nonimmune hydrops fetalis caused by intrauterine B19 infection. *Tohoku J Exp Med* 2000 Feb;190(2):65-82.
- 56) Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995 Nov 18;346(8986):1335-7.
- 57) Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):985-8.
- 58) Schild RL, Plath H, Thomas P, Schulte-Wissermann H, Eis-Hubinger AM, Hansmann M. Fetal parvovirus B19 infection and meconium peritonitis. *Fetal Diagn Ther* 1998 Jan;13(1):15-8.
- 59) Schild RL, Bald R, Plath H, Eis-Hubinger AM, Enders G, Hansmann M. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Mar;13(3):161-6.
- 60) von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep;18(3):280-8.
- 61) Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2004 Feb;29(2):71-83.
- 62) Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA, Jr. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 1982 Sep;25(3):563-76.
- 63) Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986 Oct 10;256(14):1904-8.
- 64) Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walms BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988 May;158(5):1189-95.
- 65) Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003 Feb 26;289(8):1008-11.
- 66) Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Feb;11(2):93-9.
- 67) Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000 Jul;137(1):90-5.
- 68) Malingier G, Lev D, Zahalka N, Ben AZ, Watemberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 Jan;24(1):28-32.
- 69) Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992 Mar 5;326(10):663-7.
- 70) Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002 Sep;100(3):428-33.
- 71) Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, et al. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid



- samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002 May;40(5):1767-72.
- 72) Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007 Sep;114(9):1113-21.
 - 73) Drose JA, Dennis MA, Thickman D. Infection in utero: US findings in 19 cases. *Radiology* 1991 Feb;178(2):369-74.
 - 74) Yaron Y, Hassan S, Geva E, Kupfermanc MJ, Yavetz H, Evans MI. Evaluation of fetal echogenic bowel in the second trimester. *Fetal Diagn Ther* 1999 May;14(3):176-80.
 - 75) Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology* 1993 Aug;188(2):527-31.
 - 76) Watt-Morse ML, Laifer SA, Hill LM. The natural history of fetal cytomegalovirus infection as assessed by serial ultrasound and fetal blood sampling: a case report. *Prenat Diagn* 1995 Jun;15(6):567-70.
 - 77) Guibaud L, Attia-Sobol J, Buenerd A, Foray P, Jacquet C, Champion F, et al. Focal sonographic periventricular pattern associated with mild ventriculomegaly in foetal cytomegalic infection revealing cytomegalic encephalitis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004 Sep;24(9):727-32.
 - 78) Kamil D, Geipel A, Schmitz C, Breuer J, Herberg U, Knopfle G, et al. Fetal pericardial teratoma causing cardiac insufficiency: Prenatal diagnosis and therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Dec;28(7):972-3.
 - 79) 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.
 - 80) Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001 May;21(5):362-77.
 - 81) Remington J. Syphilis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 545-80.
 - 82) Nathan L, Twickler DM, Peters MT, Sanchez PJ, Wendel GD, Jr. Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid. *J Ultrasound Med* 1993 Feb;12(2):97-101.
 - 83) Hill LM, Maloney JB. An unusual constellation of sonographic findings associated with congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 1991 Nov;78(5 Pt 2):895-7.
 - 84) Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, Twickler DM, Wendel GD, Jr. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001 Jun;97(6):947-53.
 - 85) Zelop C, Benacerraf BR. The causes and natural history of fetal ascites. *Prenat Diagn* 1994 Oct;14(10):941-6.
 - 86) Satin AJ, Twickler DM, Wendel GD, Jr. Congenital syphilis associated with dilation of fetal small bowel. A case report. *J Ultrasound Med* 1992 Jan;11(1):49-52.
 - 87) Cunningham FG, Leveno KJ, Bond SJ, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Sexually transmitted diseases. William Obstetrics. 23 ed. Mc Graw hill; 2010. p. 1238.
 - 88) Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999 May 29;353(9167):1829-33.
 - 89) Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 2005 Jan;112(1):31-7.
 - 90) Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989 Nov;115(5 Pt 1):765-9.
 - 91) Blaakaer J. Ultrasonic diagnosis of fetal ascites and toxoplasmosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(6):653-4.
 - 92) Vanhaesebrouck P, De WM, Smets K, de PC, Leroy JG. Congenital toxoplasmosis presenting as massive neonatal ascites. *Helv Paediatr Acta* 1988 Aug;43(1-2):97-101.
 - 93) Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004 Jun;132(3):541-8.
 - 94) Gilbert R, Gras L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003 Feb;110(2):112-20.
 - 95) WHO model prescribing information: Drugs used in parasitic diseases. Geneva: World Health Organization; 1995.
 - 96) Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001 Dec;30(6):1309-13.
 - 97) Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jager W, Graf J, Pollak A, et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Jan;21(1):12-6.
 - 98) Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2004 Jun;10(6):1068-73.



- 99) Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001 Dec;30(6):1303-8.
- 100) Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001 Aug;127(1):113-20.
- 101) Bessieres MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jan;94(1):37-45.
- 102) Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med* 2000;28(5):337-45.
- 103) El KA, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 Feb;22(1):63-75.
- 104) Su RM, Yu CH, Chang CH, Yang HB, Chang FM. Prenatal diagnosis of twin-twin transfusion syndrome complicated with hydrops fetalis at 14 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 May;73(2):151-4.
- 105) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999 Dec;19:550-5.
- 106) Van MT, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van SD, Devlieger R, et al. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int J Pediatr* 2010;2010.
- 107) Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, Essaoui M, Ville Y. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jul;36(1):52-7.
- 108) Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jan;35(1):19-27.
- 109) Habli M, Michelfelder E, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Polzin W, et al. Acute effects of selective fetoscopic laser photocoagulation on recipient cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Oct;199(4):412-6.
- 110) Shah AD, Border WL, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 Oct;21(10):1105-8.
- 111) Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, et al. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Dec;30(7):965-71.
- 112) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Prenatal diagnosis and fetal therapy. *Williams Obstetrics*. 23 ed. Mc Graw hill; 2010. p. 287-311.
- 113) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004 Jul 8;351(2):136-44.
- 114) Crombleholme TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):396-9.
- 115) Stamilio DM, Fraser WD, Moore TR. Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jul;203(1):3-16.
- 116) Wataganara T, Chanprapaph P, Chuangsuwanich T, Kanokpongsakdi S, Chuenwattana P, Titapant V. Reverse twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation of chorionic anastomoses: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2009;26(2):111-4.
- 117) Keeling JW. Fetal hydrops. In: Keeling JW, editor. *Fetal and Neonatal Pathology*. 3 ed. London: Springer-Verlag; 2001. p. 261-79.
- 118) Norton ME. Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994 Aug;18(4):321-32.
- 119) Nakamura Y, Komatsu Y, Yano H, Kitazono S, Hosokawa Y, Fukuda S, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: a clinicopathological study of 50 autopsy cases. *Pediatr Pathol* 1987;7(1):19-30.
- 120) Rodriguez MM, Chaves F, Romaguera RL, Ferrer PL, de la Guardia C, Bruce JH. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2002 Jul;5(4):365-74.
- 121) Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol* 2007 Jan;24(1):33-8.
- 122) Gough JD, Keeling JW, Castle B, Iliff PJ. The obstetric management of non-immunological hydrops. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 Mar;93(3):226-34.
- 123) Beischer NA, Fortune DW, Macafee J. Nonimmunologic hydrops fetalis and congenital abnormalities. *Obstet Gynecol* 1971 Jul;38(1):86-95.



- 124) Holzgreve W, Mahony BS, Glick PL, Filly RA, Harrison MR, Delorimier AA, et al. Sonographic demonstration of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 1985 Jul;5(4):245-57.
- 125) Rheuban KS, McDaniel NL, Feldman PS, Mayes DC, Rodgers BM. Intrapericardial teratoma causing nonimmune hydrops fetalis and pericardial tamponade: a case report. *Pediatr Cardiol* 1991 Jan;12(1):54-6.
- 126) Perez-Aytes A, Sanchis N, Barbal A, Artes MJ, Domene J, Chirivella M, et al. Non-immunological hydrops fetalis and intrapericardial teratoma: case report and review. *Prenat Diagn* 1995 Sep;15(9):859-63.
- 127) Bruch SW, Adzick NS, Reiss R, Harrison MR. Prenatal therapy for pericardial teratomas. *J Pediatr Surg* 1997 Jul;32(7):1113-5.
- 128) Weinraub Z, Gembruch U, Fodisch HJ, Hansmann M. Intrauterine mediastinal teratoma associated with non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1989 May;9(5):369-72.
- 129) Sherer DM, Abramowicz JS, Eggers PC, Metlay LA, Sinkin RA, Woods JR, Jr. Prenatal ultrasonographic diagnosis of intracranial teratoma and massive craniomegaly with associated high-output cardiac failure. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1):97-9.
- 130) Riskin-Mashiah S, Moise KJ, Jr., Wilkins I, Ayres NA, Fraser CD, Jr. In utero diagnosis of intrapericardial teratoma: a case for in utero open fetal surgery. *Prenat Diagn* 1998 Dec;18(12):1328-30.
- 131) Sklansky M, Greenberg M, Lucas V, Gruslin-Giroux A. Intrapericardial teratoma in a twin fetus: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1997 May;89(5 Pt 2):807-9.
- 132) Bader R, Hornberger LK, Nijmeh LJ, Al-Kazaleh F, Ryan G, Toi A, et al. Fetal pericardial teratoma: presentation of two cases and review of literature. *Am J Perinatol* 2006 Jan;23(1):53-8.
- 133) Benatar A, Vaughan J, Nicolini U, Trotter S, Corrin B, Lincoln C. Prenatal pericardiocentesis: its role in the management of intrapericardial teratoma. *Obstet Gynecol* 1992 May;79(5 (Pt 2)):856-9.
- 134) Czernik C, Stiller B, Hubler M, Hagen A, Henrich W. Hydrops fetalis caused by a large intrapericardial teratoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Dec;28(7):973-6.
- 135) Cyr DR, Guntheroth WG, Nyberg DA, Smith JR, Nudelman SR, Ek M. Prenatal diagnosis of an intrapericardial teratoma. A cause for nonimmune hydrops. *J Ultrasound Med* 1988 Feb;7(2):87-90.
- 136) Kuller JA, Laifer SA, Martin JG, MacPherson TA, Mitre B, Hill LM. Unusual presentations of fetal teratoma. *J Perinatol* 1991 Sep;11(3):294-6.
- 137) Gonzalez-Crussi F. Extragonadal teratomas. *Atlas of tumor pathology*. Bethesda: Armed Forces institute of Pathology; 1983. p. 50-76.
- 138) Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg* 1974 Jun;9(3):389-98.
- 139) Bond SJ, Harrison MR, Schmidt KG, Silverman NH, Flake AW, Slotnick RN, et al. Death due to high-output cardiac failure in fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 1990 Dec;25(12):1287-91.
- 140) Flake AW. Fetal sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg* 1993 May;2(2):113-20.
- 141) Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 2004 Mar;39(3):430-8.
- 142) Nicolay ks, Gainey hl. Pseudotoxemic state associated with severe rh isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1964 May 1;89:41-5.
- 143) Holterman AX, Filiatrault D, Lallier M, Youssef S. The natural history of sacrococcygeal teratomas diagnosed through routine obstetric sonogram: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 1998 Jun;33(6):899-903.
- 144) Adzick NS, Crombleholme TM, Morgan MA, Quinn TM. A rapidly growing fetal teratoma. *Lancet* 1997 Feb 22;349(9051):538.
- 145) Graf JL, Housely HT, Albanese CT, Adzick NS, Harrison MR. A surprising histological evolution of preterm sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 1998 Feb;33(2):177-9.
- 146) Navajas A, Astigarraga I, Fernandez-Teijeiro A, Lopez-Heredia J, Biritxinaga B, Camarero C. Hydrops fetalis and fibrosarcoma: case report of an uncommon association. *Eur J Pediatr* 1997 Jan;156(1):62-4.
- 147) Guschmann M, Henrich W, Entezami M, Dudenhausen JW. Chorioangioma--new insights into a well-known problem. I. Results of a clinical and morphological study of 136 cases. *J Perinat Med* 2003;31(2):163-9.
- 148) Prapas N, Liang RI, Hunter D, Copel JA, Lu LC, Pazkash V, et al. Color Doppler imaging of placental masses: differential diagnosis and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Nov;16(6):559-63.
- 149) Sepulveda W, Alcalde JL, Schnapp C, Bravo M. Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol* 2003 Nov;102(5 Pt 1):1028-33.
- 150) Zalel Y, Weisz B, Gamzu R, Schiff E, Shalmon B, Achiron R. Chorioangiomas of the placenta: sonographic and Doppler flow characteristics. *J Ultrasound Med* 2002 Aug;21(8):909-13.

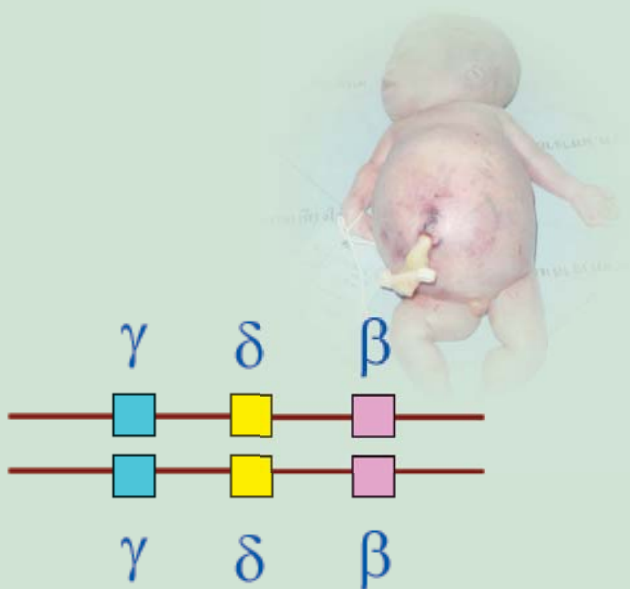
- 151) Lau TK, Leung TY, Yu SC, To KF, Leung TN. Prenatal treatment of chorioangioma by microcoil embolisation. *BJOG* 2003 Jan;110(1):70-3.
- 152) Nicolini U, Zuliani G, Caravelli E, Fogliani R, Poblete A, Roberts A. Alcohol injection: a new method of treating placental chorioangiomas. *Lancet* 1999 May 15;353(9165):1674-5.
- 153) Quintero RA, Reich H, Romero R, Johnson MP, Goncalves L, Evans MI. In utero endoscopic devascularization of a large chorioangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Jul;8(1):48-52.
- 154) Wu TJ, Teng RJ. Diffuse neonatal haemangiomatosis with intra-uterine haemorrhage and hydrops fetalis: a case report. *Eur J Pediatr* 1994 Oct;153(10):759-61.
- 155) Gembruch U, Baschat AA, Gloeckner-Hoffmann K, Gortner L, Germer U. Prenatal diagnosis and management of fetuses with liver hemangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 May;19(5):454-60.
- 156) Drut R, Sapia S, Gril D, Velasco JC, Drut RM. Nonimmune hydrops fetalis, hydramnios, microcephaly, and intracranial meningeal hemangioendothelioma. *Pediatr Pathol* 1993 Jan;13(1):9-13.
- 157) Seifer DB, Ferguson JE, Behrens CM, Zemel S, Stevenson DK, Ross JC. Nonimmune hydrops fetalis in association with hemangioma of the umbilical cord. *Obstet Gynecol* 1985 Aug;66(2):283-6.
- 158) Carles D, Maugey-Laulom B, Roux D, Jimenez M, Saudubray F, Alberti EM. [Lethal hydrops fetalis secondary to an umbilical cord hemangioma]. *Ann Pathol* 1994;14(4):244-7.
- 159) Russell RT, Carlin A, Ashworth M, Welch CR. Diffuse placental chorioangiomatosis and fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(3):183-5.
- 160) Jones CE, Rivers RP, Taghizadeh A. Disseminated intravascular coagulation and fetal hydrops in a newborn infant in association with a chorangioma of placenta. *Pediatrics* 1972 Dec;50(6):901-7.
- 161) D'Ercole C, Cravello L, Boubli L, Labit C, Millet V, Potier A, et al. Large chorioangioma associated with hydrops fetalis: prenatal diagnosis and management. *Fetal Diagn Ther* 1996 Sep;11(5):357-60.
- 162) Horigome H, Hamada H, Sohda S, Igari M, Nagata M, Okuno S, et al. Large placental chorioangiomas as a cause of cardiac failure in two fetuses. *Fetal Diagn Ther* 1997 Jul;12(4):241-3.
- 163) Anai T, Miyakawa I, Ohki H, Ogawa T. Hydrops fetalis caused by fetal Kasabach-Merritt syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1992 Jun;34(3):324-7.
- 164) Gonen R, Fong K, Chiasson DA. Prenatal sonographic diagnosis of hepatic hemangioendothelioma with secondary nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1989 Mar;73(3 Pt 2):485-7.
- 165) Skopec LL, Lakatua DJ. Non-immune fetal hydrops with hepatic hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt syndrome: a case report. *Pediatr Pathol* 1989;9(1):87-93.
- 166) Albano G, Pugliese A, Stabile M, Sirimarco F, Arsieri R. Hydrops foetalis caused by hepatic haemangioma. *Acta Paediatr* 1998 Dec;87(12):1307-9.
- 167) Sharara FI, Khoury AN. Prenatal diagnosis of a giant cavernous hemangioma in association with nonimmune hydrops. A case report. *J Reprod Med* 1994 Jul;39(7):547-9.
- 168) Sheu BC, Shyu MK, Lin YF, Lee CN, Hsieh FJ, Chou YH, et al. Prenatal diagnosis and corticosteroid treatment of diffuse neonatal hemangiomatosis: case report. *J Ultrasound Med* 1994 Jun;13(6):495-9.
- 169) Mejides AA, Adra AM, O'Sullivan MJ, Nicholas MC. Prenatal diagnosis and therapy for a fetal hepatic vascular malformation. *Obstet Gynecol* 1995 May;85(5 Pt 2):850-3.
- 170) Ordorica SA, Marks F, Frieden IJ, Hoskins IA, Young BK. Aneurysm of the vein of Galen: a new cause for Ballantyne syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990 May;162(5):1166-7.
- 171) Sepulveda W, Platt CC, Fisk NM. Prenatal diagnosis of cerebral arteriovenous malformation using color Doppler ultrasonography: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Oct;6(4):282-6.
- 172) McElhinney DB, Halbach VV, Silverman NH, Dowd CF, Hanley FL. Congenital cardiac anomalies with vein of Galen malformations in infants. *Arch Dis Child* 1998 Jun;78(6):548-51.



บทที่ 4

ทารกบวมน้ำชนิด Low-Output

Low-Output Hydrops Fetalis



หลักการตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์	107
Ventricular shortening fraction	107
E/A ratio และ tricuspid หรือ mitral valve regurgitation.....	109
Aortic and pulmonic valve	111
Myocardial performance index (MPI or Tei index)	112
การวัดปริมาณ cardiac output	114
การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดแดงทารก	114
การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำทารก.....	115
Cardiovascular profile score.....	118
ความผิดปกติของทารกในครรภ์ที่ก่อให้เกิดภาวะบวม น้ำขุ่น low output ..	120
ความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ	121
หัวใจเต้นผิดจังหวะ.....	131
ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะ	131
ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดจังหวะ	135
ทารกโตช้าในครรภ์อย่างรุนแรง	137
สรุป	139
เอกสารอ้างอิง	140



ภาวะทารกในครรภ์บวมน้ำที่เกิดจาก low output hydrops fetalis นั้น สาเหตุหลักมาจากการที่หัวใจไม่สามารถทำงานได้อย่างสมบูรณ์และส่งผลให้ปริมาณ cardiac output ไม่เพียงพอต่อความต้องการ ซึ่งสาเหตุที่ทำให้หัวใจทำงานผิดปกติ เกิดได้หลายประการไม่ว่าจะเป็นความพิการทางโครงสร้างของหัวใจแต่กำเนิด, ความผิดปกติหรือไม่สม่ำเสมอของอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้จังหวะในการบีบและคลายตัวผิดไปจากเดิม หรืออาจเป็นความผิดปกติของหัวใจที่เป็นผลสืบเนื่องมาจากสิ่งอื่น เช่น ในกรณีทารกโตช้าในครรภ์อย่างรุนแรง และเกิดภาวะขาดออกซิเจน ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ จนเกิดหัวใจล้มเหลวและนำไปสู่การเกิดภาวะบวมน้ำได้เช่นกัน ซึ่งประเด็นต่างๆ เหล่านี้ รวมถึงการตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์จะได้กล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

หลักการตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์

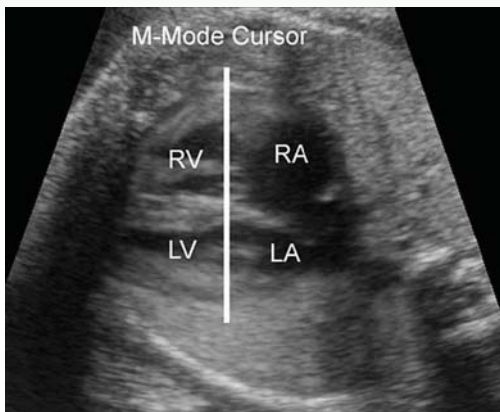
เมื่อพบว่าทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำ การตรวจเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการตรวจโครงสร้างของหัวใจอย่างละเอียดมีความสำคัญเป็นอย่างมากและควรปฏิบัติในทุกครั้ง เพื่อค้นหาความพิการแต่กำเนิดของหัวใจ เนื่องจากอาจเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดอาการบวมน้ำหรือเป็นภาวะที่พบร่วมกับสาเหตุอื่นที่ซ่อนเร้นอยู่ เช่น ความผิดปกติของโครโมโซม นอกจากนี้ในบางกรณีอาการบวมน้ำอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ แต่ทารกเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวซ้ำเติมมาในระยะท้ายๆ ของโรค ดังนั้นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงควรมีการค้นหาอาการแสดงหรือสิ่งบ่งชี้ของภาวะหัวใจล้มเหลวด้วย ซึ่งเป็นผลต่อเนื่องมาจากการที่เนื้อเยื่อต่างๆ ของทารกได้รับเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอ โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกมีความผิดปกติแต่กำเนิดของหัวใจ และในบางกรณีอาการแสดงของหัวใจ

ล้มเหลวอาจเกิดนำมาก่อนที่ทารกจะมีภาวะบวมน้ำได้ ซึ่งอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวมีหลายประการ นอกเหนือไปจากอาการบวมน้ำซึ่งถือว่าเป็นระยะท้ายๆ แล้ว ตัวอย่างเช่น หัวใจโตกว่าปกติ (cardiomegaly) การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติไม่ว่าจะเป็นในช่วงที่หัวใจห้องล่างบีบตัวหรือคลายตัว (systolic หรือ diastolic dysfunction) คลื่นเสียง ดอปเพลอร์ของระบบหลอดเลือดดำผิดปกติ (abnormal venous Doppler) ซึ่งได้มีผู้คิดระบบการให้คะแนนตาม cardiovascular profile score เพื่อการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวของทารกด้วยเช่นกัน⁽¹⁻³⁾ นอกจากนี้ถ้าตรวจพบ arterial blood flow distribution จากคลื่นเสียงดอปเพลอร์อาจเป็นผลมาจากการที่ทารกมีภาวะหัวใจล้มเหลวก็ได้ แต่ส่วนมากมักแสดงถึงการที่ทารกขาดออกซิเจนและมี acidosis มากกว่า ซึ่งมักเกิดจากการที่ทารกมีความผิดปกติมานาน ทำให้มีอาการแสดงค่อนข้างมาก เช่น กรณียาทารกโตช้าในครรภ์ หรือ ทารกซีด เป็นต้น ดังนั้นการพบอาการแสดงเหล่านี้อย่างน้อยหนึ่งประการอาจให้การวินิจฉัยว่าทารกมีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย และถ้าต้องการคำนวณปริมาณ cardiac output ย่อมสามารถทำได้เช่นกัน ดังที่จะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

วิธีประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ (fetal cardiac function assessment)

1. Ventricular shortening fraction

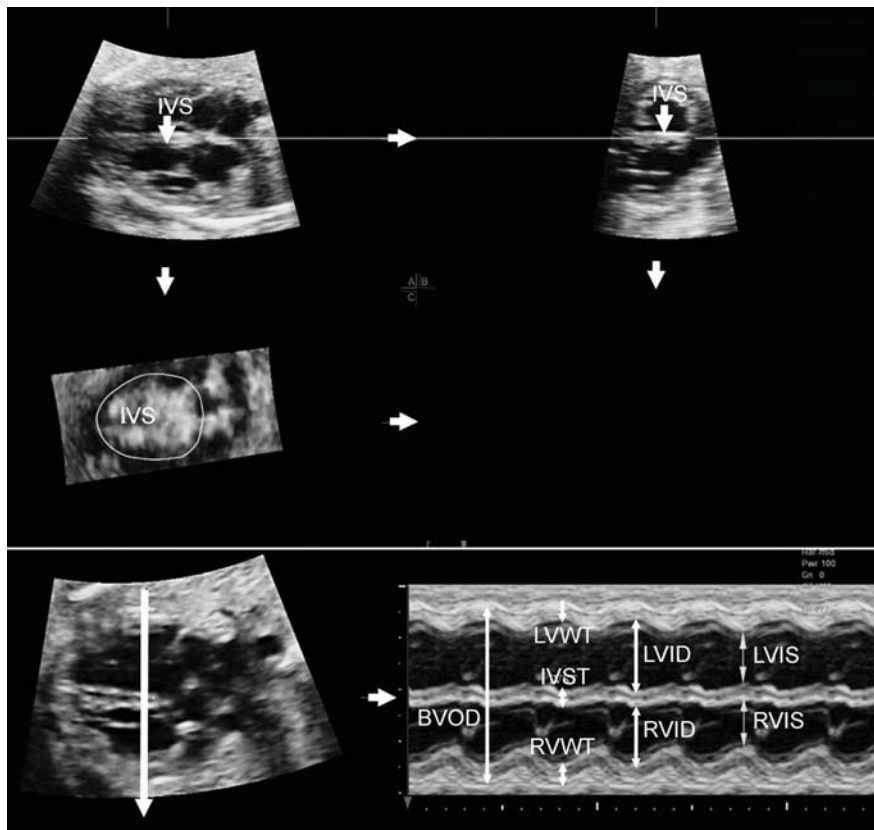
เป็นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโดยการใช้ M-mode echocardiography หรือใช้ 2-dimension ultrasonography ธรรมดาก็ได้ ซึ่งค่าดังกล่าวใช้สำหรับประเมินความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงการบีบตัว (systolic phase) หรือประเมิน fetal cardiac contractility โดยใช้การคำนวณจากสมการ $“SF = (EDD-ESD)/EDD”$ โดย SF คือ shortening fraction, EDD คือ end diastolic diameter และ ESD คือ end-systolic diameter^(1,2) โดยวิธีทำการวัดเริ่มจาก



ภาพที่ 4-1 แสดงการวัดค่า ventricular shortening fraction โดยใช้ M-mode

plane ที่เป็น 4-chamber view จากนั้นจึงวาง M-mode cursor ให้ตั้งฉากกับแนวของ interventricular septum ในตำแหน่งได้ต่อ atrioventricular valves **ดังภาพที่ 4-1** ซึ่งที่ผ่านมามีผู้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการวัดค่า shortening fraction ของทารกในครรภ์จากการใช้ M-mode อยู่พอสมควร⁽⁴⁻¹⁰⁾

อย่างไรก็ตามการวัดด้วย M-mode นั้นอาจเป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติเนื่องจากการจะวางตำแหน่งของ M-mode cursor ให้ตั้งฉากกับ interventricular septum ได้พอดีอาจเป็นเรื่องยาก และบางครั้งยังมีความแปรปรวนของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ



ภาพที่ 4-2 แสดงการวัดค่า ventricular shortening fraction (IVS คือ interventricular septum, BVOD คือ biventricular outer dimension, LVWT คือ left ventricular wall thickness, IVST คือ interventricular septum thickness, RVWT คือ right ventricular wall thickness, LVID คือ left ventricular inner dimension, RVID คือ right ventricular inner dimension, LVIS คือ left ventricular inner diameter at end-systole และ RVIS คือ right ventricular inner diameter at end-systole) ที่มา : 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.



ventricle ที่ต่างกันไปในแต่ละ view ทำให้ค่าที่วัดได้มีความแตกต่างกันได้มาก ซึ่งการศึกษาของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ได้ทำการวัดค่า shortening fraction ของทารกในครรภ์เช่นกัน แต่เป็นการหา plane ของการวัดผ่านเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีระบบ 4 มิติรวมกับการใช้ M-mode ที่เรียกว่า STIC-M (cardiospatiotemporal image correlation with M-mode display) เพื่อให้ค่าที่ได้มีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น เพราะสามารถดูภาพได้ทั้ง 3 แกนของหัวใจเพื่อให้แน่ใจว่า 4-chamber view นั้นเป็น plane ที่ interventricular septum อยู่ในแนว horizontal อย่างแท้จริง **ดังภาพที่ 4-2**

ปกติแล้วการเทียบค่า ventricular shortening fraction อาจพิจารณาจากค่าปกติของทารกในแต่ละอายุครรภ์ที่มีผู้ทำการศึกษาไว้⁽⁴⁻¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปมักถือว่าการวัดค่า ventricular shortening fraction ที่ปกติของหัวใจห้องล่างทั้งด้านซ้ายและด้านขวาควรมีค่ามากกว่า 0.28⁽²⁾ ซึ่งค่า ventricular shortening fraction จะลดลงในกรณีที่เกิดพยาธิสภาพของหัวใจ เช่น การเพิ่มขึ้นของ afterload หรือ ventricle มีการขยายขนาดเพิ่มขึ้นจนทำให้ end diastole dimension เพิ่มขึ้น เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวัดค่า ventricular shortening fraction อาจไม่ได้มีการปฏิบัติกันเป็นกิจวัตรเนื่องจากทำได้ยากและใช้เวลานานในทางปฏิบัติ เช่น ทารกในครรภ์อยู่ในท่าที่ไม่เหมาะสม ทำให้ไม่สามารถวัด M-mode ในแนวที่ตั้งฉากกับแนวผนังกันหัวใจห้องล่าง (interventricular septum) ได้ และอาจต้องใช้การวัดในแบบ STIC-M มาช่วย ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

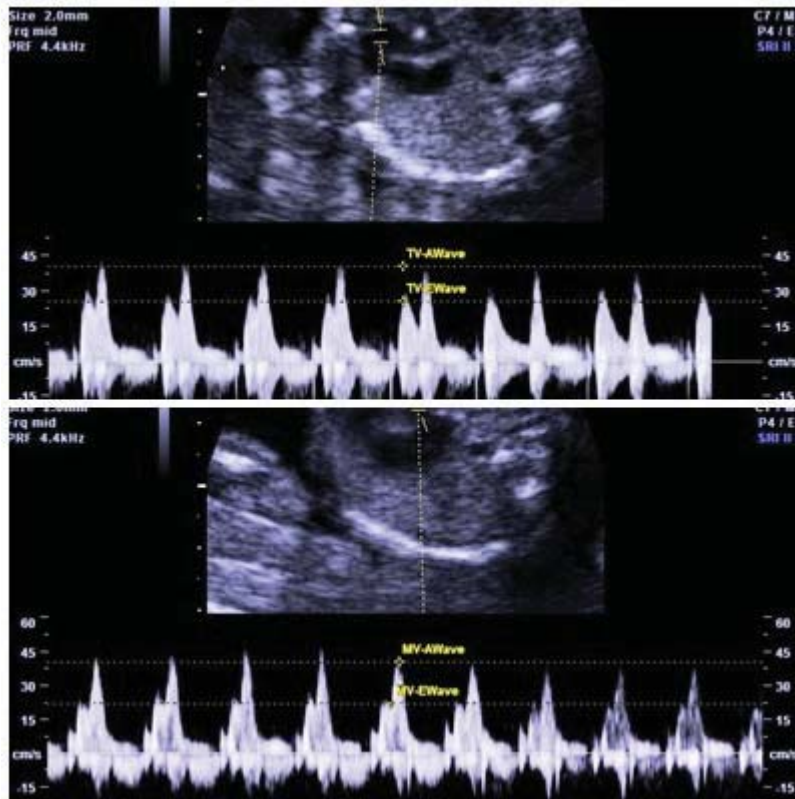
นอกจากนี้การใช้ M-mode echocardiography ยังสามารถวัด myocardial hypertrophy ได้ด้วย เช่นในกรณีของการมี afterload ที่สูงกว่าปกติ และเกิดลักษณะคล้าย ventricular outflow obstruction จะทำให้เกิดการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (ventricular hypertrophy) ซึ่งการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างทั้งสองข้างนี้ พบได้ในหลายกรณี เช่น recipient twin ของภาวะ twin-to-twin transfusion syndrome, ทารกที่มีปัญหา complete heart block หรือ bradyarrhythmia อื่นๆ, ทารกที่มี tachyarrhythmia เป็นเวลานาน, ทารกมีภาวะซีดเรื้อรัง หรือ โรคอื่นๆ เช่น storage disease เป็นต้น ซึ่งการที่กล้ามเนื้อหัวใจมีการหนาตัวผิดปกติจะทำให้การทำงานของหัวใจห้องล่างทั้ง

ทางด้านซ้ายและขวาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อมีภาวะเครียดเกิดขึ้นจะส่งผลให้เลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจลดลงด้วย

2. E/A ratio และ tricuspid หรือ mitral valve regurgitation

ปกติแล้วการไหลของเลือดผ่านทางลิ้นหัวใจ tricuspid และ mitral นั้นจะมีลักษณะ Doppler waveform ที่จำเพาะ และการตรวจลักษณะ waveform หรือที่เรียกว่า filling pattern ดังกล่าว สามารถนำมาใช้ในการประเมิน diastolic ventricular function ได้ เนื่องจากในช่วงที่เลือดไหลจากหัวใจห้องบน (atrium) ลงมายังหัวใจห้องล่าง (ventricle) ได้นั้นคือช่วงที่ ventricle มีการคลายตัว (diastolic phase) นั้นเอง โดยในสภาวะปกติของการทำงานหัวใจทารกนั้น เลือดที่ไหลผ่าน tricuspid valve จากหัวใจห้องบนขวามาสู่หัวใจห้องล่างขวา และเลือดที่ไหลผ่าน mitral valve จากหัวใจห้องบนซ้ายมายังห้องล่างซ้าย จะมีลักษณะ biphasic pattern กล่าวคือ ในช่วงแรกของการเกิด passive filling ในหัวใจห้องล่าง จะปรากฏเป็น early diastole ; E-wave และในช่วงต่อมาซึ่งเกิดการบีบตัวของหัวใจห้องบน จะเกิดเป็น waveform ที่สองที่เรียกว่า atrial contraction : A-wave **ดังภาพที่ 4-3** ซึ่งสามารถตรวจได้โดยใช้ pulse Doppler measurement โดยวาง sample volume ใน ventricle ที่ตำแหน่งใต้ต่อ valve และให้ขนานไปกับแนวการไหลของเลือด หรือไม่ควรให้ angle มากกว่า 20-30 องศา และในขณะที่ทำการวัดทารกควรอยู่ในภาวะสงบ ไม่มีการตื่น หรือ การหายใจ เป็นต้น และอาจทำการวัดซ้ำหลายๆครั้งแล้วนำค่าที่ได้มาเฉลี่ยกัน เพื่อให้ความถูกต้องมากที่สุด

ธรรมชาติของทารกในครรภ์นั้น E wave จะมี peak velocity ที่น้อยกว่า A wave ดังนั้นค่า E/A ratio ควรจะน้อยกว่า 1 อย่างไรก็ตามค่า E/A ratio นี้จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ ซึ่งแสดงถึงการเจริญและพัฒนาการของกล้ามเนื้อหัวใจทารกและความสามารถในการคลายตัว (increase cardiac compliance) ดังนั้นถ้ามีการลดลงของค่า E/A ratio หรือเป็นลักษณะของ monophasic filling แสดงถึงการมีปัญหาในช่วงการคลายตัวของหัวใจห้องล่าง (severe diastolic dysfunction of ventricle) หรือการเกิด cardiac tamponade

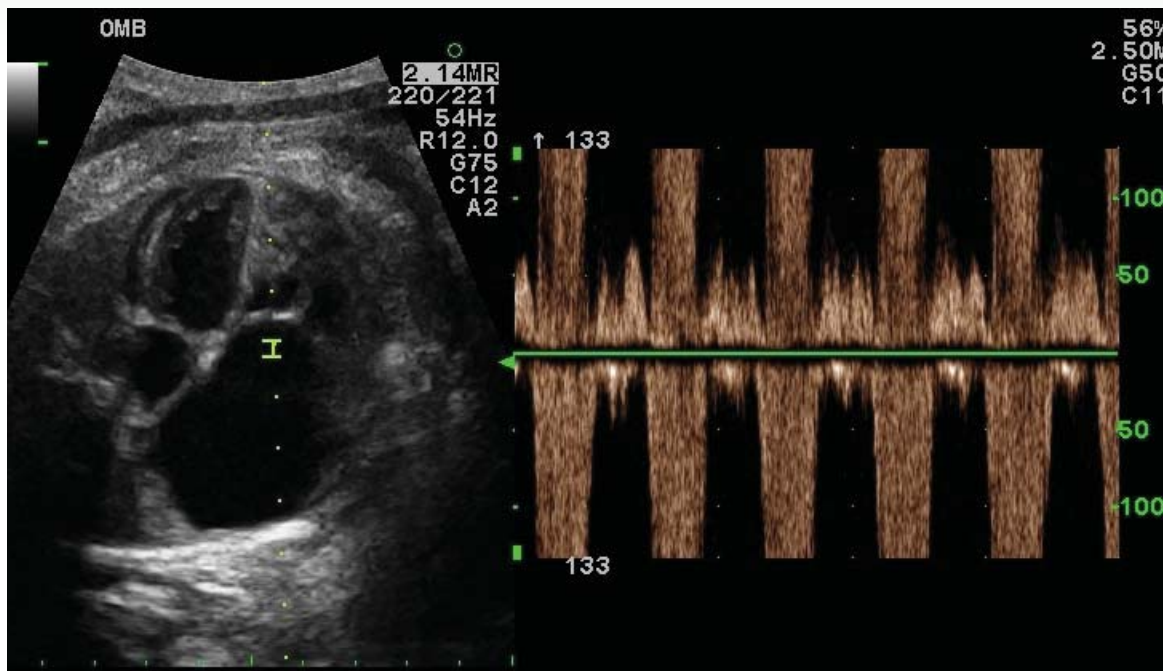


ภาพที่ 4-3 แสดงลักษณะ *biphasic pattern* ซึ่งประกอบด้วย *E wave* และ *A wave* ของเลือดที่ไหลผ่าน *tricuspid valve* (รูปบน) และ *mitral valve* (รูปล่าง) ในช่วงของ *ventricular diastole*

นอกจากนี้การวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดที่ผ่าน mitral หรือ tricuspid valve สามารถตรวจสอบเรื่อง valvular regurgitation ได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งเป็นสิ่งหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าการทำงานของหัวใจทารกเริ่มมีปัญหาเรื่องภาวะหัวใจล้มเหลว ที่อาจเกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือการเพิ่มขึ้นของ ventricular preload และ/หรือ afterload ได้ โดยเฉพาะกรณีของ tricuspid regurgitation ซึ่งการตรวจสามารถทำได้โดยการวาง sample volume ที่บริเวณหัวใจห้องบนขวา (right atrium) หรือวางที่หัวใจห้องบนซ้ายในกรณีที่ต้องการตรวจ mitral regurgitation (หรือแม้แต่การตรวจหา aortic หรือ pulmonic regurgitation ก็ใช้หลักการเดียวกัน โดยวางตำแหน่งของ sample volume ที่หัวใจห้องล่างซ้าย หรือ ห้องล่างขวา ตามลำดับ) ซึ่งถ้ามี regurgitation เกิดขึ้นจะพบว่าในช่วงที่หัวใจห้องล่างมีการบีบตัว (ventricle systole) มีเลือดไหลย้อนกลับจากหัวใจห้องล่างขึ้นมายังหัวใจห้องบน **ดังภาพที่ 4-4**

การประเมินความรุนแรงของ atrioventricular (AV) valve regurgitation นั้นสามารถทำได้โดยใช้การตรวจในแบบ color Doppler เพื่อตรวจสอบความแรงและลักษณะของเลือดที่ไหลย้อนผ่าน AV valve (jet) กลับขึ้นไปในหัวใจห้องบน ซึ่งความรุนแรงของการเกิด regurgitation สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือการเกิด regurgitation ที่ไม่ได้เป็นตลอดช่วงการบีบตัวของหัวใจ แต่เกิดเพียงช่วงต้นและช่วงกลางของระยะบีบตัวเท่านั้น (non-holosystolic (early and mid-systolic) regurgitation) และประเภทที่สองคือการเกิด regurgitation ตลอดระยะเวลาที่หัวใจมีการบีบตัว (holo- or pansystolic regurgitation)⁽¹¹⁻¹⁴⁾ **ดังภาพที่ 4-4** และการตรวจโดยใช้ spectral หรือ color Doppler M-mode echocardiography ยังสามารถช่วยบอก interval หรือความยาวนานของการเกิด regurgitation ได้ ซึ่งพบว่าเป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ในการตรวจติดตามทารกในครรภ์ เพราะลักษณะของ AV valve regurgitation เป็นสิ่งที่ช่วยบอกการทำงานของหัวใจว่าดีขึ้นหรือแย่ลง



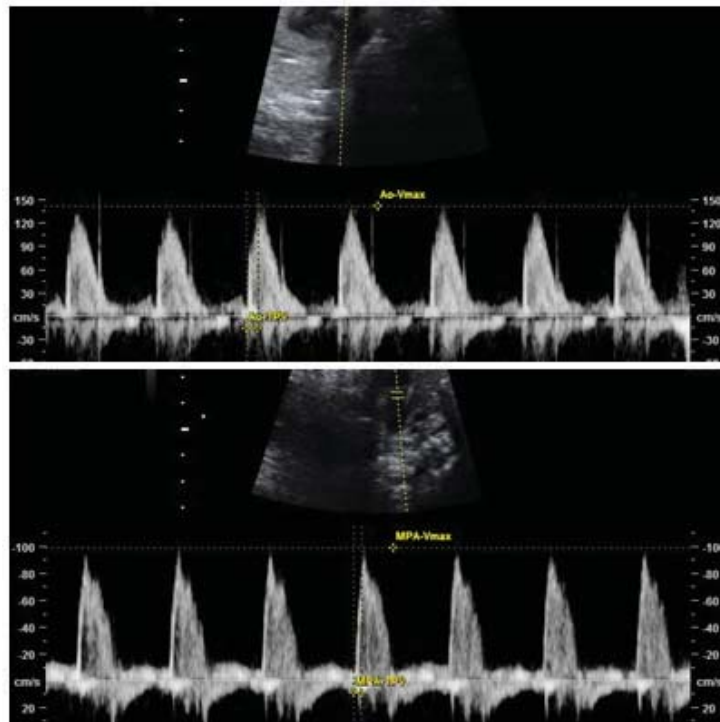


ภาพที่ 4-4 แสดงลักษณะของ *tricuspid regurgitation* ในทารกที่มีปัญหา *Ebstein's anomaly* โดยตำแหน่งของ *sample volume* วางอยู่ในหัวใจห้องบนขวาที่มีขนาดใหญ่มากผิดปกติ และพบว่าช่วงที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง มีเลือดไหลย้อนกลับผ่านเข้ามาในหัวใจห้องบนขวาเป็นปริมาณมากและเกิดตลอดเวลาที่หัวใจบีบตัว (*holosystolic regurgitation*)

อย่างไรก็ตามถ้าเป็น *tricuspid regurgitation* เพียงเล็กน้อย มักเกิดขึ้นแค่ช่วงคร่าว และมักเกิดขึ้นในช่วง *early* และ *mid-systolic* เท่านั้น แต่ในบางกรณีอาจพบว่าเกิดตลอดทั้งช่วง *systole* (*holosystolic*) ได้เช่นกันแต่พบได้น้อยมาก ซึ่งลักษณะของ *tricuspid regurgitation* นี้อาจพบได้ประมาณร้อยละ 7 ในทารกที่ปกติและไม่มี ความพิการของหัวใจหรือความพิการอื่นๆเลย โดยเฉพาะในกรณีที่เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีความสามารถในการตรวจดอปเพลอร์ได้ค่อนข้างไว⁽¹²⁾ แต่ถ้าตรวจพบภาวะ *holosystolic tricuspid regurgitation* มักบ่งชี้ถึงการมีพยาธิสภาพที่สำคัญ เช่น มีความพิการของหัวใจ, มีการตีบแคบของ *ductus arteriosus* หรือการมีความผิดปกติอื่นๆที่ทำให้แรงดันหรือปริมาตรในหัวใจห้องล่างขวา (*right ventricle*) เพิ่มขึ้น, หรืออาจพบว่ามีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจบกพร่องร่วมด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามความรุนแรงของการเกิด *regurgitation* ไม่ได้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์

3. Aortic and pulmonic valve

การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์เพื่อประเมินเลือดที่ไหลผ่าน *aortic* และ *pulmonic valve* นั้นเป็นการประเมินเกี่ยวกับ *ventricular systole* เป็นหลัก ซึ่งเป็นการตรวจโดยใช้ *pulsed Doppler* เช่นกัน และวาง *sample volume* ที่บริเวณ *aorta* หรือ *pulmonary trunk* บริเวณที่ *distal* ต่อ *aortic* หรือ *pulmonic valve* ตามลำดับ และพยายามให้ขนานกับแนวการไหลของเลือด (*angle* ไม่เกิน 30 องศา) ซึ่งลักษณะ *Doppler waveform* ของ *aorta* และ *pulmonary artery* จะแตกต่างกัน เนื่องจาก *peak velocity* ใน *aorta* จะมากกว่าใน *pulmonary artery* เล็กน้อย และเมื่อวัดค่า *time to peak velocity* (ระยะเวลาตั้งแต่ช่วงที่เริ่มมีการไหลของเลือดเข้าไปในเส้นเลือดจนถึง *peak velocity*) ของ *aorta* จะมากกว่าใน *pulmonary artery* เล็กน้อยเช่นกัน **ดังภาพที่ 4-5**



ภาพที่ 4-5 แสดงลักษณะการไหลของเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว โดยไหลผ่าน aortic valve (ภาพบน) และ pulmonic valve (ภาพล่าง) ซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างกันโดย peak velocity และ time to peak velocity ของ aorta จะมากกว่า pulmonary trunk เล็กน้อย

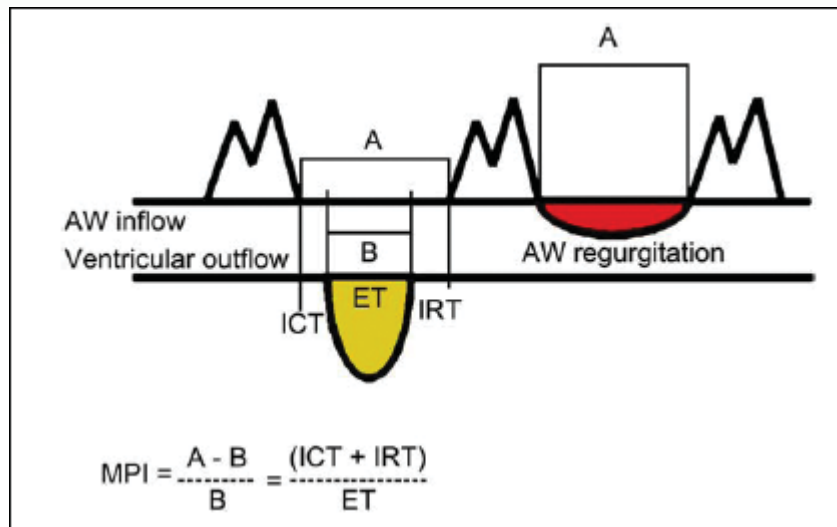
สำหรับภาวะ pulmonary หรือ aortic valve regurgitation พบได้น้อยมากในทารกปกติ ดังนั้นการเกิดภาวะดังกล่าวมักพบในกรณีที่เกิดกล้ามเนื้อหัวใจของทารกมีการทำงานล้มเหลวก่อนข้างรุนแรงแล้ว ซึ่งทำให้การพองตัวของหัวใจที่เป็น semilunar valves ดังเช่น pulmonic และ aortic valve ลดลง ตัวอย่างเช่นทารกในครรภ์ที่มีปัญหาอัตราการเต้นของหัวใจช้าเนื่องจาก complete heart block, tricuspid valve dysplasia และ Ebstein's anomaly หรือในกรณีทารกที่เป็น recipient fetus ในภาวะ twin-twin transfusion syndrome เป็นต้น

4. Myocardial performance index (MPI or Tei index)

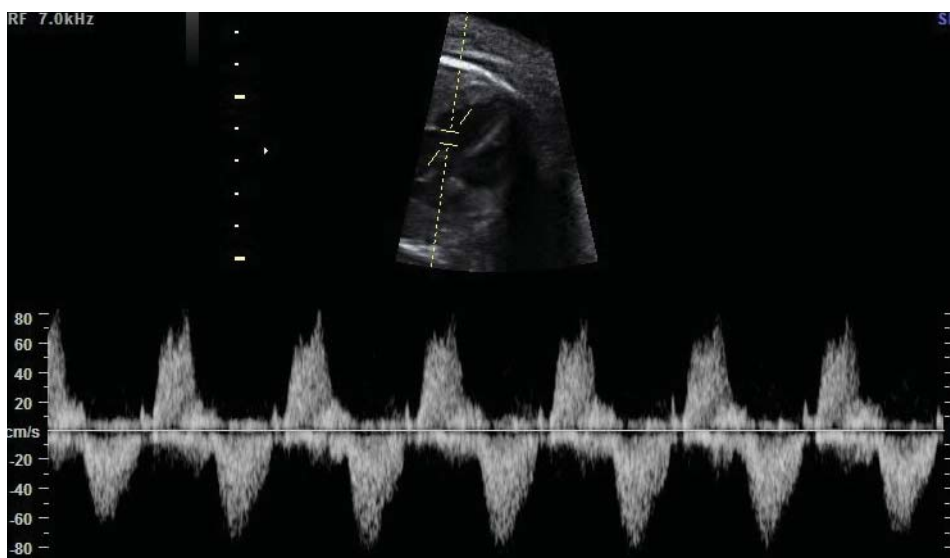
การวัดค่า Tei index นี้ เป็นวิธีการประเมินการทำงานของ ventricle เนื่องจากสามารถบอกการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจได้ทั้งในช่วงการบีบตัวและ

คลายตัว⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ซึ่งวิธีการวัดต้องเริ่มจากการใช้ pulsed Doppler โดยวาง sample volume ให้ detect Doppler waveform ที่เลือดที่ไหลผ่าน atrioventricular valve เช่น tricuspid หรือ mitral valve และเลือดที่ไหลผ่าน outflow tract เช่น pulmonary artery หรือ aorta ตามลำดับ จากนั้นจะได้ Doppler waveform ที่เป็นการแสดงถึงเลือดที่ไหลเข้า ventricle และเลือดที่ไหลออกจาก ventricle ซึ่งเป็นการสะท้อนการทำงานของหัวใจในส่วน of ventricle ทั้งในช่วง diastole และ systole ตามลำดับ ซึ่งค่า Tei index นี้คำนวณได้จากผลรวมของ isovolumic contraction time (ICT) และ isovolumic relaxation time (IRT) แล้วนำมาหารด้วยค่า ejection time (ET) ซึ่งสรุปเป็นสมการคือ $Tei\ index = (ICT + IRT) / ET$ ดังภาพที่ 4-6 และ 4-7 ซึ่งค่านี้จะไม่ขึ้นกับ ventricular geometry, อัตราการเต้นของหัวใจ และการมี mitral หรือ tricuspid regurgitation ไม่ได้มีผลกระทบทบต่อค่าดังกล่าวเช่นกัน





ภาพที่ 4-6 แสดงการวัดและคำนวณค่า Tei index ที่มา: Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Dec;10(6):542-52.



ภาพที่ 4-7 แสดงลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของหัวใจห้องล่างซ้ายสำหรับการวัดค่า Tei index

โดยปกติแล้วเมื่ออายุครรภ์เพิ่มมากขึ้น ค่า Tei index ของทารกจะค่อยๆ ลดลง ซึ่งแสดงถึงการพัฒนาและการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจทารก โดยค่า Tei index ที่ผิดปกติมักพบในกรณีทารกมีปัญหาเรื่องการโตช้าในครรภ์ หรือ กรณีมารดาเป็นเบาหวาน, ทารกที่มีปัญหา intrauterine growth restriction (IUGR)⁽¹⁷⁻²⁰⁾, ภาวะ chronic twin-to-twin transfusion syndrome ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ Tei index ของหัวใจห้องล่างทั้งสองข้างในทารกแฝดที่เป็น recipient twin โดยการเพิ่มขึ้นของค่าดังกล่าวพบได้ก่อนการเพิ่มของ venous

pulsatility, cardiomegaly หรือการเกิด hydrops ในทางกลับกันพบว่าค่า Tei index ของ donor fetus จะยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ^(18;21-23) นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่มีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มที่เกิดจากการทำงานของหัวใจล้มเหลว (low output hydrops fetalis) หรือแม้แตในกลุ่ม high output hydrops แต่เป็นระยะท้ายๆ ที่มีหัวใจล้มเหลวซ้ำเติมด้วย จะมีค่า Tei index ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน⁽²⁴⁾ ซึ่งแสดงถึงการมี ventricular dysfunction โดยรวมทั้งหมดของหัวใจทั้งห้องซ้ายและ/หรือห้องขวาดังเช่นข้อมูลจากการศึกษาของโรงพยาบาลมหารา-

นครเชียงใหม่ในทารกในครรภ์ในช่วง 12-20 สัปดาห์ ทั้งหมด 152 ราย โดยมีทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ท 50 ราย พบว่าค่า Tei index ในทารกที่เป็นโรคฮีโมโกลบินบาร์ทมากกว่าทารกปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁵⁾

5. การวัดปริมาณ cardiac output

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในแบบ pulsed Doppler สามารถนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณปริมาณ cardiac output ได้เช่นกัน จากสมการที่ว่า cardiac output = A x VTI x HR โดย

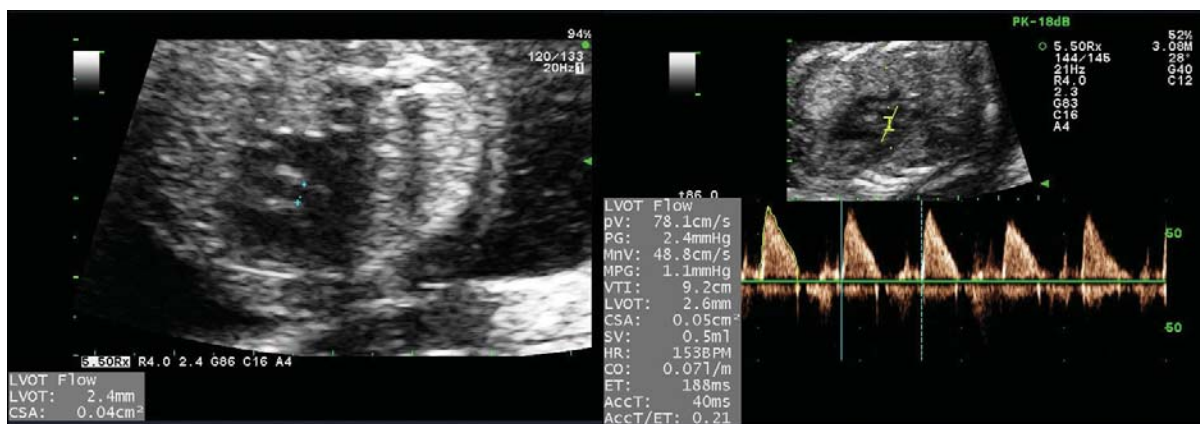
- A คือพื้นที่ของเส้นเลือดแดง เช่น ถ้าต้องการวัด cardiac output หรือปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย จะต้องทำการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ aortic valve ดังภาพที่ 4-8 และนำมาคำนวณหาพื้นที่ (area) ของบริเวณดังกล่าวจากสูตร $A = \pi r^2$ โดยที่ค่า r มาจากการวัดค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของ aortic valve และนำมาหาร 2 นั่นเอง
- VTI คือ velocity time integral ซึ่งสามารถคำนวณได้จากการวัดพื้นที่ใต้กราฟ Doppler waveform ของเลือดที่ไหลผ่านเข้ามาใน left ventricular outflow tract (aorta) โดยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมักมี function ในการคำนวณค่าดังกล่าวออกมาโดยอัตโนมัติอยู่แล้ว **ดังภาพที่ 4-8**
- HR คืออัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate)

นอกจากนี้ยังมีผู้เสนอว่าการวัดค่า cardiac output โดยมีการคำนวณค่าพื้นที่บริเวณลิ้นหัวใจด้วยนั้น อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้มากจากสาเหตุการวัด

ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของลิ้นหัวใจที่ค่อนข้างยาก ดังนั้นจึงมีผู้เสนอการคำนวณแบบ indirect method ด้วยการใช้เฉพาะค่า VTI x HR ก็ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามการคำนวณต่างๆเหล่านี้ค่อนข้างมีความซับซ้อน เสียเวลา และมีความแปรปรวนค่อนข้างมากในทางปฏิบัติ ดังนั้นจึงอาจไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายมากนัก แต่สำหรับเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงรุ่นใหม่ในปัจจุบัน เริ่มมีการพัฒนามากขึ้น ซึ่งอาจช่วยแก้ปัญหาความซับซ้อนดังกล่าวได้ และทำให้คำนวณ cardiac output ของทารกได้ง่าย สะดวก และมีความแปรปรวนน้อยลง

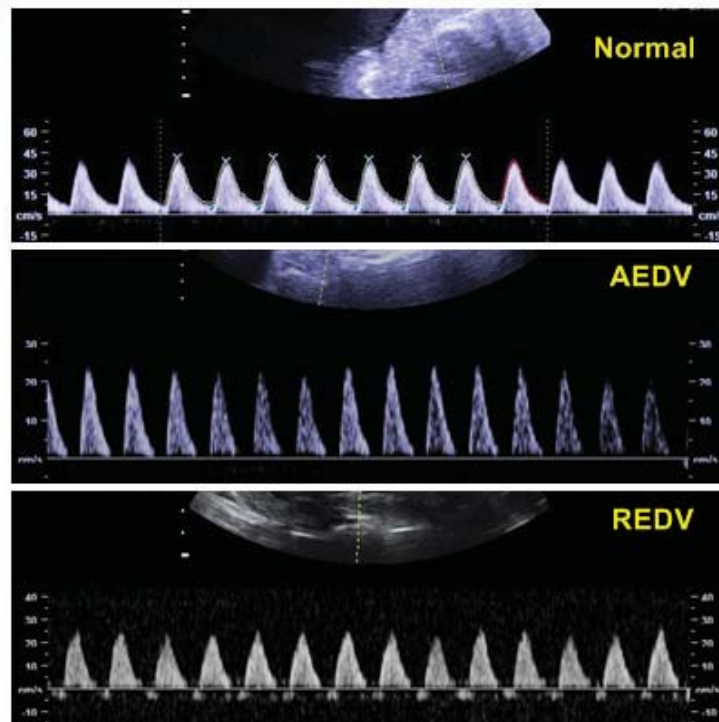
6. การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดแดงทารก (arterial Doppler)

- Umbilical artery Doppler : เป็นการตรวจที่ทำให้ค่อนข้างง่ายและบอกถึงระบบการไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์และบ่งชี้ถึงสุขภาพของทารกในครรภ์ได้โดยตรง โดยเฉพาะกรณีที่ทารกมีปัญหาเกี่ยวกับ uteroplacental insufficiency ซึ่งจะพบว่าการไหลเวียนเลือดใน umbilical artery จะมีความต้านทานที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้การไหลของเลือดในช่วง diastolic phase ลดลงกว่าปกติมาก หรืออาจไม่มีการไหลของเลือดในช่วงนี้เลย (absent end diastolic velocity : AEDV) หรือถ้ารุนแรงที่สุดอาจพบว่าการไหลของเลือดย้อนกลับทิศทางในช่วงของ diastolic phase (reverse end diastolic velocity : REDV) **ดังภาพที่ 4-9**
- Ductus arteriosus : การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดังกล่าว สามารถทำได้โดยสังเกต



ภาพที่ 4-8 ภาพซ้ายแสดงการวัดเส้นผ่านศูนย์กลางของ aortic valve และภาพด้านขวาแสดงการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเลือดที่ไหลผ่าน aorta ซึ่งเมื่อนำข้อมูลทั้งหมดมาประมวลผลจะได้ค่าของ VTI และสามารถนำไปคำนวณหา cardiac output (CO) ได้





ภาพที่ 4-9 แสดงลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ umbilical artery ในภาวะปกติ (normal), absent end- diastolic velocity (AEDV) และ reverse end-diastolic velocity (REDV) ตามลำดับ

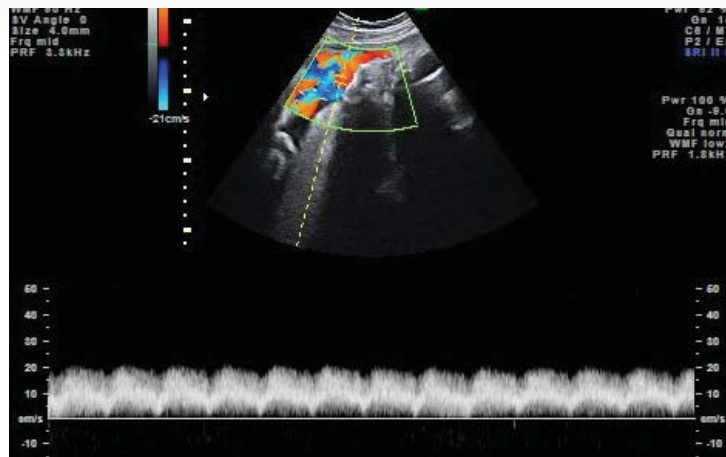
จาก ductal arch view โดยการไหลของเลือดในบริเวณนี้ควรจะเป็น antegrade flow เท่านั้น ไม่ควรมีลักษณะของ reverse flow ใดๆ และปกติแล้วแม้ว่าค่า peak systolic velocity (PSV) ใน ductus arteriosus จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ แต่ถ้าพบว่าค่า PSV มากกว่า 1.4 M / sec จะถือว่ามีความ ductal constriction⁽²⁶⁾

7. การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำทารก (venous Doppler)

ในแต่ละสาเหตุที่ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac afterload, preload และ/หรือ การเกิด myocardial dysfunction อาจส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ central venous pressure สูงขึ้นได้ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ end-diastolic pressure ของหัวใจห้องล่าง จะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของแรงดันใน right atrium และ แรงดันในระบบเส้นเลือดดำโดยรวม (central venous pressure) ต่อเนื่องกันไป ซึ่งทำให้มีการลดลงของการไหลเวียนเลือดแบบ forward flow ใน venous system ทั้งในช่วง ventricular diastole และ atrial contraction ซึ่งทำให้

venous Doppler waveform ผิดปกติ และ pressure ใน venous system สูงจนถึงระดับหนึ่งจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ของ venous blood flow velocity waveform^(27;28) ดังนั้นการตรวจติดตามสุขภาพของทารกในครรภ์ด้วยการใช้ลักษณะการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดดำ เช่น inferior vena cava, ductus venosus และ umbilical vein จึงมีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ซึ่งพอจะกล่าวโดยสังเขปดังนี้

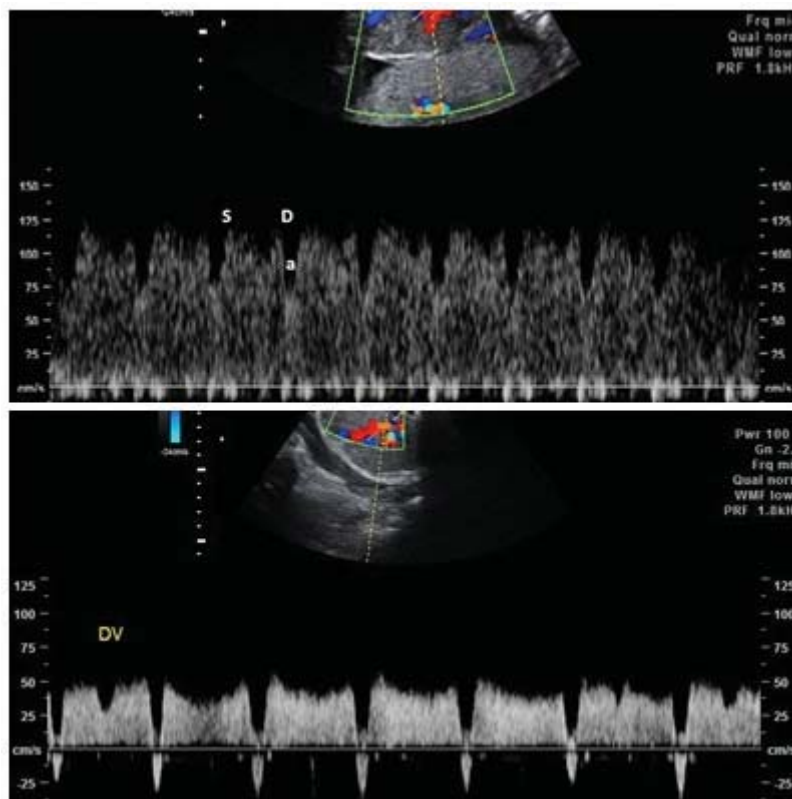
- Umbilical vein : ปกติแล้วการไหลของเลือดจะสม่ำเสมอ ไม่มีลักษณะขึ้นลงเป็นคลื่น ซึ่งจะมีปริมาณการไหลของเลือดโดยเฉลี่ยประมาณ 108-153 mL/kg/min และค่านี้จะลดลงเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น⁽²⁹⁾ หากตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์แล้วพบว่ามีความ pulsation ของการไหลของเลือด (pulsatile umbilical vein) ไม่ว่าจะเป็นเส้นเลือดที่ตำแหน่ง intrahepatic หรือ intra-amniotic part ก็ตาม ในช่วงที่อายุครรภ์เกิน 12 สัปดาห์แล้ว บ่งชี้ว่าน่าจะมีการทำงานของหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือมี cardiac anomaly, cardiac arrhythmia เป็นต้น **ดูภาพที่ 4-10**



ภาพที่ 4-10 แสดงลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ *umbilical vein* ที่มี *pulsation*

- **Ductus venosus** : เป็นเส้นเลือดดำที่เชื่อมต่อระหว่าง *umbilical vein* ส่วนปลายซึ่งจะแยกต่อไปเป็น *hepatic vein* และ *inferior vena cava* และมีลักษณะเป็น *sphincter-like* ซึ่งสามารถตรวจได้โดยไล่แนวเส้นเลือด *umbilical vein* ในส่วนที่เป็น *intrahepatic portion* และหาเส้นเลือด *ductus*

venosus ซึ่งจะทอดผ่านตับเข้าสู่ *inferior vena cava* ใกล้กับ *right atrium* และอาจสังเกตได้จากการมี *aliasing* ถ้าใช้ *color Doppler flow mode* ซึ่งการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดนี้ถือว่าเป็นข้อมูลหนึ่งที่เชื่อถือได้มากที่สุดในการบอก *myocardial hemodynamic* และ *cardiac function*



ภาพที่ 4-11 แสดงลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือด *ductus venosus* โดยภาพบนเป็นลักษณะ *waveform* ปกติที่ประกอบด้วย *S, D* และ *a wave* ส่วนภาพล่างเป็นลักษณะ *waveform* ที่ผิดปกติเนื่องจากมี *reverse a wave*



ของทารกในครรภ์ ซึ่งลักษณะ Doppler waveform ปกติจะประกอบด้วย S, D และ a wave ซึ่งแสดงถึง systolic peak velocity, diastolic peak velocity และ peak velocity during atrial systole ตามลำดับ **ดั่งภาพที่ 4-11** (ภาพบน) ซึ่งในกรณีที่ทารกมีการทำงานของหัวใจล้มเหลว จะพบว่าปริมาณเลือดที่ไหลผ่าน ductus venosus จะลดลง โดยเฉพาะในช่วง a wave ซึ่งพบว่าอาจหายไป คือเลือดไม่สามารถไหลผ่านได้เลย และบ่งชี้ถึงการทำงานที่ล้มเหลวของหัวใจซีกขวา (right-sided heart failure) ของทารกในครรภ์ **ดั่งภาพที่ 4-11** (ภาพล่าง)

- Inferior vena cava : ปกติแล้ว Doppler waveform ของเส้นเลือดนี้จะแตกต่างจาก ductus venosus กล่าวคือในช่วงของ a wave จะมีลักษณะการไหลของเลือดที่ย้อนกลับ (reverse a wave) เป็นปกติ **ดั่งภาพที่ 4-12**

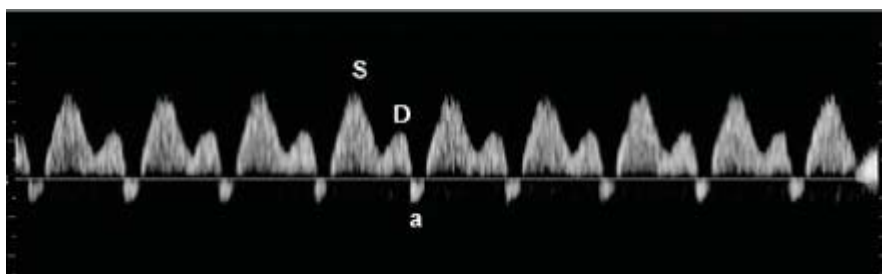
อย่างไรก็ตาม ระบบการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดดำทั้งสามเส้นที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น มีความแตกต่างทางสรีรวิทยาในบางประเด็น ตัวอย่างเช่น

- เลือดที่มาจาก inferior vena cava จะไหลเข้าสู่หัวใจห้องล่างขวา (right ventricle) โดยตรง ส่วนเลือดจาก ductus venosus จะผ่านเข้าไปทาง foramen ovale เพื่อไปสู่หัวใจห้องซ้ายบน (left atrium)
- ภาวะขาดออกซิเจนจะเพิ่มสัดส่วนการไหลของเลือดใน umbilical vein ให้ส่งเลือดผ่านไปยัง ductus venosus โดยตรง โดยไม่ผ่านตับ
- การเกิด active vasodilatation ของเส้นเลือด ductus venosus อาจช่วยลดแรงดันใน umbilical vein ซึ่งส่งผลให้การไหลเวียนเลือดไปได้ไกลมากขึ้นในช่วงเวลาที่หัวใจห้องบนบีบตัว

- เส้นเลือด inferior vena cava จะมีการตอบสนองในทางตรงกันข้ามกับ ductus venosus เมื่อเกิดภาวะขาดออกซิเจน โดย ductus venosus จะเกิด vasodilatation และมีการเพิ่มขึ้นหรือคงไว้ของการไหลเวียนเลือด แต่สำหรับ inferior vena cava จะมีเลือดไหลผ่านลดลง เนื่องจากกลไก hypoxemia-induced arterial blood flow redistribution
- เนื่องจาก compliance ของ inferior vena cava มากกว่า ductus venosus ดังนั้นถ้ามีภาวะเครียดเกิดขึ้นในร่างกายทารกและมีการเพิ่มขึ้นของ sympathetic tone จะส่งผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดได้ (venoconstriction)

อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของ blood flow velocity waveform ไม่ว่าจะเป็นในเส้นเลือดดำ inferior vena cava หรือ เส้นเลือดดำ ductus venosus ก็ตาม มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในทางคลินิกในการใช้ทำนายความรุนแรงของภาวะการขาดออกซิเจนและความเป็นกรดในเลือดของทารกในครรภ์ที่มีปัญหาการเจริญเติบโตช้า โดยถ้าพบการเกิด pulsation ในเส้นเลือด portal หรือ umbilical vein จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของความผิดปกติของทารกได้มากที่สุด^(30;31)

สำหรับทารกที่มีค่า central venous pressure สูงขึ้นจากสาเหตุอื่นๆ อาจพบว่าการเพิ่มของ pulsatility ในเส้นเลือด inferior vena cava และ ductus venosus ได้ และมีความสัมพันธ์กับระดับการเพิ่มขึ้นของ central venous pressure ด้วย ซึ่งการเพิ่มของ pulsatility ของ venous flow velocity waveforms นี้สามารถพบได้ในกรณีที่ทารกมีความผิดปกติหรือมีความพิการของหัวใจเช่นกัน ซึ่งอธิบายได้จากการที่หัวใจมีความผิดปกติจะ



ภาพที่ 4-12 แสดงลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือด Inferior vena cava ที่มา: Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Tongsong T. Normal reference ranges of inferior vena cava doppler indices from 14 to 40 weeks of gestation. J Clin Ultrasound 2012 Feb 22.

ส่งผลให้มีการเพิ่มของแรงดันในหัวใจห้องบนขวา เช่น ในกรณีที่ทารกมีปัญหา tricuspid atresia, ทารกที่มี severe right ventricular outflow obstruction ร่วมกับ intact interventricular septum เช่น ในกรณีของ pulmonary atresia และ severe pulmonary stenosis, ภาวะ Ebstein's anomaly หรือ tricuspid dysplasia ร่วมกับ severe tricuspid regurgitation และภาวะที่ทำให้การไหลเวียนเลือดในหัวใจห้องบนผ่าน fossa ovale ทำได้ไม่สะดวก เป็นต้น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงลักษณะการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดดำ เช่น inferior vena cava น่าจะเป็นสิ่งที่เปลี่ยนแปลงเป็นอันดับแรกๆ ในกรณีที่ทารกมีความผิดปกติดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งบางครั้งอาจตรวจพบได้ก่อนที่จะเกิด cardiomegaly ได้ด้วย

สำหรับทารกที่เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่อาการค่อนข้างรุนแรงและเป็นมานาน ซึ่งส่วนมากมักพบภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นร่วมด้วย การเพิ่มขึ้นอย่างมากของแรงดันในหัวใจห้องบนและแรงดันในเส้นเลือดดำ จะส่งผลให้เกิด pulsatile venous blood flow ที่พบได้ชัดเจน และพบในเส้นเลือดที่ไกลจากหัวใจออกไปเรื่อยๆ โดยเฉพาะในเส้นเลือด umbilical vein ดังนั้น ทารกในครรภ์ที่พบว่ามี pulsations ในเส้นเลือด umbilical vein จัดว่าเป็นทารกที่การทำงานของหัวใจมีความผิดปกติที่อยู่ในระดับรุนแรงที่สุด เช่นเดียวกับในกรณีทารกที่มีปัญหาการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ และพบว่าการเกิด umbilical venous pulsation ถือเป็นสิ่งที่แม่นยำที่สุดในการทำนายการเสียชีวิตในครรภ์ หรือการเสียชีวิตปริกำเนิดของทารกในครรภ์ที่มีปัญหาเรื่อง non-immune hydrops เช่นกัน^(32;33) ซึ่งการเกิด umbilical venous pulsation นี้ทำนายได้ดีกว่าการประเมินด้วยวิธีอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็น ventricular shortening fraction, pulmonary & aortic peak velocities, inferior vena caval diameter และ pulsatility ใน inferior vena cava เป็นต้น⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามอาจมีข้อยกเว้นในกรณีทารกที่มีหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (tachyarrhythmia) โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกเกิด supraventricular tachycardia ที่อัตราการเต้นมากกว่า 210-220 ครั้งต่อนาที ซึ่งมักพบว่ามี pulsation ของ umbilical vein เกิดขึ้นโดยที่ทารกยังไม่มีอาการบวมน้ำได้และพยากรณ์โรคในทารกกลุ่มนี้ค่อนข้างดี⁽³⁴⁻³⁶⁾ นอกจากนี้ในกรณีที่ทารกมีปัญหาหัวใจเต้นช้าผิดปกติ เช่น complete heart block ก็อาจพบ pulsation ใน umbilical vein ได้เช่นกันแม้ว่าพยากรณ์โรคค่อนข้างดีก็ตาม

แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ ventricular preload & afterload จะมีผลต่อ blood flow velocity waveform ในเส้นเลือดดำก็ตาม แต่ส่วนมากแล้วถ้าพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ pulsatility blood flow ในเส้นเลือดดำอย่างชัดเจนมักบ่งชี้ถึงการที่กล้ามเนื้อหัวใจทำงานได้ไม่สมบูรณ์และการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งการตรวจ flow velocity waveform ของเส้นเลือดดำ ductus venosus และ inferior vena cava โดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์นี้สามารถทำได้ไม่ยากนักและผลการตรวจมักไม่คลาดเคลื่อนมากในการตรวจซ้ำแต่ละครั้ง ซึ่งแตกต่างจากการตรวจเรื่อง tricuspid regurgitation และ ventricular shortening fraction ที่มีความคลาดเคลื่อนได้มากในการตรวจแต่ละครั้ง และต้องการผู้ตรวจที่มีประสบการณ์พอสมควร รวมถึงต้องการเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีคุณภาพดีด้วย นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับค่า cardiothoracic ratio แล้วพบว่า Doppler velocimetry ของเส้นเลือดดำจะมีความไวมากกว่าในการทำนายภาวะหัวใจล้มเหลวของทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการตรวจชนิดนี้ถือเป็นเครื่องมือที่มีคุณค่ามากชนิดหนึ่งในการติดตามการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์

8. Cardiovascular profile score⁽²⁾

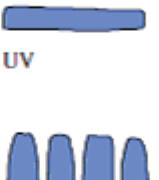
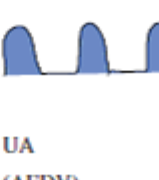
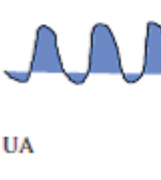
เป็นการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ โดยใช้ข้อมูลหลายประการมาประกอบกัน ซึ่งการให้คะแนนจะประเมินทั้งหมด 5 ประเด็นได้แก่ เรื่องภาวะบวมน้ำ (hydrops), venous Doppler (umbilical vein และ ductus venosus), heart size (heart area / chest area), cardiac function และ arterial Doppler (umbilical artery) และหลักการให้คะแนนจะให้ประเด็นละ 2 คะแนน โดยคะแนนเต็มทั้งหมดคือ 10 คะแนน

ดังภาพที่ 4-13

สำหรับในกรณีที่ทารกในครรภ์เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีอาการแสดงหลายประการที่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์ ซึ่งพบว่าข้อมูลที่เป็นประโยชน์ที่สุดในการทำนายว่าพยากรณ์โรคของทารกไม่ดีและอาจเกิดการเสียชีวิตปริกำเนิดได้ คือ การพบว่ามีภาวะบวมน้ำ (fetal hydrops) ร่วมกับการมี umbilical venous pulsations⁽³³⁾ อย่างไรก็ตามยังมีการแสดงอื่น ๆ ที่เป็นสิ่งบ่งชี้ว่าทารกน่าจะเกิดหัวใจล้มเหลวขึ้น ตัวอย่างเช่น⁽²⁾



Cardiovascular profile score (10 points = normal)

	Normal	-1 point	-2 points
Hydrops	None (2 pts)	Ascites or pleural effusion or pericardial effusion	Skin oedema
Venous Doppler (umbilical vein and ductus venosus)	 UV DV (2 pts)	 UV DV	 UV pulsations
Heart size (heart area/chest area)	>0.20 and <0.35 (2 pts)	$0.35-0.50$	>0.50 or <0.20
Cardiac function	Normal TV and MV RV/LV S.F. >0.28 Biphasic diastolic filling (2 pts)	Holosystolic TR or RV/LV S.F. <0.28	Holosystolic MR or TR dP/dt 400 or monophasic filling
Arterial Doppler (umbilical artery)	 UA (2 pts)	 UA (AEDV)	 UA (REDV)

ภาพที่ 4-13 แสดงการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ด้วย cardiovascular profile score ที่มา: Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Dec;10(6):542-52.

- ขนาดของหัวใจโตกว่าปกติ (cardiomegaly) : ถือว่าเป็นอาการแสดงที่พบได้เสมอในกรณีที่ทารกเกิดหัวใจล้มเหลว ซึ่งอาจอธิบายได้จากกลไกของ neural humoral reflexes ทำให้เกิดการสะสมของ extracellular volume และมีการเพิ่มขึ้นของ end-diastolic volume ของ ventricle และส่งผลให้ขนาดหัวใจโตตามมา โดยพบว่า cardiac chamber ที่พบว่ามีขนาดโตได้บ่อยที่สุดและเป็นสัญญาณว่าทารกเกิด heart failure คือหัวใจห้องบนขวา (right

atrium enlargement) เนื่องจากเป็น final pathway ของเลือดทั้งหมดที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจ และการที่มี right atrium enlargement แสดงให้เห็นว่าทารกอาจมีปัญหาเรื่อง volume overload, tricuspid regurgitation หรือการมี afterload ที่เพิ่มขึ้น (เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ right ventricular end diastolic pressure) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการเพิ่มขึ้นของ atrial wall stress จัดเป็น early marker ของ cardiac decompensation ได้ ซึ่งการตรวจหา

marker ที่สร้างจาก atrium เช่น atrial natriuretic peptide (ANP) อาจมีประโยชน์ในการค้นหาภาวะหัวใจล้มเหลวของทารกในครรภ์ตั้งแต่ระยะแรกๆได้ สำหรับเทคนิคการวัดขนาดของหัวใจว่ามี cardiomegaly หรือไม่นั้น ได้กล่าวไว้แล้วในบทที่ 2 และเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยว่าหัวใจโตกว่าปกติมักถือที่ค่า cardiothoracic ratio (C/T ratio) มากกว่า 0.5 เป็นหลัก

- pericardial effusion หรือการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งจะพบลักษณะเป็น anechoic region ซึ่งมีความหนามากกว่า 2 มิลลิเมตร ที่บริเวณ pericardium
- ค่า ventricular shortening fraction ที่น้อยกว่าปกติ (น้อยกว่า 0.28) ซึ่งมักเป็นผลจากการที่มี end diastolic dimension ที่เพิ่มมากกว่าปกติ
- valvular regurgitation ไม่ว่าจะเป็น tricuspid, mitral, aortic หรือ pulmonary regurgitation ควรได้รับการตรวจอย่างละเอียดว่าผิดปกติจริงหรือไม่ ตัวอย่างเช่น ถ้าเป็น holosystolic tricuspid regurgitation หรือ แม้เป็น non-holosystolic regurgitation แต่ถ้ามากกว่า 70 ms จะถือว่าเป็นผิดปกติเสมอ หรือถ้าเป็น mitral regurgitation จะถือว่าเป็นเรื่องผิดปกติเสมอเช่นกัน เนื่องจากเป็นอาการแสดงของภาวะ fetal congestive heart failure และมีการเพิ่มขึ้นของ left ventricular wall stress อย่างมีนัยสำคัญ หรือในกรณีที่ทารกมี severe end-stage ventricular dysfunction จะพบว่ามี pulmonic regurgitation หรือ aortic regurgitation ได้ ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น
- การสังเกตลักษณะของ ventricular filling pattern (E/A wave) จาก pulsed Doppler : เป็นสิ่งที่ช่วยบอก diastolic function ของหัวใจได้ เนื่องจากในสภาวะปกติลักษณะของ A wave จะต้องสูงกว่า E wave เสมอ หรือ EA ratio ควรจะมีค่าน้อยกว่า 1 **ดังภาพที่ 4-3** ดังนั้นในกรณีที่พบว่า EA ratio มากกว่า 1 หรือพบว่าไม่สามารถแยก E wave และ A wave ออกจากกันได้ (monophasic ventricular filling) ควรมีการตรวจหัวใจอย่างละเอียด เพราะอาจเกิดจากทารกมี severe diastolic dysfunction ของ right ventricle ได้

ความผิดปกติของทารกในครรภ์ที่ก่อให้เกิดภาวะบวมน้ำชนิด low output

เนื่องจากความพิการแต่กำเนิดของหัวใจเป็นสิ่งที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะบวมน้ำในทารกได้บ่อยที่สุดสาเหตุหนึ่ง รวมถึงกรณีที่ทารกมีหัวใจเต้นผิดปกติหวัะโดยอาจมีหรือไม่มี ความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจร่วมด้วยก็ตาม ยังสามารถทำให้เกิดหัวใจล้มเหลวและภาวะบวมน้ำได้เช่นกัน เนื่องจากระบบการไหลเวียนโลหิตของทารกในครรภ์แตกต่างจากผู้ใหญ่ ซึ่งพบว่าการมีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดไม่ว่าจะเป็นทางด้านซ้ายหรือขวาของหัวใจ อาจส่งผลให้ความดันในหัวใจห้องบนขวาและความดันในระบบเส้นเลือดดำในร่างกายนสูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะบวมน้ำและมีน้ำขังในช่องว่างต่างๆของร่างกายตามมา หรือในกรณีที่ความผิดปกติเกิดขึ้นเพียงข้างใดข้างหนึ่งของหัวใจ หัวใจด้านตรงข้ามอาจมีการเปลี่ยนแปลงโดยทำงานชดเชยเพื่อให้ cardiac output โดยรวมยังคงที่และเป็นปกติอยู่ได้แม้ว่าถ้าตรวจด้วย fetal echocardiography อย่างละเอียดจะพบความผิดปกติของระบบการไหลเวียนโลหิตเกิดขึ้นแล้วก็ตาม และในบางกรณีทารกที่มีความพิการของหัวใจแต่กำเนิดจะพบว่าการลดลงของ cardiac output และ stroke volume เกิดขึ้นแต่ยังไม่มีภาวะบวมน้ำ ซึ่งในกรณีเช่นนี้ถ้าเกิดความเปลี่ยนแปลงขึ้นกับระบบการไหลเวียนเลือดของทารกอย่างฉับพลัน เช่นในช่วงขณะคลอด ที่ระบบการไหลเวียนโลหิตของทารกต้องเปลี่ยนแปลงจาก fetal circulation เป็น neonatal circulation หรือกรณีที่ทารกต้องได้รับการผ่าตัดหัวใจ ภาวะดังกล่าวอาจก่อปัญหาต่อทารกได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามในหลายกรณีที่ทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมน้ำ การตรวจพบความพิการแต่กำเนิดของหัวใจอาจเป็นเพียงสิ่งที่ตรวจพบร่วมกันเท่านั้น ไม่ว่าจะเป็น ventricular septal defect, atrial septal defect, tetralogy of Fallot หรือ transposition of the great arteries ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ไม่พบว่าเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิด non-immune hydrops ที่ชัดเจน^(37,38) ซึ่งในกรณีเหล่านี้ มักมีปัจจัยอื่นๆที่นอกเหนือจากความพิการของหัวใจที่ทำให้เกิดอาการบวมน้ำของทารก เช่น กรณีของทารกที่เป็น Turner syndrome หรือ autosomal trisomies เป็นต้น



ความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจ

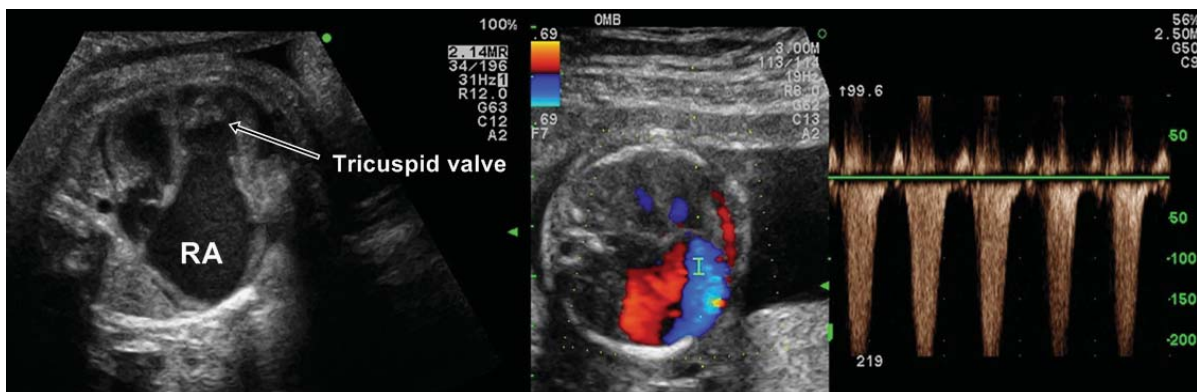
ความผิดปกติของลิ้นหัวใจด้านขวา (Tricuspid valve dysplasia and Ebstein's anomaly)

การวินิจฉัย

Tricuspid valve dysplasia และ Ebstein's anomaly เป็นความพิการของหัวใจที่ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและบวมน้ำได้บ่อยที่สุดของทารกในครรภ์ ซึ่งอุบัติการณ์ของโรงพยาบาลมารดา-เชียงใหม่พบว่า Ebstein's anomaly เป็นสาเหตุของ low-output hydrops fetalis ที่พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน⁽³⁹⁾ โดยการวินิจฉัยภาวะ Tricuspid atresia คือหมายถึงการที่ tricuspid valve มีการหนาตัว, เป็น nodular และมักพบว่ามีตำแหน่งของลิ้นที่หย้อยต่ำกว่าปกติ (redundant tricuspid leaflets) แม้ว่าจะมีการเกาะอยู่ที่ atrioventricular junction ในตำแหน่งปกติก็ตาม และในส่วนของ Ebstein's anomaly จะวินิจฉัยจากการที่มีลักษณะการเลื่อนตำแหน่ง leaflets ของลิ้น tricuspid จาก atrioventricular junction เคลื่อนต่ำลงไปหัวใจห้องล่างขวา ทำให้เกิด downward displacement ของ functional annulus ซึ่งพบว่าลิ้นหัวใจ tricuspid ในด้าน septal จะมี displacement มากกว่าด้าน posterior และมากกว่าด้าน anterior leaflets ตามลำดับ และมีลักษณะของหัวใจห้องขวามันที่ขนาดใหญ่กว่าปกติ (right atrium enlargement) นอกจากนี้พบว่าทารกจะมีปัญหา severe tricuspid regurgitation ร่วมด้วย **ดังภาพที่ 4-14**

พยาธิสรีรวิทยาและการพยากรณ์โรค

เนื่องจากระบบการไหลเวียนเลือดระหว่างอยู่ในครรภ์และหลังคลอดมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงมีปัจจัยหลายประการที่ต่างกันซึ่งส่งผลต่อการรอดชีวิตของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด โดยอัตราการรอดชีวิตของทารกหลังคลอดที่มีปัญหาเรื่อง Ebstein's anomaly และ Tricuspid dysplasia นี้ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทำให้มีเลือดไหลเวียนไปที่ปอดได้เพียงพอหรือไม่เป็นสำคัญ ซึ่งถ้ามี severe tricuspid insufficiency ร่วมกับการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาที่ล้มเหลวอย่างมาก มักทำให้เกิด pulmonary obstruction และส่งผลให้การไหลเวียนเลือดไปสู่ปอดไม่เพียงพอต่อความต้องการได้ นอกจากนี้การที่หัวใจมีขนาดโตกว่าปกติมากนับเป็นสิ่งที่บอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เนื่องจากแสดงให้เห็นว่าการทำงานของลิ้นที่ไม่สมบูรณ์ของ tricuspid valve ที่รุนแรง ในบางกรณีช่วงเวลา que pulmonary valve มีการเปิด อาจพบการไหลเวียนของเลือดที่ย้อนทาง (reverse flow) ใน ductus arteriosus และ pulmonary trunk และมี pulmonary insufficiency ซึ่งแสดงถึงการที่การทำงานของหัวใจห้องล่างขวามันพร่องอย่างมาก ซึ่งพบว่าปัจจัยสำคัญและดีที่สุดที่ทำนายว่าอาการของทารกภายหลังคลอดไม่นานจะตายนั้ก คือค่าสัดส่วน right atrial (RA) area ratio มากกว่า 1 (วัดจากสัดส่วนของพื้นที่หัวใจห้องขวามันเทียบกับพื้นที่รวมทั้งหมดของหัวใจห้องอื่นๆที่วัดจาก four-chamber view) และไม่พบการไหลของเลือดแบบไปข้างหน้า (forward flow) ใน pulmonary trunk เลย⁽⁴⁰⁾ นอกจากนี้ทารกบางรายอาจเกิดปัญหาการเจริญ



ภาพที่ 4-14 แสดงลักษณะหัวใจทารกที่มีปัญหา Ebstein's anomaly ซึ่งลิ้นหัวใจ tricuspid เคลื่อนต่ำลงไปมากกว่าปกติ และหัวใจห้องบนขวา (right atrium: RA) มีขนาดโตมาก ร่วมกับมี tricuspid regurgitation

ของปอด เนื่องจากถูกกดทับมาเป็นเวลานานทำให้เกิดปัญหา severe pulmonary hypoplasia และทำให้การช่วยฟื้นคืนชีพทารกแรกเกิดทำได้ลำบากขึ้นได้ ในทางกลับกันถ้าการไหลเวียนของเลือดผ่านทาง pulmonary ไม่มีปัญหาใดๆ ในช่วงแรกเกิด ร่วมกับภายหลังทารกคลอดจะมีการลดลงของความต้านทานในเส้นเลือดในปอดและการลดลงของภาวะของหัวใจห้องล่างขวาจะทำให้มีอาการโดยรวมของ tricuspid incompetence ดีขึ้นอย่างชัดเจนภายหลังคลอด กล่าวโดยสรุปคือทารกที่มีปัญหา tricuspid valve dysfunction ถ้าตรวจพบปัจจัยต่างๆ เหล่านี้จะถือว่าเป็นสิ่งบ่งบอกพยากรณ์โรคของทารกภายหลังคลอดที่ไม่ดีอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ RA area ratio มากกว่า 1, ทารกมีอาการบวม น้ำ, ตรวจไม่พบ antegrade (forward) flow ใน pulmonary trunk, severe pulmonary valve obstruction, severe right ventricular dysplasia และการมีหัวใจโตอย่างชัดเจน เป็นต้น⁽⁴⁰⁾

สำหรับการรอดชีวิตของทารกในครรภ์นั้นจะแตกต่างกับทารกหลังคลอด เนื่องจากปัจจัยเรื่องการมีเลือดไหลเวียนไปที่ปอดเพียงพอไม่ได้มีความสำคัญมากนัก แต่สิ่งสำคัญคือความสามารถของหัวใจทารกที่สามารถเพิ่มปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายได้เพียงพอต่อความต้องการหรือไม่ ดังนั้นทารกในครรภ์ที่มีปัญหาเรื่อง tricuspid atresia และ Ebstein's anomaly จึงต้องการขนาดของ foramen ovale ที่เหมาะสม ซึ่งอาจต้องการขนาด foramen ที่กว้างกว่าปกติด้วยเพื่อทำให้เพิ่มการผ่านของเลือดจากหัวใจห้องบนขวาไปทางห้องบนซ้าย (transatrial right-to-left shunt) และยังต้องการการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ทั้งในช่วงคลอดตัวและบิบทัว เพื่อป้องกันการเกิดหัวใจล้มเหลวและทำให้เกิดทารกบวม น้ำหรือเสียชีวิตในครรภ์ตามมา⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ ดังเช่นการศึกษาเกี่ยวกับทารกในครรภ์ที่มีปัญหา Ebstein's anomaly ทั้งหมด 8 ราย พบว่ามีทารกในครรภ์ 2 รายที่เกิดอาการบวม น้ำ ซึ่งเมื่อตรวจอย่างละเอียดแล้วพบว่าทารก 2 รายนี้มีสัดส่วนระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของ fossa ovalis (embryonic remnant ของ foramen ovale) ต่อ ความยาวของ atrial septum น้อยที่สุด รวมถึงมี left ventricular output ต่ำที่สุดในบรรดาทารกทั้ง 8 รายอีกด้วย อย่างไรก็ตามค่าสัดส่วนดังกล่าวนี้ยังถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติของทารกที่ไม่ได้มีความพิการของ

หัวใจ ในขณะที่ทารกที่เหลืออีก 6 รายที่ไม่ได้เกิดอาการบวม น้ำ มีขนาดของ fossa ovalis และ left ventricular output ที่มากกว่าปกติ⁽⁴¹⁾ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าถ้าทารกในครรภ์ที่มีปัญหา tricuspid atresia หรือ Ebstein's anomaly และมีขนาดของ foramen ovale ที่ตีบแคบเกินไปจะก่อให้เกิดปัญหาได้ นอกจากนี้การพบว่าขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายที่เล็กกว่าปกติอาจเป็นอาการแสดงหนึ่งของภาวะหัวใจที่ไม่ค่อยดีนักเช่นกัน

นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในกรณีทารกเป็น Ebstein's anomaly คือการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular tachycardia (SVT) ซึ่งเกิดจากการมี atrioventricular reentry tachycardia ที่ผ่าน accessory pathway ของระบบไฟฟ้าในหัวใจ เนื่องจากหัวใจห้องขวามีการขยายขนาดขึ้น ทำให้ SVT อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะบวม น้ำในทารก Ebstein's anomaly และยังเป็นสิ่งที่พบร่วมกันได้บ่อยซึ่งภาวะบวม น้ำรุนแรงของทารกกับการมีขนาดหัวใจที่ใหญ่กว่าปกติอย่างมากนี้สามารถตรวจพบได้ไม่ยากโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางสูติศาสตร์ทั่วไป และในทางปฏิบัติมักมีการส่งต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อให้ได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงจากผู้เชี่ยวชาญโดยตรง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่อธิบายว่าในรายงานการศึกษาที่รวบรวมทารกที่มีปัญหาเกี่ยวกับ tricuspid dysplasia, Ebstein's anomaly, severe pulmonary valve obstruction ที่วินิจฉัยได้ก่อนคลอด มักมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 80 เป็นเพราะผู้ป่วยที่รวบรวมในรายงานการศึกษาต่างๆ มักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาแล้ว เพราะอาจมีทารกส่วนหนึ่งที่พยากรณ์โรคดีแต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยในช่วงก่อนคลอดก็ได้^(40;43-46)

แนวทางการรักษา

ทารกที่มีปัญหา Ebstein's anomaly หรือ Tricuspid dysplasia และมีภาวะบวม น้ำร่วมด้วย มักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนักในช่วงหลังคลอด เพราะประมาณร้อยละ 20-40 ของทารกจะเสียชีวิตภายในอายุ 1 เดือน และน้อยกว่าร้อยละ 50 ที่รอดชีวิตจนถึงอายุ 5 ปี โดยเฉพาะกรณีที่ทารกมีอาการหัวใจล้มเหลวตั้งแต่แรกคลอดจะมีพยากรณ์โรคที่แย่มาก และพบว่าประมาณร้อยละ 90 ของทารกที่มีอาการบวม น้ำตั้งแต่อยู่ในครรภ์จะเสียชีวิตในช่วงปริกำเนิด^(40;47) ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันซึ่งเป็นที่ยอมรับได้สำหรับทารกกลุ่มดังกล่าว คือการให้



ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์หรือให้คำปรึกษาแนะนำ แก่สตรีตั้งครรภ์ว่าถ้าตั้งครรภ์ต่อไป มีโอกาสที่ทารก อาจเสียชีวิตตั้งแต่ขณะอยู่ในครรภ์ได้ อย่างไรก็ตามมี บางการศึกษาที่พบว่าสำหรับบางกรณีการให้คลอดก่อน กำหนดในขณะที่ทารกมีอาการบวมน้ำไม่มากนัก เพื่อนำ มารักษาหลังคลอด เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ การ ให้ยากลุ่ม Prostaglandin เพื่อให้มีเลือดไปเลี้ยงปอด ได้อย่างเพียงพอ การให้ nitric oxide เพื่อลดความ ต้านทานในปอด อาจประสบความสำเร็จได้เช่นกัน⁽⁴⁰⁾ ใน ทางกลับกันก็มีกรณีที่พยายามทำการรักษาตั้งแต่ทารกอยู่ใน ครรภ์โดยการให้ยากลุ่ม digoxin ผ่านทางมารดา ซึ่ง อาจช่วยให้การทำงานของหัวใจทารกดีขึ้นและภาวะบวม น้ำลดลงได้ เพื่อเป็นการประคับประคองและลดความ เสี่ยงในการต้องทำให้ทารกคลอดก่อนกำหนดมากเกินไป หรือในกรณีทารกครรภ์แฝดที่มีทารกเพียงหนึ่งคน ที่มีปัญหาหัวใจพิการแต่กำเนิดแต่ทารกอีกคนปกติ ซึ่ง เป็นการรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเสียชีวิตของทารก ในครรภ์ที่เป็นโรค เพราะอาจส่งผลเสียต่อทารกอีกคน หนึ่งที่ปกติได้⁽⁴⁸⁾ สำหรับทารกที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิด จังหวะร่วมด้วย การให้ยารักษาเรื่องนี้ผ่านทางมารดา เป็นสิ่งที่เป็นประโยชน์และสมควรทำ โดยเฉพาะกรณี ทารกที่มี Ebstein's anomaly ที่ยังไม่เกิดภาวะบวมน้ำ

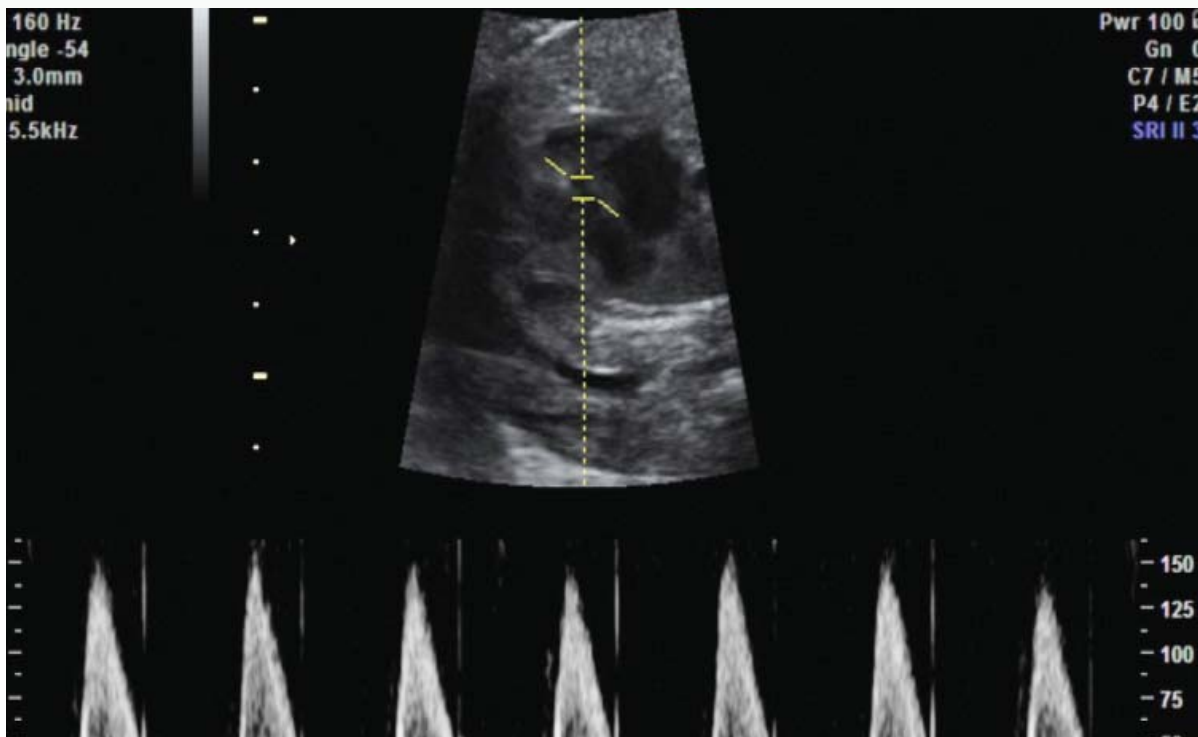
การทำงานของลิ้นหัวใจ semilunar (Incompetence of the semilunar valves)

Semilunar valve คือ pulmonic valve หรือ aortic valve ซึ่งความพิการแต่กำเนิดของหัวใจที่ทำให้ เกิด severe insufficiency ของลิ้นหัวใจเหล่านี้พบได้ น้อยมาก แต่บางกรณีเช่นในทารกที่มีปัญหา truncus arteriosus ที่มีการทำงานของ truncal valve ที่ผิดปกติร่วมด้วย หรือในทารกกลุ่มโรค absent pulmonary valve syndrome อาจทำให้เกิด severe atrioventricular regurgitation และมีการเพิ่มขึ้นของแรงดันในหัวใจ ห้องขวบนและในระบบหลอดเลือดดำได้ นอกจากนี้ ภาวะ absent pulmonary valve มักสัมพันธ์กับความ พิการของหัวใจชนิด tetralogy of Fallot ได้บ่อยเช่นกัน (Tetralogy of Fallot หรือ TOF ประกอบด้วยความผิดปกติ 4 ประการ ได้แก่ ventricular septal defect หรือ VSD, right ventricular hypertrophy, overriding of aorta และ pulmonic stenosis) ซึ่งในกรณีนี้ทารกมี ปัญหา tetralogy of Fallot ร่วมกับ absent pulmonary

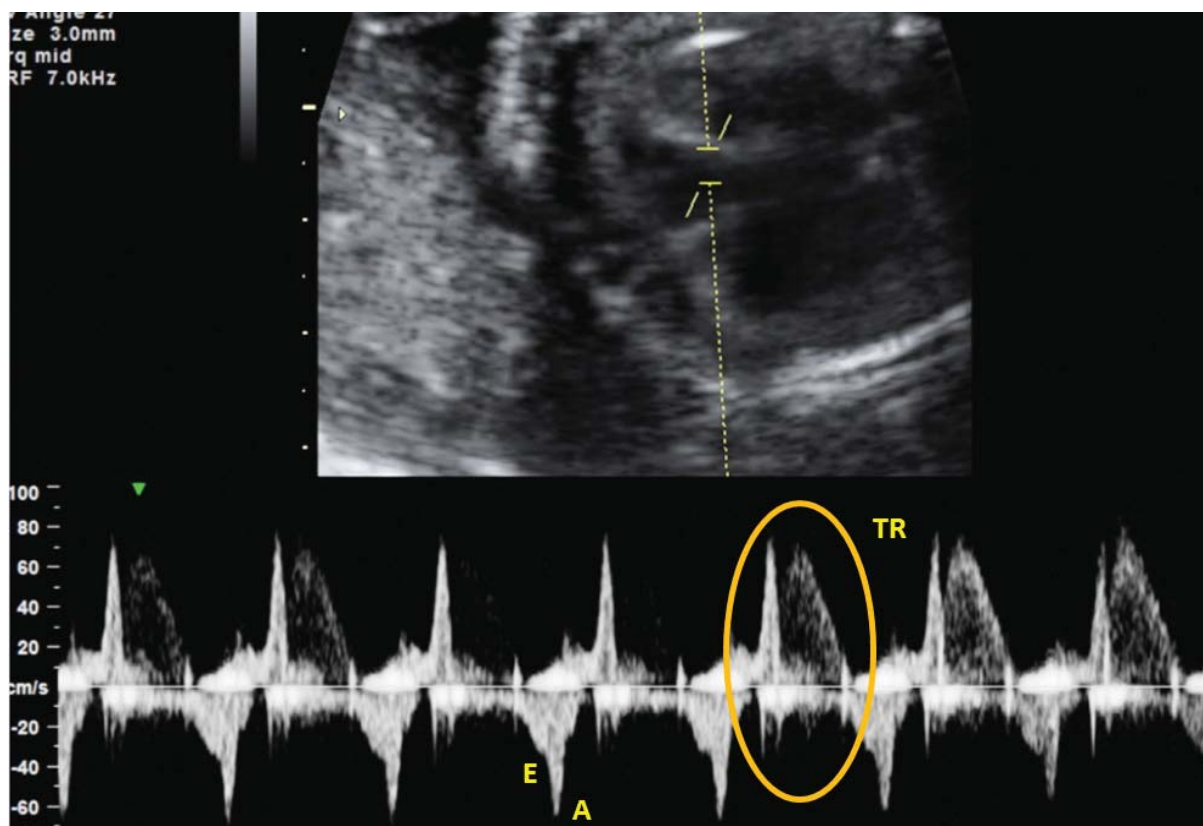
valve การเกิด regurgitation จาก pulmonary trunk จะทำให้มีปริมาตรเลือดที่หวนกลับมาและเพิ่มภาระให้ หัวใจห้องล่างทั้งสองข้าง โดยเฉพาะในทารกที่ ductus arteriosus ยังคงเปิดอยู่และทำให้เลือดสามารถไหล ย้อนจาก aorta เข้าสู่หัวใจห้องล่างทั้งสองข้างได้ด้วย ในช่วงจังหวะการคลายตัวของหัวใจ ดังนั้นการที่ทารก ในครรภ์มีปัญหา tetralogy of Fallot ร่วมกับการไม่มี pulmonary valve และมี ductus arteriosus ที่เปิด อยู่จะทำให้เกิดภาวะที่หัวใจรับปริมาตรเลือดที่เพิ่มขึ้น มากอย่างต่อเนื่อง เรื้อรังและรุนแรง ทำให้เกิดหัวใจ ล้มเหลว ภาวะบวมน้ำ และเสียชีวิตตั้งแต่อายุครรภ์ น้อยๆในที่สุด แต่พบว่าประมาณร้อยละ 10-20 ของทารก ที่เป็น Tetralogy of Fallot อาจมี ductus arteriosus agenesis ได้ ซึ่งในกรณีเช่นนี้ทารกอาจรอดชีวิตไปจนถึง อายุครรภ์ช่วงไตรมาสที่สอง อย่างไรก็ตามการที่หัวใจ ห้องล่างทั้งสองข้างต้องได้รับปริมาตรเลือดมากกว่า ปกติ อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว การเสียชีวิต ของทารกในครรภ์ หรือทารกแรกเกิดมีปัญหา severe respiratory distress และ bronchotracheomalacia ซึ่ง เกิดจากการที่หลอดลมทั้งส่วน trachea และ primary bronchi โดนกดเบียดมาเป็นเวลานานได้เช่นกัน^(35;49-51) นอกจากนี้พบว่าประมาณร้อยละ 30-40 ของทารกที่ มี tetralogy of Fallot ร่วมกับมี absent pulmonary valve และ agenesis ของ ductus arteriosus จะมี microdeletion 22q11.2 ร่วมด้วย

การอุดตันของการไหลเวียนเลือดออกจากหัวใจ ห้องล่างทั้งด้านซ้ายและขวา (Obstruction of the right and left ventricular outflow tracts)

ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้นกับ pulmonic valve ไม่ ว่าจะเป็น pulmonic stenosis หรือ pulmonic atresia จะทำให้เลือดไม่สามารถไหลออกจากหัวใจห้องล่างขวา ได้ ซึ่งการตรวจโดยคลื่นเสียงความถี่สูงจะไม่พบว่ามี การไหลของเลือดผ่านตำแหน่งของ pulmonic valve และอาจพบว่ามี reverse flow ใน ductus arteriosus ร่วมด้วย แต่ถ้าเป็นกรณีของ pulmonic stenosis จะ พบว่าเลือดอาจยังไหลผ่าน pulmonic valve ได้บ้าง แต่ความเร็วของการไหล (velocity) จะเพิ่มขึ้น **ดัง ภาพที่ 4-15** นอกจากนี้การที่เลือดไม่สามารถไหลผ่าน pulmonic valve ได้ จะส่งผลให้เลือดไหลย้อนกลับไป



ภาพที่ 4-15 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของการไหลเวียนเลือดผ่าน pulmonic valve ในกรณีทารกที่เป็น pulmonic stenosis ซึ่งพบว่า peak systolic velocity มากกว่าปกติ คืออยู่ที่ประมาณ 150 cm/s



ภาพที่ 4-16 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของการไหลเวียนเลือดผ่าน tricuspid valve ของทารกที่เป็น pulmonic stenosis ซึ่งพบว่ามีเลือดไหลย้อนขึ้นไปผ่าน tricuspid valve (tricuspid regurgitation : TR) ในช่วงที่หัวใจมีการบีบตัว



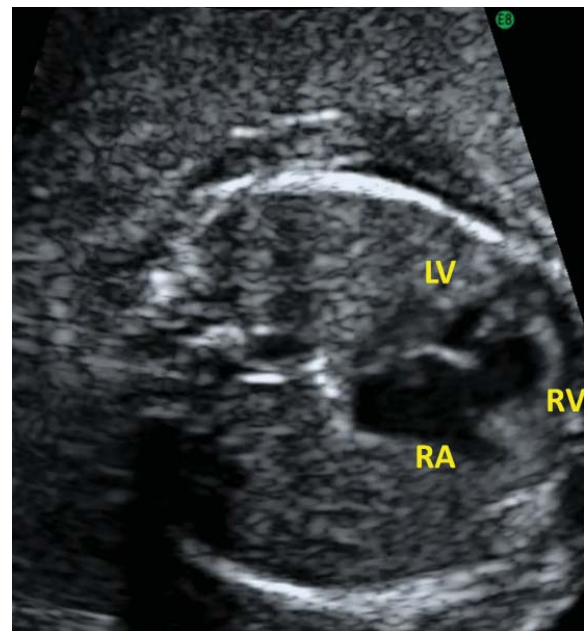
ใน tricuspid valve ได้ **ดั่งภาพที่ 4-16** ตัวอย่างเช่น ในกรณี pulmonary atresia หรือ severe pulmonary stenosis โดยที่มี intact interventricular septum จะทำให้เกิด severe insufficiency ของ tricuspid valve เช่นเดียวกับกรณีที่มีการอุดกั้นของการไหลเวียนเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย เช่น aortic atresia และ severe aortic stenosis จะทำให้เกิด severe insufficiency ของ mitral valve ได้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามการมีภาวะอุดกั้นของการไหลเวียนเลือดของระบบหัวใจห้องล่างขวา เช่นในกรณีของ tricuspid atresia, pulmonary stenosis & atresia with intact interventricular septum แม้ว่าจะส่งผลให้ความดันใน central venous pressure สูงขึ้น และทำให้มี pulsatility ใน ductus venosus⁽⁵²⁾ แต่การเกิดภาวะบวมน้ำในกรณีดังกล่าวมักพบได้น้อย เนื่องจากหัวใจห้องล่างซ้ายสามารถทำงานชดเชยได้ ซึ่งในกรณีนี้หัวใจห้องล่างซ้ายจะต้องปัดรวมถึง foramen ovale จะต้องไม่ตีบแคบเกินไปด้วย แต่ถ้าความผิดปกติของหัวใจเกิดขึ้นกับทั้งด้านซ้ายและขวา เป็นลักษณะ bivalvular obstruction ทั้งของ pulmonary และ aortic valve จะทำให้เกิดความผิดปกติที่รุนแรงต่อทารก และเกิดการเสียชีวิตตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก หรือถ้าทารกสามารถผ่านช่วงไตรมาสแรกมาได้ มักจะเกิดปัญหาเรื่องภาวะบวมน้ำในช่วงไตรมาสที่สองในที่สุด⁽⁵³⁾

สำหรับกรณีของ aortic atresia เมื่อตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจะพบว่าไม่มีการไหลของเลือดผ่าน aortic valve และเมื่อใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์จะพบว่ามี reverse flow ในส่วนของ aortic arch และถ้าเป็น aortic stenosis จะพบลักษณะการไหลของเลือดที่ผ่าน aortic valve ได้ลดลง และเมื่อตรวจด้วยคลื่นเสียงดอปเพลอร์จะพบว่ามี peak velocity ของการไหลของเลือดที่เพิ่มขึ้นคล้ายกับ pulmonic stenosis และถ้าทารกมีปัญหาในกลุ่มของ hypoplastic left heart syndrome (HLHS) จะมีความผิดปกติที่สังเกตได้หลายประการจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ตัวอย่างเช่น มีลักษณะ hypoplasia หรือ hypokinetic ของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle), มีลักษณะ dysplasia ของ mitral valve, มีลักษณะ atresia ของ aortic valve และมี hypoplastic ของ aorta ซึ่งถ้าตรวจด้วยคลื่นเสียงดอปเพลอร์แบบ pulsed Doppler จะพบว่าในหัวใจห้องล่างซ้ายจะมีการไหลของเลือดน้อยมากหรือแทบไม่มีเลย

และอาจพบ mitral regurgitation ได้ การไหลของเลือดผ่านทาง foramen ovale จะกลับกับสภาวะปกติ คือ มีการไหลเวียนเลือดแบบ left-to-right shunt, ไม่พบว่ามี forward flow ของเลือดผ่าน aortic valve, พบลักษณะการไหลของเลือดที่ย้อนกลับ (retrograde flow) ในเส้นเลือด ductus arteriosus

แท้จริงแล้วในทางพยาธิสรีรวิทยานั้นทารกในครรภ์ที่มีปัญหา hypoplastic left heart syndrome **ดั่งภาพที่ 4-17** มักไม่ค่อยเกิดภาวะบวมน้ำ เนื่องจากหัวใจห้องล่างขวาสามารถทำงานเพื่อสูบฉีดเลือดที่เป็น cardiac output ทั้งหมดแทนได้ อย่างไรก็ตามสำหรับทารกที่มีปัญหา severe aortic obstruction & hypoplastic left heart การเกิด severe mitral regurgitation อาจส่งผลให้หัวใจห้องบนซ้ายมีความดันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้เลือดมีการไหลผ่านกลับไปทาง foramen ovale และเกิด left-to-right shunt หรืออาจทำให้เกิดการปิดของ foramen ovale อย่างสมบูรณ์ได้⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ และการที่หัวใจห้องบนซ้ายมีการขยายขนาดขึ้นอย่างมากนี้จะทำให้หัวใจโดยรวมมีขนาดใหญ่ขึ้น cardiothoracic ratio เพิ่มขึ้น



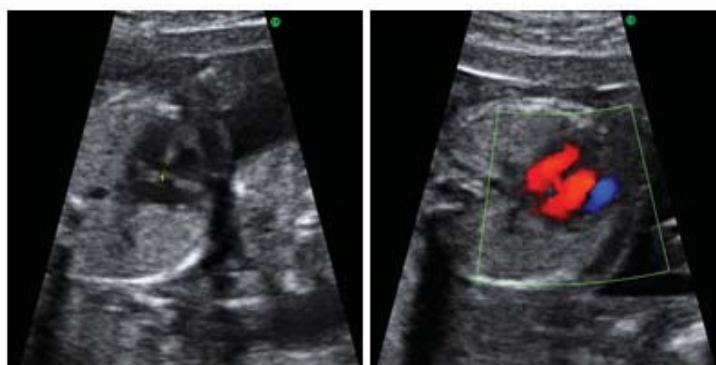
ภาพที่ 4-17 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงภาพ 4-chamber view ของทารกที่มี hypoplastic left heart syndrome ซึ่งพบว่าขนาดของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle: LV) เล็กกว่าด้านขวา (right ventricle: RV) อย่างชัดเจน

อย่างไรก็ตามในกรณีที่มีการมีปัญหา hypoplastic left heart syndrome ร่วมกับการมี foramen ovale ที่ตีบแคบหรือปิดก่อนเวลาอันควร (highly restrictive หรือ closed foramen ovale) อาจเกิดภาวะบวมน้ำได้ตั้งแต่ขณะอยู่ในครรภ์ได้ เช่นเดียวกับทารกที่มี aortic obstruction ร่วมกับ highly restricted หรือ closed atrium septum และ severe mitral insufficiency ซึ่งมักสัมพันธ์กับการมีปริมาตรเลือดในหัวใจห้องซ้ายมากกว่าปกติ จะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในปอดเป็นอย่างมากและเกิด lymphatic pulmonary edema ตามมา ซึ่งในกรณีเช่นนี้จะตรวจพบลักษณะ pulmonary lymphangiectasia ได้บ่อย และยังเกิดการลดลงของ oncotic pressure เนื่องจากการสูญเสีย albumin ที่มีอยู่ใน pulmonary fluid ปริมาณมากออกไปสู่ amniotic sac ดังนั้นภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์จึงเกิดขึ้นได้ในที่สุด⁽⁵⁴⁾ ดังเช่นการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่พบว่าทารกที่มีปัญหา hypoplastic left heart จะเกิด low-output hydrops fetalis ได้ค่อนข้างบ่อย⁽³⁹⁾ นอกจากนี้การที่หัวใจห้องล่างขวาต้องทำงานมากกว่าปกติจะส่งผลให้มีแรงดันในหัวใจห้องขวานวมถึง central venous pressure เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งในกรณีดังกล่าวการรักษาด้วยการให้ยา digoxin, ให้คลอดด้วยวิธีการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง และการรักษาทารกแรกคลอดด้วยการถ่ายระบายลิ้นหัวใจ aortic ที่ตีบ จะช่วยให้ผลลัพธ์โดยรวมดีขึ้น⁽⁵⁵⁾ สำหรับในกรณีที่อายุครรภ์ยังไม่มากได้มีรายงานเกี่ยวกับการรักษาทารกในครรภ์ด้วยวิธี intrauterine opening และ/หรือ stenting of foramen ovale อาจทำให้ระดับประกอบอาการของทารกไม่ให้แย่มากนักได้ และเป็นการลด pulmonary venous pressure และทำให้

การ regeneration ของเส้นเลือดและท่อน้ำเหลืองในปอดที่เสียไป ดังนั้นน่าจะช่วยให้พยากรณ์โรคของทารกในครรภ์ที่เป็น hypoplastic left heart syndrome ที่มี intact หรือ highly restrictive atrial septum ให้ดีขึ้นได้⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาทารกในครรภ์ด้วยวิธีผ่าตัดเพื่อขยายลิ้นหัวใจนี้ ยังไม่สามารถปฏิบัติได้เป็นกิจวัตรและสามารถทำการรักษาได้เฉพาะในต่างประเทศและบางประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา เท่านั้น ดังนั้นในทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่เอง ถ้าตรวจพบตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มากนัก (ไม่เกิน viable state) ว่าทารกในครรภ์มีปัญหา เช่น aortic stenosis ร่วมกับมีภาวะบวมน้ำ ซึ่งเป็นสิ่งบ่งบอกว่าพยากรณ์โรคไม่ดี มักมีทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์ให้แก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ตามสมควร

ภาวะผนังกันหัวใจรั่ว (Atrioventricular septal defect)

ภาวะผนังกันหัวใจรั่ว ไม่ว่าจะเป็น atrial septum defect (ASD) หรือ ventricular septal defect (VSD) สามารถวินิจฉัยได้ไม่ยากนักจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง **ดังภาพที่ 4-18** และถ้าใช้ pulsed Doppler mode จะพบว่าการไหลของเลือดเป็นแบบ bidirectional flow ผ่านบริเวณที่มีรอยรั่ว ซึ่งปกติแล้วทารกที่มีปัญหาเรื่อง atrioventricular septal defects เพียงอย่างเดียว ไม่ว่าจะเป็น ASD หรือ VSD โดยไม่มีความพิการอื่น ๆ รวมด้วยมักไม่มีปัญหาเรื่องหัวใจล้มเหลวหรือภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นขณะอยู่ในครรภ์ มีเพียงทารกส่วนน้อยเท่านั้นที่มี AV valve regurgitation ที่รุนแรงร่วมด้วยและอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำได้⁽¹⁴⁾ ซึ่ง



ภาพที่ 4-18 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่มี ventricular septal defect (VSD)

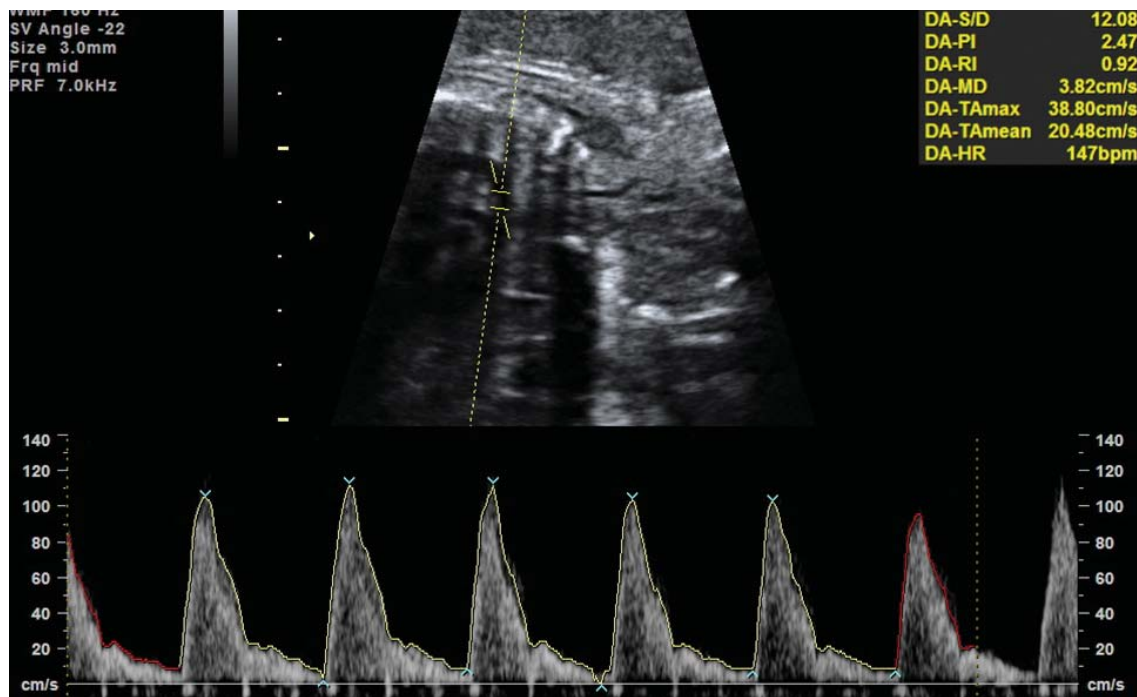


ในกรณีดังกล่าวมักพบว่าหัวใจโตและพบว่ามีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดดำและอาการแสดงอื่นที่บ่งชี้ว่าภาวะบวมน้ำเกิดจากหัวใจล้มเหลว ในบางกรณีการที่หัวใจห้องบนมีการขยายขนาดอย่างมากผิดปกติอาจเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (supraventricular tachyarrhythmia) และเป็นสาเหตุของภาวะบวมน้ำได้เช่นกัน

สำหรับ atrioventricular septal defect ที่เกิดร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ เช่น ทารกที่เป็น Heterotaxy syndrome โดยเฉพาะกรณีของ left atrial isomerism ร่วมกับ atrioventricular septal defect ซึ่งกรณีเช่นนี้พบว่ามีหัวใจเต้นช้าผิดปกติได้บ่อยและค่อนข้างรุนแรง ซึ่งมักเป็น complete heart block และอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและบวมน้ำตามมาและส่งผลให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ และพบว่าทารกที่มีปัญหา atrioventricular defect ร่วมกับ complete heart block และเกิดภาวะบวมน้ำ จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอย่างมาก ดังนั้นการให้การรักษาในครรภ์อาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์มากนักจึงอาจมีทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์ได้เช่นกัน โดยเฉพาะกรณีที่วินิจฉัยได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มากนัก

การตีบแคบหรือการปิดกั้นกำหนดของเส้นเลือด Ductus arteriosus (Constriction and closure of the ductus arteriosus)

การตีบแคบของ ductus arteriosus ถ้ารุนแรงมากจะส่งผลเสียคือทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ right ventricular afterload อย่างฉับพลัน ทำให้ความดันในหัวใจห้องล่างขวาเพิ่มขึ้นรวมถึงการทำงานผิดปกติ โดยเฉพาะในจังหวะ ventricular systole และเกิด severe tricuspid regurgitation ซึ่งอาจเป็นผลจาก papillary muscle dysfunction และ/หรือ การขยายขนาดของ tricuspid annular ring ได้ นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ไหลจากหัวใจห้องบนขวาไปยังหัวใจห้องบนซ้าย (transatrial right-to-left shunt) อาจส่งผลให้เกิดการตีบผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้ายเนื่องจากปริมาตรเลือดที่เพิ่มกว่าเดิมและอาจทำให้เกิดภาวะบวมน้ำได้ในบางกรณี⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾ ซึ่งสาเหตุการตีบแคบหรือการปิดของ ductus arteriosus ของทารกในครรภ์มักเกิดจากการที่มารดาได้รับยา Indomethacin หรือ ยากลุ่ม prostaglandin synthesis inhibitors ซึ่งอาจใช้ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด



ภาพที่ 4-19 แสดงการวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่ตำแหน่งของเส้นเลือด ductus arteriosus

หรือภาวะน้ำคร่ำมากผิดปกติ และยาผ่านมาทางรก ซึ่งส่งผลต่อทารกในครรภ์ได้ ซึ่งถ้าหยุดยาดังกล่าว ความผิดปกติต่างๆที่เป็นผลจากยา ไม่ว่าจะเป็น ductal constriction, right ventricular systolic dysfunction, tricuspid regurgitation มักหายไปได้ โดยความเสี่ยงของการเกิด drug-induced constriction ของ ductus arteriosus นี้ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับและอายุครรภ์ในขณะนั้น เนื่องจากความเสี่ยงเริ่มเกิดได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ ดังนั้นโดยทั่วไปจึงไม่ควรให้ยาในกลุ่ม cyclo-oxygenase enzymes inhibitors หลังจากอายุครรภ์ 32-34 สัปดาห์เป็นต้นไป เพราะถ้าเกิดการตีบแคบของ ductus arteriosus ขึ้น จะส่งผลให้ทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมน้ำและเสียชีวิต หรือทำให้เกิด pulmonary hypertension ในทารกแรกคลอดได้ ในส่วนของการวินิจฉัยเรื่องการตีบแคบของ ductus arteriosus นี้อาจเป็นการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงและวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ ductus arteriosus แล้วเทียบกับค่าปกติของทารกที่อายุครรภ์นั้นๆ หรือจะใช้การยืนยันโดยคลื่นเสียงดอปเพลอร์ร่วมด้วยก็ได้ **ดังภาพที่ 4-19** นอกจากนี้มักพบว่ามี severe tricuspid regurgitation ร่วมด้วย เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นมากของ systolic pressure ในหัวใจห้องล่างขวา เพราะ afterload ที่เพิ่มขึ้น^(26;71) ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานเกี่ยวกับการตีบแคบหรือการปิดของ ductus arteriosus ที่เกิดขึ้นเองด้วยเช่นกัน และในกรณีดังกล่าวพบว่าทารกได้เกิดภาวะบวมน้ำในที่สุด⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

การตีบแคบผิดปกติหรือการปิดของ foramen ovale (Primary restriction or complete closure of the foramen ovale)

ในอดีตเคยมีความเชื่อว่าการเกิด primary premature closure of foramen ovale อาจเป็นสาเหตุของการเกิด secondary hypoplastic left heart syndrome ในทารกบางราย แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าไม่เป็นเช่นนั้นแล้ว เพราะแท้จริงแล้วการเกิด restriction และการมีขนาดของ foramen ovale เล็กกว่าปกติ นั้น เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยและเป็นผลที่มาจากการมี severe left ventricular outflow tract obstruction นำมาก่อน ซึ่งในช่วงแรกพบว่าทารกกลุ่มนี้จะมีขนาดของ foramen ovale ที่เป็นปกติอยู่ แต่เพิ่งมีปัญหาการตีบแคบหรือปิดไปเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ซึ่งมีบางรายงานการศึกษาที่พบว่าทารก

เกิด isolated restriction หรือ premature closure of foramen ovale สัมพันธ์กับการเกิดภาวะบวมน้ำชนิด non-immune hydrops ได้เช่นกัน⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ ในทางกลับกันมีรายงานการศึกษาที่พบการปิดของ foramen ovale ก่อนกำหนดในทารกที่ไม่ได้มีภาวะบวมน้ำเช่นกัน⁽⁷⁵⁾

สำหรับกรณีที่ทารกเกิดภาวะบวมน้ำร่วมด้วยนั้น จะพบว่าหัวใจห้องล่างซ้ายมีขนาดปกติหรือไม่พัฒนา ในขณะที่หัวใจทางขวาจะมีขนาดใหญ่อย่างชัดเจน การวินิจฉัยขึ้นอยู่กับการตรวจพบว่ามีเลือดไหลผ่าน foramen ovale หรือไม่ ซึ่งถ้าไม่มีเลือดไหลผ่านเลย แสดงว่ามี complete closure of foramen ovale หรือถ้ายังมีเลือดไหลผ่านได้บ้าง อาจพบว่าการไหลของเลือดที่มีความเร็วเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้จะพบว่ามีลักษณะการไหลเวียนเลือดที่ผิดปกติใน pulmonary veins โดยมีการไหลเวียนเลือดย้อนกลับในจังหวะที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องบน ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่าความดันในหัวใจห้องบนซ้ายสูงกว่าปกติ⁽⁷⁶⁾ ซึ่งมีผู้แนะนำว่าควรทำการคลอดทารกก่อนจะเกิดอาการบวมน้ำและการทำงานของหัวใจซีกขวาล้มเหลว^(72;73) นอกจากนี้ restriction of foramen ovale ยังสัมพันธ์กับภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (tachyarrhythmia) อีกด้วย ซึ่งในกรณีนี้การเกิด initial left atrial depolarization จะส่งผลให้เกิดความดันในหัวใจห้องบนซ้ายเพิ่มขึ้นเร็วกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งทำให้ลดการไหลผ่านของเลือดระหว่างหัวใจห้องบนสองข้างในช่วง diastole หรือทำให้เกิดการปิดของ foramen ovale ก่อนกำหนดได้ สำหรับทารกกลุ่มนี้ถ้าสามารถทำให้จังหวะการเต้นของหัวใจกลับมาเป็นปกติได้ตั้งแต่วัยอยู่ในครรภ์จะทำให้เกิดการ reopening ของ foramen ovale และอาการบวมน้ำหายไป⁽⁷⁷⁾

โรคของกล้ามเนื้อหัวใจ (Primary and secondary diseases of the myocardium)

Cardiomyopathies หมายถึงความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจที่ไม่สัมพันธ์กับความพิการทางโครงสร้างของหัวใจหรือโรคของเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งภาวะ cardiomyopathies นี้สามารถแบ่งได้เป็นหลายประเภท เช่น dilated หรือ congestive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy ซึ่งแบ่งย่อยได้เป็น obstructive และ restrictive types เป็นต้น สำหรับ primary form ของ cardiomyopathy นั้นมักหาสาเหตุของการเกิดไม่ได้ชัดเจน (idiopathic cases)⁽⁷⁸⁾ แต่



ถ้าเป็น spongiform cardiomyopathy จะมีลักษณะ non-compaction of ventricular myocardium ซึ่งเกิดจากการขั้นตอนของ fetal ontogenesis ที่ขบวนการ compaction ของ myocardium ได้หยุดการพัฒนาไป ทำให้เกิด loose myocardium network และส่งผลให้ส่วนกล้ามเนื้อหัวใจมีลักษณะ spongy myocardium และลักษณะเช่นนี้ไม่สามารถหายไปได้ ซึ่งความผิดปกติอาจเกิดเฉพาะบางส่วนของกล้ามเนื้อหัวใจหรือเกิดในทุกส่วนทั้งหัวใจห้องล่างซ้ายและขวาก็ได้ โดยเกิด spongy myocardium นี้ แม้ว่าจะไม่มีความผิดปกติของหัวใจอื่นๆร่วมด้วยเลยก็ตาม จะทำให้เกิดการทำงานของ ventricle ที่ไม่สมบูรณ์, หัวใจล้มเหลว, ทารกเกิดภาวะบวมน้ำ หรือเกิดการเต้นของหัวใจผิดจังหวะได้^(79;80) สำหรับกรณีที่เป็น secondary form ของ cardiomyopathy มักเกิดในทารกที่มีโรคของระบบอื่นๆ และส่งผลกระทบต่อการทำงานและเกิด remodelling ทางโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือในบางกรณีพบในทารกที่มีโรคเกี่ยวกับ metabolic storage disease ซึ่งพบว่ามีการทำงานของหัวใจที่ไม่สมบูรณ์ในระหว่างที่เป็นทารกในครรภ์ และทำให้เกิดหัวใจล้มเหลวและภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นได้ เช่น carnitine deficiency⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾ หรือกรณีที่ทารกเป็น congenital myotonic dystrophy ซึ่งเป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดหนึ่งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ซึ่งมีรายงานว่าพบลักษณะบวมน้ำขณะอยู่ในครรภ์เช่นกัน^(85;86) สำหรับสาเหตุของ severe cardiac dysfunction ของทารกในครรภ์ที่เกิดจาก myocardial infarction นั้นพบได้น้อยมาก และส่วนมากมักเกิดจากการมี coronary thromboembolism⁽⁸⁷⁾ นอกจากนี้ความผิดปกติชนิด arteriovenous malformation, tumor, parasitic twin ซึ่งทำให้หัวใจต้องทำงานมากเกินไปในแบบ high-output state อย่างเรื้อรัง ยังส่งผลให้เกิด dilated cardiomyopathy ของทารกในครรภ์ได้เช่นกัน และนำไปสู่การเกิดภาวะบวมน้ำได้ในที่สุด

นอกจากนี้การเกิด cardiomyopathies อาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากความผิดปกติกรณีอื่นๆก็ได้ เรียกว่าเป็น secondary dilated cardiomyopathies และทำให้กล้ามเนื้อหัวใจโดนทำลายโดยตรง เช่น ทารกที่มีการติดเชื้อขณะอยู่ในครรภ์ ไม่ว่าจะเป็น coxsackievirus⁽⁸⁸⁾, adenovirus^(89;90), parvovirus B19⁽⁹¹⁻⁹⁹⁾ หรือเกิดจากการที่มารดาสร้าง autoantibody และทำให้

เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ (autoantibody-induced myocarditis) ซึ่งภาวะนี้มักสัมพันธ์กับการเกิด atrioventricular block ด้วยเช่นกัน⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁶⁾ ในส่วนของการเกิด hypertrophic cardiomyopathy ของทารกในครรภ์นั้นพบได้น้อยมาก เท่าที่มีรายงานมักพบว่าสัมพันธ์กับการที่มารดาเป็นเบาหวาน, Noonan syndrome และ lysosomal & glycogen storage diseases เป็นต้น แต่ถ้าเป็น secondary dilated cardiomyopathy แต่มีลักษณะของ hypertrophic type ร่วมด้วย อาจพบได้บ่อยกว่า เช่น ทารกที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นเวลานาน ไม่ว่าจะเป็น tachy- หรือ bradyarrhythmia หรือกรณีทารกแฝดรับ (recipient twin) ในโรค twin-twin transfusion syndrome ซึ่งถ้าตรวจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ pulsatility ใน systemic veins เป็นสิ่งบ่งชี้ว่ามีการเพิ่มสูงขึ้นของ central venous pressure และการเพิ่มขึ้นของทั้ง afterload จาก arterial hypertension และ preload เพิ่มขึ้นจาก hypervolemia นี้ ส่งผลให้เกิด ventricular pressure และ volume load อย่างมีนัยสำคัญ ทำให้เกิด biventricular myocardial hypertrophy, cardiomegaly, AV valve incompetence ซึ่งเป็นสัญญาณที่บ่งชี้ว่าทารกเริ่มเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและจะนำไปสู่การเกิดภาวะบวมน้ำในที่สุด⁽¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾ ในทางกลับกัน สำหรับ donor fetus แล้วลักษณะของภาวะบวมน้ำ, AV valve incompetence และการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ใน venous blood flow จะพบได้น้อยมาก⁽¹⁰⁷⁾ ซึ่งมักจะพบแค่เพียง pericardial effusion ปริมาณไม่มากนัก และอาจพบภาวะบวมน้ำได้บ้างถ้ามีอาการซีดอย่างรุนแรง นอกจากนี้ในกรณีที่ทารกได้รับการรักษาด้วย laser coagulation ใน severe twin-twin transfusion syndrome อาจพบลักษณะของภาวะบวมน้ำหรือการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ใน venous blood flow ได้ชั่วคราวใน donor fetus และเป็นสิ่งบ่งชี้ว่ามีการปรับตัวในระบบการไหลเวียนเลือดในร่างกายเกิดขึ้นหลังจากขบวนการ transfusion ได้ถูกขัดขวางด้วย laser coagulation of anastomosis vessels แล้ว⁽¹¹²⁾

ทารกที่มี cardiomyopathy อาจมีลักษณะของหัวใจโตอย่างชัดเจน และ/หรือ myocardial hypertrophy ร่วมด้วย ซึ่งลักษณะที่พบจะขึ้นอยู่กับโรคหรือสาเหตุของ cardiomyopathy นั้นๆ แต่กล่าวโดยรวมคือถ้าพบว่ามีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้น มักพบว่าทารกจะมีอาการแสดงอื่นๆของภาวะหัวใจล้มเหลวด้วยเช่นกัน ได้แก่ ventricular

fractional shortening ที่ลดลง, tricuspid และ/หรือ mitral valve regurgitation และการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ใน venous Doppler blood flow pattern เป็นต้น การตรวจพบลักษณะ hyperechogenicity ในบริเวณ ventricular myocardium ซึ่งอาจจะเป็นเฉพาะบางตำแหน่งหรือเป็นทั่วทั้ง myocardium ก็ตาม บ่งชี้ว่าน่าจะมี myocardial infection ร่วมด้วย สำหรับทารกในครรภ์ที่มีปัญหา cardiomyopathy ทุกรายควรได้รับการตรวจอย่างละเอียดเพื่อค้นหาโรคที่เป็นสาเหตุ เนื่องจาก การวินิจฉัยที่ถูกต้องเป็นสิ่งสำคัญในการบอกพยากรณ์โรค แนวทางการรักษาในช่วงปริกำเนิด และการให้คำปรึกษาแนะนำที่เหมาะสมแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส และในบางสาเหตุของ secondary cardiomyopathies การรักษาทารกตั้งแต่ขณะอยู่ในครรภ์อาจเป็นแนวทางหนึ่งเช่นกัน ตัวอย่างเช่น การให้เลือดแก่ทารกในครรภ์ (intrauterine blood transfusion) ในกรณีที่ทารกมีภาวะซีด, การให้ยากกลุ่ม corticosteroids แก่ มารดาเพื่อให้ยาผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ ในกรณีของ myocarditis, การรักษาโดยใช้ laser coagulation of placental anastomosis ในกรณี twin-twin transfusion syndrome หรือแม้แต่การให้ยากกลุ่ม digoxin แก่ มารดาเพื่อให้ยาผ่านทางรกในกรณีที่ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจนของการเกิด cardiomyopathy เนื่องจากพบว่ายากกลุ่มนี้สามารถเพิ่ม myocardial inotropy หรือเพิ่มการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจให้ทำงานดีขึ้น และทำให้ภาวะบวมน้ำดีขึ้นได้ เนื่องจากยากกลุ่ม digoxin นี้ช่วยลด catecholamine response ในสภาวะที่มีหัวใจล้มเหลว และช่วยเพิ่ม filling และช่วยลด filling pressure ถ้าทารกมีปัญหาเรื่อง diastolic dysfunction ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามถ้าทารกมีปัญหาเรื่อง afterload ที่เพิ่มขึ้น ด้วยการได้รับยา digoxin อาจส่งผลให้หัวใจต้องการออกซิเจนเพิ่มขึ้นเนื่องจากฤทธิ์เพิ่ม inotropy ของกล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่ myocardial perfusion อาจยังไม่ได้ดีเท่าที่ควร⁽²⁾ ในทางกลับกันผู้ดูแลควรระวังไว้เสมอว่าพยากรณ์โรคในทารกที่มีปัญหาเกี่ยวกับ metabolic storage diseases หรือ primary cardiomyopathy มักจะไม่ดีถ้าทารกเกิดภาวะบวมน้ำตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ดังนั้นแนวทางการรักษาไม่ว่าจะเป็นขณะทารกอยู่ในครรภ์ หรือในช่วงปริกำเนิดก็ตามควรพิจารณาในหลายแง่มุม และมีการให้คำปรึกษาแนะนำอย่างละเอียดเพื่อให้มีการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และสตรีตั้งครรภ์รวมถึงคู่สมรสด้วย

เนื้องอกของหัวใจ (Cardiac tumors)

สาเหตุของภาวะบวมน้ำที่เกิดจากเนื้องอกของหัวใจนั้นพบได้น้อยมาก ซึ่งการจะเกิดภาวะบวมน้ำหรือไม่ขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น ตำแหน่งของเนื้องอก ขนาด จำนวนของก้อน เป็นต้น ซึ่งเนื้องอกของหัวใจที่จะทำให้เกิดภาวะบวมน้ำมักเป็นก้อนเนื้อที่ส่งผลต่อ diastolic filling โดยรบกวนการทำงานของ atrioventricular valves หรือทำให้เกิดการปิดกั้นของ outflow tract⁽¹¹³⁾ ซึ่งในบางกรณีอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่เนื้องอกทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ไม่ว่าจะเป็น supraventricular หรือ ventricular tachyarrhythmia ก็ตาม⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾ ส่วนมากแล้วเนื้องอกของหัวใจมักเป็นชนิด rhabdomyomata ซึ่งจะมีลักษณะเป็น homogeneous echogenicity ที่เพิ่มกว่าปกติเมื่อเทียบกับ echogenicity ของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนอื่น และก้อนเนื้องอกนี้มักจะยื่นเข้าไปในส่วน chamber ของหัวใจ ไม่ว่าจะเป็นหัวใจห้องบนหรือห้องล่าง หรืออาจอยู่เป็นก้อนเนื้องอกเล็กๆที่ผนังของหัวใจก็ได้ ภายหลังคลอดแล้วพบว่า rhabdomyomata จำนวนมากสามารถหายไปได้เอง อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 50 ของทารกในครรภ์ที่มี rhabdomyomata มีโรค tuberous sclerosis ร่วมด้วย โดยเฉพาะทารกที่มีก้อนเนื้องอกของหัวใจหลายตำแหน่ง⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾ ซึ่งแม้ว่าจะสามารถตรวจพบ rhabdomyoma ตั้งแต่ในช่วงก่อนคลอดก็ตาม แต่การวินิจฉัยเรื่องของ tuberous sclerosis นั้นเป็นไปได้ยากมากจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง แต่มีผู้รายงานว่า การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI : magnetic resonance imaging) สามารถตรวจพบพยาธิสภาพในศีรษะของทารกกลุ่มนี้ได้^(118;119) อย่างไรก็ตามการตรวจพบว่ามีก้อนเนื้องอกของหัวใจหลายก้อนเป็นสิ่งบ่งชี้ว่าทารกน่าจะมีปัญหาเรื่อง tuberous sclerosis ร่วมด้วย ซึ่งในกรณีที่ทารกมีภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะชนิด supraventricular tachycardia และทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ การใช้ยารักษาทารกในครรภ์และทำให้หัวใจมีจังหวะการเต้นที่กลับมาเป็นปกติ พบว่าทำให้ภาวะบวมน้ำหายไปหรือดีขึ้นได้⁽¹¹⁴⁾ และถ้าภาวะบวมน้ำหรือหัวใจล้มเหลวของทารกในครรภ์เกิดจากการมีเนื้องอกไปขัดขวางการทำงานของหัวใจ การรักษาทารกในครรภ์ด้วยยา digoxin ผ่านทางมารดา หรือการให้คลอดอาจเป็นข้อควรในการพิจารณา ซึ่งทั้งนี้ขึ้นกับอายุครรภ์ของทารกในขณะนั้น อย่างไรก็ตามการรักษาทารกในครรภ์



อาจไม่ใช่ทางเลือกที่ดีที่สุดก็เป็นได้ เนื่องจากในทารกกลุ่มนี้จะมีพยาธิวิทยาโรคที่ไม่ดีถ้ามีภาวะบวมน้ำเกิดร่วมด้วย และยังพบว่าสัมพันธ์กับ tuberous sclerosis ได้บ่อย ดังนั้นแนวทางการรักษาทารกในครรภ์ในกรณีดังกล่าวควรพิจารณาในรายที่ได้มีการให้คำปรึกษากับสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสแล้วเป็นอย่างดีเท่านั้น

นอกจากนี้เคยมีรายงานว่าพบภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นในกรณีที่ทารกมีเนื้องอกชนิด hemangioma ในหัวใจห้องบนขวา⁽¹²⁰⁾ หรือเนื้องอก hamartoma ของ conduction system และส่งผลให้มีหัวใจเต้นเร็วผิดปกติรวมถึงมีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจได้เช่นกัน⁽¹²¹⁾ สำหรับก้อนเนื้องอกของเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial teratomata) พบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นถุงน้ำที่มีขนาดต่างๆกันไป (cysts of varying size) และสัมพันธ์กับการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ปริมาณมากได้ ซึ่งในกรณีนี้จะพบว่าทารกมักเกิดภาวะบวมน้ำได้บ่อย เนื่องจากมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไหลเข้าสู่หัวใจด้วยผลกระทบจากการที่หัวใจถูกกดทับเพราะ pericardial effusion⁽¹²²⁻¹³⁰⁾ ถ้าทารกเกิดปัญหา cardiac tamponade จากสาเหตุดังกล่าว การเจาะระบายน้ำออกจากเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardiocentesis) หรือการใส่สายระบายน้ำจากช่องเยื่อหุ้มหัวใจลงสู่โพรงน้ำคร่ำ (pericardioamniotic shunt) จะทำให้อาการโดยรวมของทารกดีขึ้นได้^(122;127-130) หรือในปัจจุบันการรักษาทารกในครรภ์ที่มี intracardiac teratoma ร่วมกับมีภาวะบวมน้ำ และอายุครรภ์น้อยเกินกว่าจะให้คลอดได้นั้น อาจรวมถึงการผ่าตัด in utero open fetal surgery tumor resection โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกเกิด cardiac tamponade จากก้อนเนื้องอกโดยตรง^(125;126) แต่การรักษาวิธีดังกล่าวยังไม่สามารถปฏิบัติได้อย่างแพร่หลาย และยังไม่เคยมีการทำในประเทศไทยเช่นเดียวกับการผ่าตัดรักษาทารกในครรภ์ที่เป็นโรคหัวใจ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

หัวใจเต้นผิดปกติ

หัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) : ระบบการนำไฟฟ้าในหัวใจของทารกในครรภ์ (The cardiac conduction system) จะเหมือนกับในผู้ใหญ่ กล่าวคือมีจุดกำเนิดจาก sinoatrial node (SA node) ที่อยู่ในหัวใจห้องบนขวา จากนั้นจึงส่งต่อไปยัง atrioventricular

node (AV node) แล้วจึงกระจายการนำไฟฟ้าไปยังหัวใจห้องล่างทั้งสองข้าง ซึ่งถ้าระบบการนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติไป จะทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจและในบางกรณีนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวและบวมน้ำได้มากที่สุด

ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ

ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (tachyarrhythmia) : ภาวะนี้เป็นความผิดปกติของหัวใจที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะบวมน้ำที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งการที่หัวใจเต้นเร็วมากผิดปกติจะส่งผลให้หัวใจไม่สามารถบีบตัวเพื่อให้ปริมาณ cardiac output เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ right atrial และ systemic venous pressure จึงส่งผลให้ทารกมีอาการบวมน้ำ รกมีขนาดใหญ่กว่าปกติ และมีปริมาณน้ำคร่ำมากตามมา ซึ่งสำหรับทารกในครรภ์พบว่าความผิดปกติแบบ supraventricular tachycardia (SVT) พบได้บ่อยกว่า atrial flutter ส่วน ventricular tachycardia นั้นพบได้น้อยมาก^(131;132) และร้อยละ 80-90 ของทารกที่มีปัญหา supraventricular tachycardia นั้นเกิดจากการมี atrioventricular re-entrant tachycardias (AV reentry) หมายถึงการที่มี conduction pathway ระหว่าง atrium และ ventricle ที่เพิ่มเติมไปว่าการนำไฟฟ้าปกติของหัวใจที่ปกติจะต้องเริ่มจาก SA node และผ่านไปตาม AV node เท่านั้น ในขณะที่กลไกอื่นที่ทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ เช่น atrial ectopic, atrioventricular nodal re-entrant, junctional tachycardias พบได้ไม่บ่อยนักในกรณีทารกที่เป็น supraventricular tachycardia⁽¹³³⁻¹³⁶⁾ อย่างไรก็ตาม accessory atrioventricular connection นี้ พบได้ในทารกบางรายที่เป็น atrial flutter เช่นกัน⁽¹³³⁾

พยาธิสรีรวิทยา

ถ้าทารกเกิดปัญหาหัวใจเต้นเร็วผิดปกติจะส่งผลให้ในแต่ละรอบของการบีบตัวของหัวใจ (cardiac cycle) จะมีการลดลงของช่วง diastolic period อย่างชัดเจน ซึ่งทำให้ไม่สามารถมี early diastolic filling ใน ventricles ได้อย่างเพียงพอ นอกจากนี้พบว่าถ้าหัวใจเต้นเร็วผิดปกติมีสาเหตุเริ่มต้นมาจาก left atrial depolarization จะทำให้ทารกทนต่อสภาพดังกล่าวไม่ค่อยได้ เพราะปริมาณ left ventricular output ลดลง

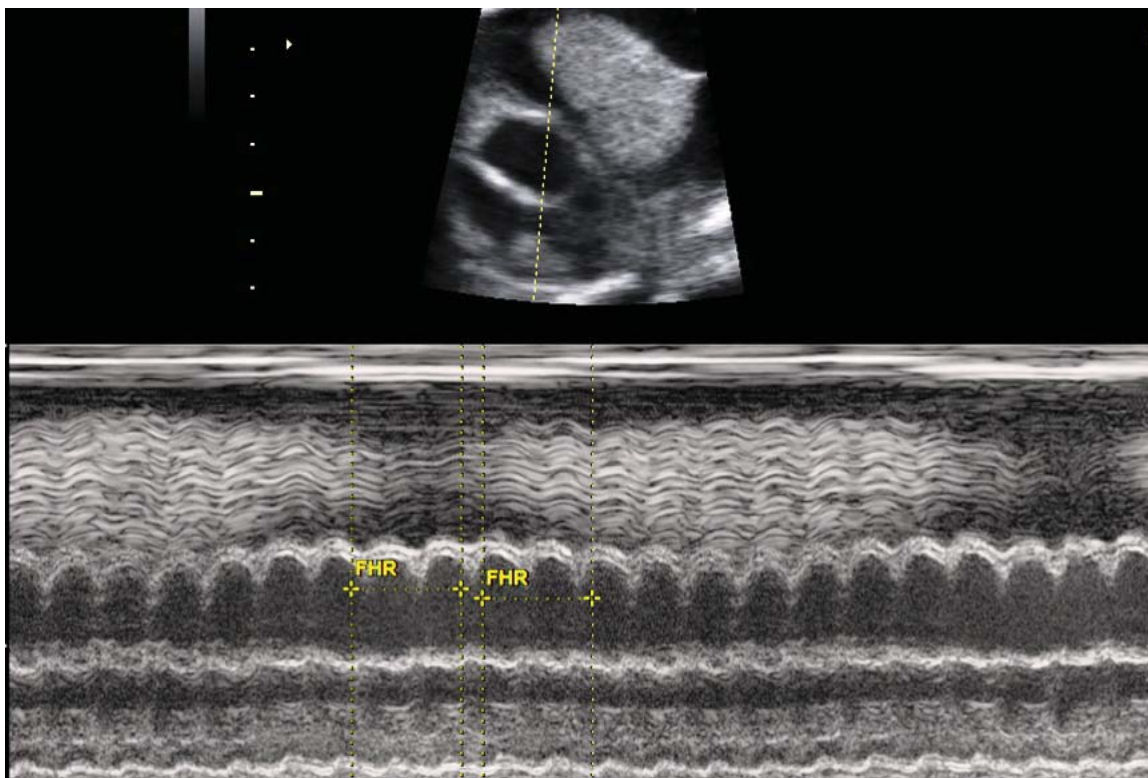


กว่าปกติและมีการรบกวนสรีรวิทยาปกติของ interatrial right-to-left shunt อีกด้วย ซึ่งจากการศึกษาในแกะ ขณะที่เป็นการทารกในครรภ์พบว่า ถ้ามีอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนสูงถึง 300-320 ครั้งต่อนาทีอยู่ระยะหนึ่ง จะทำให้ cardiac output ลดลงและก่อให้เกิดภาวะบวมน้ำภายใน 4-8 ชั่วโมงต่อมา นอกจากนี้พบว่ายังมีลักษณะขนาดของหัวใจและตับที่โตกว่าปกติด้วย⁽¹³⁷⁻¹⁴¹⁾ นอกจากระยะของช่วง diastolic interval ที่สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญและทำให้มีปัญหาของ diastolic filling แล้ว การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอย่างฉับพลัน ไม่ว่าจะเป็นการลดลงของ ventricular output, การเพิ่มขึ้นของ venous pressure อย่างทันที และมี pulsatile venous blood flow สิ่งเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าทารกมีปัญหา ventricular dysfunction ซึ่งสัมพันธ์กับการมี ventricular relaxation ที่ไม่ดี และ ventricular compliance ที่ไม่ดีเช่นกัน โดยเกิดจากการที่กล้ามเนื้อของหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ เพราะ coronary blood flow ไม่เพียงพอสำหรับความต้องการเลือดที่เพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อหัวใจในช่วงที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วกว่าปกติ และการที่มี diastolic period ที่สั้นลงนี้ ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ coronary blood flow

ไม่เพียงพอเช่นเดียวกัน⁽¹⁴²⁾ ซึ่งสมมติฐานดังกล่าวมีข้อสนับสนุนคือการพบว่า severe ventricular dysfunction และการบาดเจ็บต่อ myocardium อาจพบได้ในกรณีที่ทารกเกิดหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติเป็นเวลานาน โดยภาวะ tachycardia-induced cardiomyopathy นี้สามารถเกิดได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์เช่นกัน⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾ นอกจากนี้เนื่องจากทารกที่มีปัญหา supraventricular tachycardia ต่อเนื่องยาวนานจะทำให้หัวใจมีขนาดใหญ่กว่าปกติได้มาก ดังนั้นอาจพบการทำงานของ atrioventricular valve ทั้งสองข้างที่ผิดปกติไปได้ และอาจพบลักษณะที่แสดงให้เห็นถึงการเกิด remodelling ของ ventricle ซึ่งเป็นกลไกการปรับตัวต่อการเกิด tachycardia-induced cardiomyopathy เช่น cardiac chamber dilatation, myocardial hypertrophy และ diastolic & systolic dysfunction⁽¹⁴³⁾

การวินิจฉัย

เทคนิคในการประเมินจังหวะการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์โดยการใช้ fetal echocardiography สามารถทำได้หลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการตรวจโดยใช้ M-mode echocardiography และ การใช้ Doppler



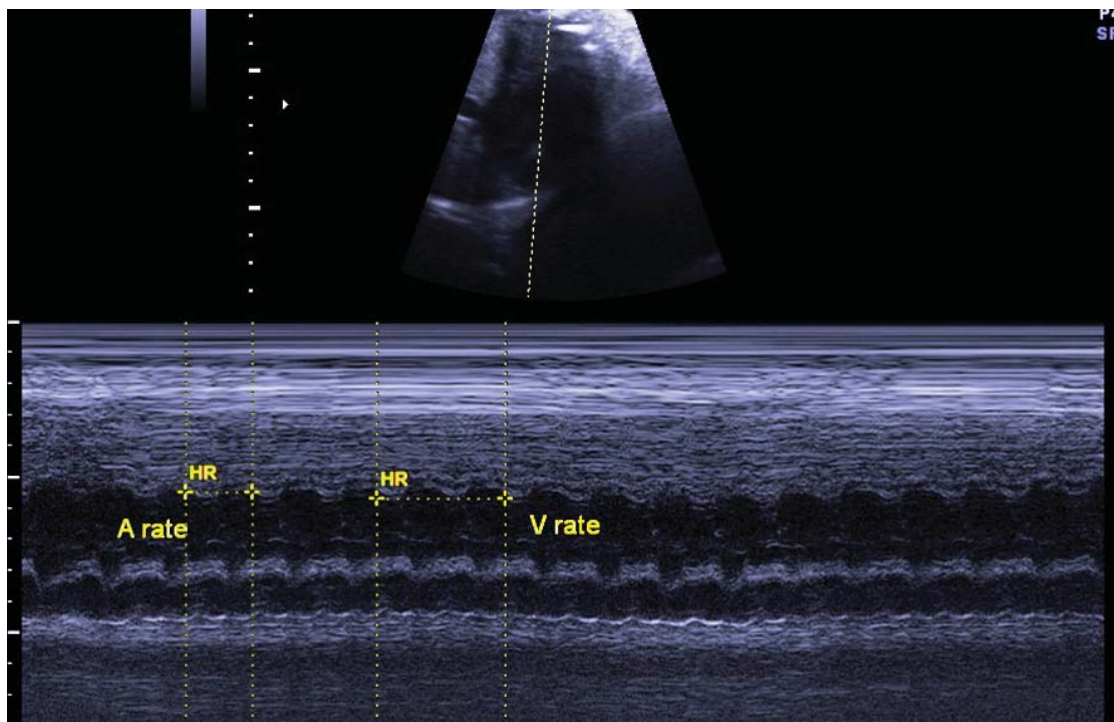
ภาพที่ 4-20 แสดงการวัดอัตราการเต้นของหัวใจทารกด้วย M-mode ซึ่งพบว่าทารกมี SVT โดยมีอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ 220 ครั้งต่อนาที



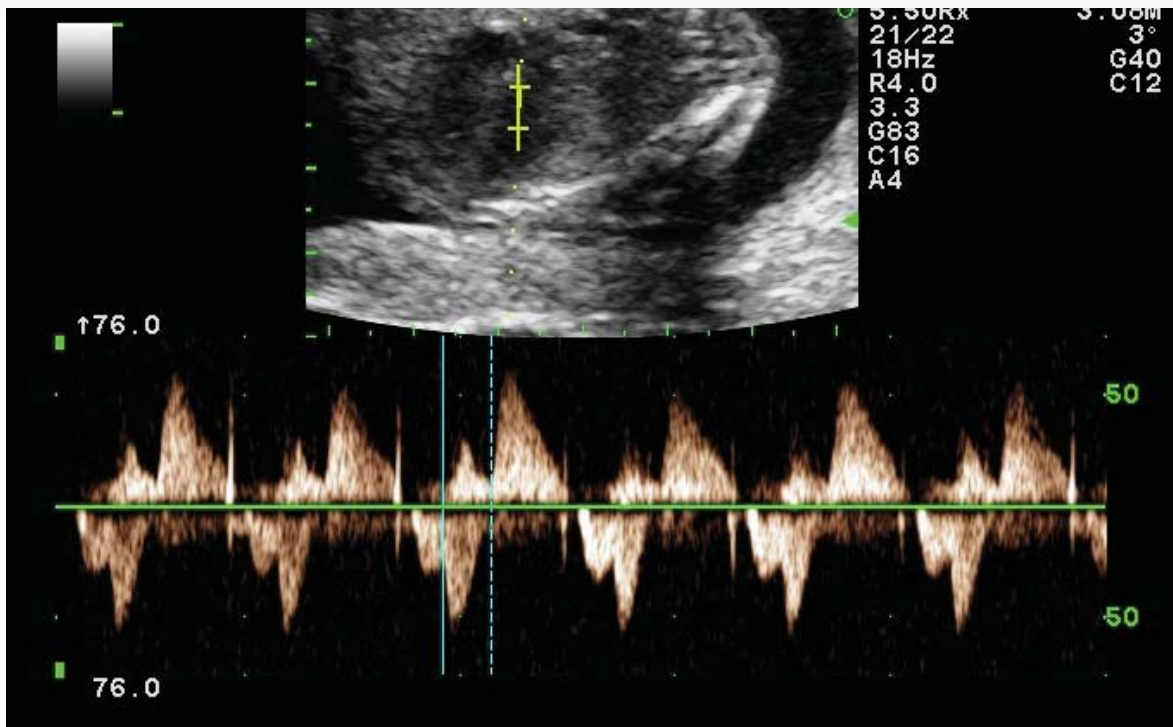
echocardiography ซึ่งถ้าใช้เป็น M-mode นั้น วิธีการตรวจจะวางตำแหน่ง cursor ไว้ในที่สามารถบันทึกได้ทั้ง atrial และ ventricular activity ในเวลาเดียวกัน ซึ่งสิ่งที่พบได้บ่อยที่สุดในทารกที่มีการเต้นของหัวใจเร็วผิดปกติ คือทารกมีปัญหา SVT แบบ 1:1 conduction หรือที่มักนิยมเรียกว่า SVT หมายถึงอัตราการเต้นของหัวใจที่ atrial rate เท่ากับ ventricular rate และมักมีอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ที่ประมาณ 200-280 ครั้งต่อนาที (ส่วนมากมักมีอัตรา 240-260 ครั้งต่อนาที) **ดั่งภาพที่ 4-20** และสาเหตุเกิดจาก AV re-entry circuit ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

สิ่งที่พบได้เป็นอันดับที่สองของทารกที่มีปัญหาหัวใจเต้นเร็วผิดปกติคือ atrial flutter ซึ่งพบได้ร้อยละ 10-30 ของทารก สาเหตุเกิดจาก intraatrial re-entry circuit ซึ่งลักษณะที่พบจะต่างจาก SVT คือจะมี regular atrial rate โดยมีอัตราการเต้นที่เร็วกว่า SVT คือประมาณ 300-500 ครั้งต่อนาที (มากกว่า 200 ครั้งต่อนาที) และมักเกิดปัญหา atrioventricular (AV) block เป็นแบบ 2:1 ทำให้ ventricular rate จะน้อยกว่า atrial rate 2 เท่า คือ ventricular rate จะอยู่ที่ประมาณ 150-250 ครั้งต่อนาทีเท่านั้น **ดั่งภาพที่ 4-21**

อย่างไรก็ตามการตรวจโดยใช้ M-mode อาจมีข้อจำกัด เช่น มักจะไม่สามารถหาตำแหน่งที่เป็น onset หรือ maximum atrial & ventricular contraction ได้ชัดเจน ทำให้การตรวจมีความผิดพลาดได้ง่าย โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องการค้นหาภาวะ AV block ดังนั้นการตรวจอีกวิธีหนึ่งที่นิยมคือการตรวจโดยใช้ Doppler echocardiography ซึ่งจะมีข้อดีคือสามารถวัด AV time interval (ระยะเวลาตั้งแต่ atrial contraction จนถึง ventricular contraction) ซึ่งคือ PR interval ใน ECG นั้นเอง ซึ่งการตรวจโดยใช้คลื่นเสียงดอปเพลอร์นี้ มักวางตำแหน่งของ sampling gate ให้ครอบคลุมทั้ง mitral valve และในส่วนของ aortic outflow (MV-Ao) คล้ายกับในกรณีการวัด Tei index ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว หรืออาจวัดจากตำแหน่งของ superior vena cava และ ascending aorta (SVC-Ao) หรืออาจเป็นตำแหน่งของ pulmonary vein และ peripheral pulmonary artery ก็ได้ ในทางปฏิบัติแล้วมักคุ้นเคยและนิยมวัดคลื่นเสียงดอปเพลอร์ที่ตำแหน่ง MV-Ao มากที่สุด ซึ่งเทคนิคการวัดเริ่มจากภาพ apical five-chamber view หรือ left ventricular outflow tract long axis view และใช้ sampling volume ขนาดกว้างพอที่จะครอบคลุมตำแหน่งที่ต้องการวัดได้ โดยที่ตำแหน่ง mitral valve



ภาพที่ 4-21 แสดงการวัดอัตราการเต้นของหัวใจทารกด้วย M-mode ในทารกมี atrial flutter โดยอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนอยู่ที่ 340 ครั้งต่อนาที ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างอยู่ที่ 176 ครั้งต่อนาที



ภาพที่ 4-22 แสดงการวัด AV time หรือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมี atrial contraction (A wave) จนถึง ventricular contraction โดยวาง sampling gate คร่อมทั้งตำแหน่ง ventricular inflow และ ventricular outflow

จะแสดงให้เห็นถึง left ventricular inflow ซึ่งคือ atrial contraction และตำแหน่ง aortic valve คือ left ventricular outflow หรือ ventricular contraction นั่นเอง **ดังภาพที่ 4-22**

บ่อยครั้งที่อาการนำของทารกในครรภ์ที่มีปัญหา หัวใจเต้นเร็วผิดปกติจะไม่ว่าจะเป็น SVT หรือ atrial flutter คือภาวะบวม น้ำ ซึ่งมีการศึกษาพบว่าทารกที่มี SVT ที่อัตราการเต้นของหัวใจประมาณ 210-220 ครั้ง ต่อนาที จะมีลักษณะ monophasic forward & pulsatile reversed blood flow ในช่วง diastole ในเส้นเลือดดำ inferior vena cava และ ductus venosus ได้^(34;35) ซึ่งถ้าสามารถรักษาภาวะ SVT ให้หาย การเกิด cardiac dilatation, myocardial hypertrophy, atrioventricular valve incompetence, ภาวะบวม น้ำ และลักษณะการเพิ่มขึ้นของ pulsatility ใน venous blood flow จะหายไป ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเกิด tachycardia-induced cardiomyopathy มีความรุนแรงต่างกันหลายระยะ และถ้ารักษาสาเหตุให้หายได้ตั้งแต่ในช่วงแรก สามารถทำให้การทำงานของหัวใจกลับมาเป็นปกติได้^(11;35;36;146)

แนวทางการรักษา

สำหรับกรณีทารกที่มีหัวใจเต้นเร็วผิดปกติจะร่วมกับภาวะบวม น้ำ มีผู้ทำการรักษาโดยการให้คลอทด แม้ว่าจะอายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนดด้วยความหวังเพื่อทำการรักษาโดยเร็วในช่วงหลังคลอด ซึ่งพบว่าผลลัพธ์ยังไม่ค่อยเป็นที่น่าพอใจนัก เนื่องจากทารกที่คลอดก่อนกำหนดเหล่านี้ยังต้องเผชิญกับปัญหาหลายประการเช่นกัน ตัวอย่างเช่น หัวใจต้องทำงานหนักขึ้นในช่วงหลังคลอด, การควบคุมอุณหภูมิร่างกายทารกให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ, ความต้องการเครื่องช่วยหายใจ, ทารกอาจต้องได้รับการเจาะระบายน้ำในช่องปอดเป็นระยะ, ปัญหาของน้ำท่วมปอดและ hyaline membrane disease ที่เกิดร่วมด้วยซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย lung surfactant ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร, ทารกอาจมี tachycardia-induced cardiomyopathy ที่รุนแรงร่วมด้วย หรือแม้แต่การรักษาอาการหัวใจเต้นเร็วผิดปกติเองที่อาจไม่ตอบสนองต่อยาที่ได้รับ เป็นต้น ดังนั้นการรักษาทารกตั้งแต่ขณะอยู่ในครรภ์เพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจและทำให้อาการบวม น้ำหายไปจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยยาที่นิยมใช้เพื่อรักษาทารกในครรภ์ที่ถือว่าเป็นที่ยอมรับและเป็นแนวทางการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับ



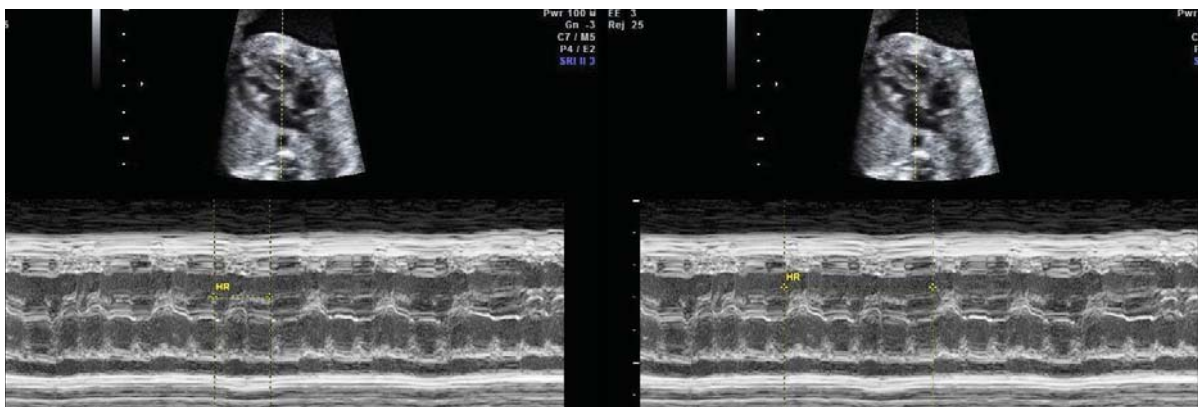
ทารกเกือบทั้งหมดคือ digoxin ซึ่งอาจใช้เพียงตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับยารักษาอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่นๆ เช่น flecainide, sotalol, amiodarone เป็นต้น และการบริหารยาโดยวิธีให้ยาแก่มารดาเพื่อให้ยาไปสู่ทารกในครรภ์ผ่านทางรกมักจะประสบความสำเร็จในส่วนใหญ่ (134;135;146-151) แต่ในบางกรณีการให้ยารักษาขณะทารกอยู่ในครรภ์อาจไม่เพียงพอและทารกต้องการการรักษาต่อเพิ่มเติมภายหลังคลอดร่วมด้วยเพื่อควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ ดังเช่น รายงานการศึกษาที่ผ่านมาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่รักษาทารกในครรภ์ที่มีปัญหา atrial flutter และ 2 : 1 AV block ร่วมกับมีภาวะบวมน้ำ โดยได้รับการรักษาด้วยยาผ่านทางมารดาตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ทั้ง digoxin และ flecainide และได้เปลี่ยนเป็น digoxin ร่วมกับ sotalol แต่ทารกยังคงมีภาวะบวมน้ำอยู่ ในที่สุดจึงได้ให้คลอดเมื่ออายุครรภ์ 34 สัปดาห์และรักษาหลังคลอดด้วยยาหลายชนิด จนสามารถควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจได้ ในที่สุด อาการบวมน้ำหายไป ซึ่งเมื่อติดตามทารกไปจนอายุ 1 ปี พบว่าสุขภาพโดยทั่วไปแข็งแรงดี⁽¹⁵²⁾ สำหรับในกรณีการให้ยาผ่านทางมารดาไม่ได้ผล ทางเลือกอื่นที่มีรายงานไว้ คือการให้ยาแก่ทารกในครรภ์โดยตรงผ่านทางเส้นเลือดสายสะดือ เป็นต้น^(147;153;154)

ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ

ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (complete heart block) : ภาวะ Complete heart block หมายถึงการที่ไม่มี atrioventricular (AV) conduction เกิดขึ้นได้เลย ดังนั้น atrium และ ventricle จะมีอัตราการเต้นที่ไม่สัมพันธ์กัน

ซึ่ง atrial rate จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ และ ventricle rate ต่ำกว่าปกติ เช่น มีอัตราการเต้นเพียงแค่ 40-80 ครั้งต่อนาที ซึ่งการวินิจฉัยทำได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยอาจใช้ M-mode echocardiography ซึ่งเทคนิคการตรวจคือวาง sampling gate ให้สามารถตรวจทั้ง atrial และ ventricular activity ในเวลาเดียวกัน หรือใช้ Doppler echocardiography ก็ได้เช่นกัน และตำแหน่งที่วาง sampling gate อาจเป็นได้ทั้ง MV-Ao หรือ SVC-Ao หรืออาจเป็นตำแหน่งของ pulmonary vein และ peripheral pulmonary artery ก็ได้ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งลักษณะที่ตรวจพบในทารกที่มี complete heart block คือ atrial rate และ ventricular rate จะไม่สัมพันธ์กัน และ ventricular rate มักจะช้ากว่าปกติ **ดังภาพที่ 4-23** ซึ่งภาวะ complete heart block นี้มักสัมพันธ์กับความผิดปกติอื่นๆของทารกได้ ตัวอย่างเช่น Left atrial isomerism (LAI) ในกรณีที่ เป็น heterotaxy syndrome, atrioventricular septal defect (AVSD), double outlet of right ventricle (DORV) หรืออาจพบร่วมกับการที่มารดามี autoantibody ที่ทำลาย conducting system ของหัวใจทารกและเกิด complete heart block ตามมา ซึ่ง antibody ดังกล่าวคือ anti-Ro และ anti-La antibodies ที่พบได้ในมารดาที่เป็นโรคทาง connective tissue disease เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น

การที่หัวใจของทารกเต้นช้าอย่างรุนแรงแบบ complete heart block สามารถส่งผลให้ทารกเกิดภาวะบวมน้ำได้เช่นกัน โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกมีปัญหาเรื่อง left atrial isomerism (heterotaxy syndrome) ร่วมกับ complete heart block และ atrioventricular



ภาพที่ 4-23 แสดงการตรวจด้วย M-mode ในทารกที่มี complete heart block โดยภาพด้านซ้ายเป็นการวัด atrial rate ซึ่งมีอัตราการเต้นเป็นปกติที่ 140 ครั้งต่อนาที และภาพด้านขวาเป็นการวัด ventricular rate ซึ่งไม่สัมพันธ์กับการจังหวะการเต้นของ atrium และมีอัตราการเต้นที่ช้ากว่าปกติที่ 52 ครั้งต่อนาที

septal defect จะพบว่ามีความผิดปกติที่ไม่ดีอย่างมาก เพราะทารกส่วนมากมักเกิดปัญหาบวม น้ำ และการเสียชีวิตในครรภ์⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ ซึ่งการมี atrioventricular valve ที่โครงสร้างผิดปกติและทำงานได้ไม่สมบูรณ์อย่างมาก ร่วมกับ ventricular bradycardia จะทำให้เกิด stroke volume ที่สูงกว่าปกติและมี ventricular pressure ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่อธิบายว่าทำไมทารกเหล่านี้มักเกิดภาวะบวม น้ำ ในทางกลับกัน สำหรับทารกที่มีปัญหา atrioventricular block ร่วมกับ corrected transposition of the great arteries นั้น จะไม่ค่อยพบว่ามีภาวะบวม น้ำ เกิดขึ้น เนื่องจากการทำงานของ atrioventricular valve มักจะเป็นปกติในทารกกลุ่มนี้^(62;65) อย่างไรก็ตามทารกในครรภ์ที่มีปัญหา complete heart block เพียงอย่างเดียวโดยที่ไม่มีความผิดปกติอื่นๆของหัวใจร่วมด้วย มักไม่ค่อยพบว่ามีภาวะบวม น้ำ เกิดขึ้นบ่อยนัก เนื่องจากพบว่าทารกกลุ่มนี้เกิดภาวะบวม น้ำ ได้ประมาณร้อยละ 10-20 เท่านั้น⁽¹⁰⁰⁾ ซึ่งสาเหตุของ complete heart block ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติในการพัฒนา conduction system แต่มักเกิดตามหลังขบวนการอักเสบที่ทำลาย conduction pathways โดยเฉพาะบริเวณของ atrioventricular (AV) node ซึ่งเกิดจากการที่มารดามี autoimmune antibodies และ antibodies ดังกล่าวได้ผ่านรกมาทำลายระบบการนำไฟฟ้าหัวใจของทารกในครรภ์ ที่พบได้บ่อยคือ anti-Ro และ anti-La antibodies ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว แต่ในกรณีที่มีอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง (ventricular escape rhythm) ช้ามากภาวะบวม น้ำ อาจเกิดขึ้นได้เช่นกัน ดังเช่นข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในทารกที่มี isolated AV block และมี fetal heart rate น้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที จะมีโอกาสเกิดภาวะบวม น้ำ ได้มากและมักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก⁽¹⁴⁶⁾ นอกจากนี้ในทารกบางรายอาจมีปัญหาเกี่ยวกับ myocarditis หรือ extracardiac inflammation เกิดขึ้นร่วมด้วย ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะบวม น้ำ เช่นกัน ซึ่งบางกรณีภาวะบวม น้ำ จะเกิดขึ้นหลังจากอายุครรภ์ 30 สัปดาห์เป็นต้นไป เนื่องจากในช่วงนี้เป็นระยะที่ร่างกายทารกมีความต้องการ cardiac output เพิ่มขึ้นและหัวใจไม่สามารถมี cardiac output ที่เพียงพอได้ หรืออีกสาเหตุหนึ่งคือช่วงเวลาที่มีการเกิด myocarditis หรือขบวนการอักเสบในอวัยวะอื่นๆจาก autoantibodies ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆจนทำให้เกิดภาวะบวม น้ำ ในที่สุด^(101;102)

การรักษา

สำหรับทารกที่มีปัญหา complete heart block โดยไม่มีความพิการทางโครงสร้างของหัวใจร่วมด้วยนั้น การรักษาภาวะบวม น้ำ ที่เกิดขึ้นในครรภ์สามารถทำได้โดยการให้ยาผ่านทางรก ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ chronotropic และ inotropic effects เช่น salbutamol และ isoprenaline หรือรักษาด้วยยา digoxin ที่มีฤทธิ์ inotropic effect หรืออาจใช้ยา dexamethasone และ/หรือ plasmapheresis เป็นการช่วยลดการเกิดความรุนแรงของการอักเสบก็ได้ เนื่องจากขบวนการเกิดการอักเสบจาก maternal autoantibodies นี้ อาจไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะใน conductive tissue อย่างเดียว แต่ยังเกิดขึ้นในส่วน of myocardium และ อวัยวะอื่นๆของทารกได้ด้วย^(62;101;102;155-157) อย่างไรก็ตามการทำให้ปัญหาเรื่อง complete heart block หายไปอย่างสมบูรณ์นั้น ไม่สามารถทำได้โดยการรักษาทารกในครรภ์ด้วยการใช้ dexamethasone หรือ plasmapheresis เท่านั้น^(103-106;158-160) แม้ว่าจะมีการศึกษาบางรายงานพบว่าการใช้ direct intrauterine pacing สามารถทำได้เช่นกันแต่พบว่าได้ผลเพียงแค่มิให้หัวใจเต้นเท่านั้น^(161;162) ซึ่งประสบการณ์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่นใหม่ เคยทำการรักษาทารกในครรภ์ที่มีปัญหา complete heart block เมื่ออายุครรภ์ 26 สัปดาห์ ที่ยังไม่เกิดภาวะบวม น้ำ ซึ่งสาเหตุพบว่าเกิดจากโรคทางภูมิคุ้มกันของมารดา (anti -Ro, anti La, ANA และ anti-dsDNA ของมารดา positive) การรักษาเป็นการให้ยา dexamethasone และ salbutamol ผ่านทางมารดา และให้คลอดเมื่ออายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ซึ่งผลลัพธ์สุดท้ายทารกยังมีชีวิตรอดได้ดี และได้ทำการใส่ pacemaker ในช่วงหลังคลอด

สำหรับแนวคิดในการป้องกันการเกิด complete heart block เช่น การตรวจ fetal echocardiography สัปดาห์ละ 1 ครั้งเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 16 สัปดาห์เพื่อวัดช่วงเวลาของ fetal PR interval **ดังภาพที่ 4-22** และถ้าพบว่า PR interval ยาวนานกว่าปกติจะให้การรักษาโดยให้ยา dexamethasone แก่มารดาเพื่อให้ยาผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์⁽¹⁶³⁾ พบว่าแนวทางดังกล่าวไม่สามารถป้องกันการเกิด complete heart block ของทารกได้ เนื่องจากทารกในครรภ์ส่วนมากจะเกิด complete heart block อย่างทันทีโดยที่ไม่มีความผิดปกติของการมี PR interval ที่ยาวนานกว่าปกติมาก่อน⁽¹⁶⁴⁾ สำหรับกรณีที่ทารกในครรภ์เกิดปัญหา



complete heart block ขึ้นแล้วและได้รับการรักษาผ่านทางมารดาด้วยยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ เช่น dexamethasone นั้น เป็นไปได้ว่าการรักษาดังกล่าวอาจช่วยให้ภาวะ cardiomyopathy ที่เกิดตามมาดีขึ้นได้ และอาจทำให้ผลลัพธ์ในระยะยาวดีขึ้นอีกด้วย⁽¹⁰⁵⁾ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการระมัดระวังในเรื่องของผลข้างเคียงจากยาซึ่งมีผลต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์ได้เช่นกัน

ทารกโตช้าในครรภ์อย่างรุนแรง

การเจริญเติบโตช้าในครรภ์อย่างรุนแรง (severe intrauterine growth restriction : IUGR) อาจเป็นผลจากหลายสาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติที่เกิดจากตัวทารกเอง เช่น genetic หรือ non-aneuploid syndromes, viral infection และส่วนสำคัญคือ placental dysfunction ซึ่งทำให้เลือดจากรกไม่สามารถไหลเวียนไปสู่ตัวทารกได้อย่างปกติ มีความต้านทานในเส้นเลือดสูง ทำให้ส่งผลลัพธ์ให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน (fetal hypoxemia) เนื่องจากทารกได้รับเลือดไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย เกิด metabolic disturbance และ cardiovascular dysfunction ทำให้เกิดอาการหัวใจล้มเหลวจนกลายเป็นภาวะบวมน้ำชนิด low output hydrops fetalis และอาจก่อให้เกิดการเสียชีวิตของทารกในครรภ์ได้ในที่สุด ดังนั้นการประเมินระบบ cardiovascular system ของทารกจึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยและตรวจติดตามความรุนแรงของการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วในทาง

ปฏิบัติจะมีการตรวจสอบสภาพทารกในครรภ์ด้วยการทำ fetal heart rate monitoring หรือ biophysical profile score (BPP) หรือการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น umbilical artery, umbilical vein , ductus venosus หรือ middle cerebral artery หรือแม้แต่การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดมารดา เช่น uterine artery ที่เป็นสิ่งบ่งชี้ถึงการมี spiral artery transformation ที่ผิดปกติและเป็นสาเหตุหนึ่งของ placental dysfunction⁽¹⁶⁵⁾ ในส่วนของ umbilical artery Doppler นั้นจะพบว่ามีความผิดปกติแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของพยาธิสภาพ เช่น ถ้าความผิดปกติของ villous vasculature ในรกมากกว่าร้อยละ 30 ขึ้นไป จะพบว่าการเพิ่มขึ้นของ umbilical artery Doppler index และถ้ามี fetal placental vascular resistance เพิ่มขึ้น เช่น มีการตีบตันของเส้นเลือดในรก (obliterated villous vasculature) สูงถึงร้อยละ 50-70 จะพบลักษณะคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ umbilical artery แบบ absence end-diastolic velocity (AEDV) และ reverse end-diastolic velocity (REDV)⁽¹⁶⁶⁾ ดังภาพที่ 4-9

อย่างไรก็ตามพบว่าก่อนที่จะทารกจะมีลักษณะการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติ เช่น fetal heart rate deceleration หรือมี BPP score ที่ผิดปกติ นั้น มักมีการเปลี่ยนแปลงของระบบ cardiovascular hemodynamic system นำมาก่อน⁽¹⁶⁷⁾ ไม่ว่าจะเป็น การเปลี่ยนแปลงของคลื่นเสียงดอปเพลอร์ในเส้นเลือดต่างๆ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว นอกจากนี้ถ้าทารกมีอาการเจริญเติบโตช้ารุนแรง



ภาพที่ 4-24 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของ Middle cerebral artery ของทารกที่มีปัญหา IUGR ซึ่งพบว่ามีค่า MCA-PSV ที่สูงมากกว่าปกติ (72 cm/s)

และต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะสามารถแสดงอาการของหัวใจล้มเหลวได้ เช่นการเกิด redistribution ของ cardiac output ไปสู่วัยวะที่สำคัญกว่า (brain-sparing effect) เมื่อเกิดภาวะ fetal hypoxemia เนื่องจากการลดลงของค่า fetal arterial pO₂ จะสัมพันธ์กับการลดลงของ middle cerebral artery (MCA) pulsatility index⁽¹⁶⁸⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าความต้านทานของเส้นเลือด MCA ลดลงและมีเลือดไหลผ่านได้มากขึ้น และถ้าภาวะ fetal hypoxemia เกิดมากขึ้น ทำให้มีภาวะ hypercapnia ของทารกในครรภ์ และพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของค่า middle cerebral artery-peak systolic velocity (MCA-PSV) เช่นกัน⁽¹⁶⁹⁾ **ดั่งภาพที่ 4-24** ซึ่งจากหลายการศึกษาพบถึงความสัมพันธ์ของค่า MCA-PSV ที่สูงกว่า 1.5 MOM ของอายุครรภ์นั้นๆกับภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ด้วยเช่นกัน^(169;170)

นอกจากการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดแดงที่สามารถตรวจพบได้จากคลื่นเสียงดอปเพลอร์แล้ว ทารกที่มีปัญหาเจริญเติบโตช้าในครรภ์

อย่างรุนแรงอาจมีคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำที่ผิดปกติเช่นกัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการทำงานของหัวใจมีความผิดปกติร่วมด้วย กล่าวคือ Doppler index ของเส้นเลือดดำ ductus venosus และ inferior vena cava จะผิดปกติ และเมื่ออาการของหัวใจล้มเหลอรุนแรงขึ้น มี central venous pressure เพิ่มขึ้น อาจตรวจพบ umbilical vein pulsation ร่วมด้วยได้ **ดั่งภาพที่ 4-25** ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ Doppler index เหล่านี้เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ placental afterload หรืออาจเกิดจาก cardiac dysfunction ดังนั้นนอกจากตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำแล้ว ควรมีการประเมินการทำงานของหัวใจด้วย เช่นการตรวจ myocardial performance index (Tei index) เนื่องจากการประเมินทั้ง systolic และ diastolic function ของหัวใจห้องล่าง หรือตรวจ E/A ratio เพื่อประเมิน diastolic function ของหัวใจห้องล่าง เป็นต้น นอกจากนี้พบว่าทารกในครรภ์ที่มีความผิดปกติของคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือดดำ ไม่ว่าการทำงานของหัวใจจะปกติหรือไม่ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด fetal acidemia และเพิ่มโอกาส



ภาพที่ 4-25 แสดงคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดดำ ductus venosus ในภาพบนและเส้นเลือดดำ umbilical vein ในภาพล่าง ซึ่งมีลักษณะผิดปกติคือ reverse a wave ใน ductus venosus และลักษณะ pulsation ใน umbilical vein



การตายคลอดได้⁽¹⁷¹⁾ และความผิดปกติของดอปเพลอร์เส้นเลือดดำต่างๆเหล่านี้จะเกิดนำมาก่อนที่ทารกจะมีการลดลงของ fetal activity ที่ส่งผลให้ BPP score ผิดปกติ⁽¹⁷²⁾ ซึ่งถ้าไม่เร่งให้ทารกคลอดในช่วงเวลาดังกล่าวโอกาสของการตายคลอดจะเพิ่มสูงอย่างมาก

จะเห็นได้ว่าการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์มีความสำคัญเพื่อใช้ในการติดตามสุขภาพของทารกในครรภ์ที่มีปัญหาเจริญเติบโตช้า โดยเฉพาะในกรณีที่ทารกยังมีอายุครรภ์น้อยและมีปัญหา early-onset IUGR ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบความผิดปกติของคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดต่างๆได้บ่อย ซึ่งทารกกลุ่มนี้ถ้าให้คลอดทันทีอาจมีปัญหาลำบากจากภาวะ immaturity ได้ จึงใช้การตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดต่างๆเหล่านี้เป็นข้อมูลในการวางแผนเรื่องความถี่ห่างของการตรวจติดตาม และเพื่อกำหนดช่วงเวลาของการคลอดที่เหมาะสม โดยไม่ทำให้ทารกเสี่ยงต่อปัญหาจากการคลอดก่อนกำหนด โดยในขณะเดียวกันไม่ตัดสินใจคลอดช้าเกินไปจนทารกเกิดภาวะตายคลอดขึ้น เป็นต้น ในทางกลับกันถ้าเป็นทารกที่อายุครรภ์ครบกำหนดและเกิดปัญหาเจริญเติบโตช้าในครรภ์ มักไม่พบความผิดปกติของคลื่นเสียงดอปเพลอร์เส้นเลือดแดงและดำมากนัก และข้อมูลโดยการประเมินจากอัตราการเต้นของหัวใจทารกมักมีประโยชน์มากกว่าเพื่อวางแผนการคลอดหรือระยะห่างในการตรวจติดตาม^(173;174)

เนื่องจากทารกในครรภ์ที่มีปัญหาการเจริญเติบโตช้า จะมีการแสดงบางประการที่บ่งชี้ถึงการทำงานของหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย และถ้ารุนแรงมากอาจเกิดเป็นภาวะบวมน้ำดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งจากสิ่งที่มีการศึกษาไว้เกี่ยวกับการประเมินการทำงานของหัวใจทารกในลักษณะของการให้คะแนน เช่น cardiovascular profile (CVP) score ที่เป็นระบบการให้คะแนน โดยทารกปกติคือคะแนนเต็ม 10 และประเมินจากปัจจัยต่างๆ 5 ประการคือ มีภาวะบวมน้ำหรือไม่, venous Doppler เป็นอย่างไร, ขนาดของหัวใจ, cardiac function และ arterial Doppler⁽²⁾ ได้มีการนำ CVP score มาใช้ในทารกที่มีปัญหาเรื่อง IUGR เช่นกัน โดยเฉพาะในรายที่ IUGR รุนแรงจนเกิดภาวะบวมน้ำ ซึ่งพบว่าการใช้ Doppler-derived CVP score นี้ สามารถทำนาย neonatal outcome ของทารกกลุ่มดังกล่าวได้⁽¹⁷⁵⁾ โดยการศึกษาในปี 2008 ก็ได้ผลไปในทางเดียวกัน คือ การประเมิน CVP score ในทารก IUGR นั้นสามารถชี้

ทำนาย adverse neonatal outcome ของทารกได้ โดยพบว่า cardiomegaly, monophasic AV filling pattern หรือ holosystolic tricuspid regurgitation และ atrial pulsation ใน umbilical vein จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับผลลัพธ์ที่ไม่ดีของทารก และยังเป็นปัจจัยอิสระที่ไม่ขึ้นกับอายุครรภ์อีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า CVP score ยังสัมพันธ์กับ biochemical marker ต่างๆของภาวะ cardiac dysfunction เช่นกัน เช่น N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide (NT-proANP)⁽¹⁷⁶⁾ สำหรับแนวทางการรักษาในกรณีที่พบทารกมีภาวะเจริญเติบโตช้าในครรภ์อย่างรุนแรงจนถึงขั้นมีภาวะบวมน้ำแล้วนั้น ไม่สามารถทำได้ถ้าทารกยังคงอยู่ในครรภ์ ดังนั้นแนวทางโดยทั่วไปจึงมักให้คลอดเป็นหลักและดูแลอย่างใกล้ชิดโดยกุมารแพทย์ ซึ่งควรต้องมีการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสถึงความเสี่ยงหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบเพิ่มเติมจากการคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะในกรณีที่ทารกมีความจำเป็นต้องคลอดในอายุครรภ์ที่ค่อนข้างน้อย เป็นต้น

สรุป

ทารกบวมน้ำที่เกิดจากการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ หรือ low output hydrops fetalis นั้น โดยพยาธิสรีรวิทยาแล้วแตกต่างจากทารกบวมน้ำชนิด high output อย่างสิ้นเชิง เนื่องจากในทารกกลุ่มนี้สาเหตุโดยตรงเกิดจากการทำงานของหัวใจที่บกพร่อง ทำให้ไม่สามารถผลิต cardiac output ที่เพียงพอต่อความต้องการของทารกได้ โดยอาจเป็นเพราะมีความพิการแต่กำเนิดในโครงสร้างของหัวใจ ทำให้หัวใจไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติ หรือ อัตราการเต้นของหัวใจเร็วหรือช้าผิดปกติ ทำให้ cardiac output ไม่เพียงพอ นอกจากนี้ในบางกรณีที่ทารกมีปัญหา IUGR อย่างรุนแรงจนทำให้ร่างกายอยู่ในสภาวะขาดออกซิเจน ก็ส่งผลให้หัวใจทำงานไม่ได้อย่างสมบูรณ์เช่นกัน ซึ่งแผนการรักษา รวมถึงพยากรณ์โรคของทารกในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันออกไป ดังนั้นความสำคัญในการวินิจฉัยหรือวางแผนการดูแลสำหรับทารกในครรภ์ในกลุ่ม low output hydrops fetalis นี้ ควรเริ่มตั้งแต่การทราบเทคนิคต่างๆที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจ อีกทั้งสามารถค้นหาความผิดปกติทั้งทางโครงสร้างหรืออัตราการเต้นผิดปกติของหัวใจได้เป็นอย่างดีด้วย

เอกสารอ้างอิง

- 1) Huhta JC, Weil-Chalker S, Pagotto LT. Fetal congestive heart failure. In: Allan L, Hornberger LK, Sharland G, editors. Textbook of Fetal Cardiology. London: Greenwich Medical Media; 2000. p. 565-75.
- 2) Huhta JC. Fetal congestive heart failure. Semin Fetal Neonatal Med 2005 Dec;10(6):542-52.
- 3) 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.
- 4) Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K, Misawa H, Horiguchi Y, Fujino N, et al. Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. J Pediatr 1991 Sep;119(3):441-5.
- 5) DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. Am J Obstet Gynecol 1984 Dec 15;150(8):981-8.
- 6) Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD, Tsai CH. Longitudinal survey of fetal ventricular ejection and shortening fraction throughout pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 Jul;16(1):46-8.
- 7) Koyanagi T, Hara K, Satoh S, Yoshizato T, Nakano H. Relationship between heart rate and rhythm, and cardiac performance assessed in the human fetus in utero. Int J Cardiol 1990 Aug;28(2):163-71.
- 8) Sikkil E, Klumper FJ, Oepkes D, Teunissen AK, Meerman RH, Le CS, et al. Fetal cardiac contractility before and after intrauterine transfusion. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 Nov;26(6):611-7.
- 9) Wladimiroff JW, McGhie JS. M-mode ultrasonic assessment of fetal cardiovascular dynamics. Br J Obstet Gynaecol 1981 Dec;88(12):1241-5.
- 10) Wladimiroff JW, Vosters R, McGhie JS. Normal cardiac ventricular geometry and function during the last trimester of pregnancy and early neonatal period. Br J Obstet Gynaecol 1982 Oct;89(10):839-44.
- 11) Gembruch U, Redel DA, Bald R, Hansmann M. Longitudinal study in 18 cases of fetal supraventricular tachycardia: Doppler echocardiographic findings and pathophysiologic implications. Am Heart J 1993 May;125(5 Pt 1):1290-301.
- 12) Gembruch U, Smrcek JM. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. Ultrasound Obstet Gynecol 1997 Jun;9(6):374-82.
- 13) Smrcek JM, Gembruch U. Longitudinal observations in normally grown fetuses with tricuspid valve regurgitation: report of 22 cases. Prenat Diagn 1999 Mar;19(3):197-204.
- 14) Gembruch U, Knopfle G, Chatterjee M, Bald R, Redel DA, Fodisch HJ, et al. Prenatal diagnosis of atrioventricular canal malformations with up-to-date echocardiographic technology: report of 14 cases. Am Heart J 1991 May;121(5):1489-97.
- 15) Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol 1995 Aug;26(2):135-6.
- 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) Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. Pediatr Int 1999 Dec;41(6):722-7.
- 18) 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.
- 19) Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth-restricted fetus. Semin Perinatol 2008 Jun;32(3):190-3.
- 20) Cruz-Martinez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Aug;38(2):179-84.
- 21) Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, et al. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. Circulation 2004 Nov 9;110(19):3043-8.
- 22) Szwasz A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Bebbington M, Johnson M, et al. Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 Jul;30(1):40-6.
- 23) Szwasz A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Bebbington M, Johnson M, et al. Impact of altered loading conditions on ventricular performance in fetuses with congenital cystic adenomatoid malformation and twin-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 Jul;30(1):40-6.
- 24) 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.



- 25) Luewan S, Tongprasert F, Srisupundit K, Tongsong T. Fetal Myocardial Performance (Tei) Index in Fetal Hemoglobin Bart's Disease. in submission 2012.
- 26) Tulzer G, Gudmundsson S, Sharkey AM, Wood DC, Cohen AW, Huhta JC. Doppler echocardiography of fetal ductus arteriosus constriction versus increased right ventricular output. *J Am Coll Cardiol* 1991 Aug;18(2):532-6.
- 27) Reed KL, Chaffin DG, Anderson CF. Umbilical venous Doppler velocity pulsations and inferior vena cava pressure elevations in fetal lambs. *Obstet Gynecol* 1996 Apr;87(4):617-20.
- 28) Reed KL, Chaffin DG, Anderson CF, Newman AT. Umbilical venous velocity pulsations are related to atrial contraction pressure waveforms in fetal lambs. *Obstet Gynecol* 1997 Jun;89(6):953-6.
- 29) Gerson AG, Wallace DM, Stiller RJ, Paul D, Weiner S, Bolognese RJ. Doppler evaluation of umbilical venous and arterial blood flow in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987 Oct;70(4):622-6.
- 30) Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Apr;7(4):262-7.
- 31) Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul;191(1):277-84.
- 32) Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994 Jul 1;4(4):279-83.
- 33) Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan;164(1 Pt 1):33-7.
- 34) Gembruch U, Krapp M, Baumann P. Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Jun;5(6):394-9.
- 35) Krapp M, Gembruch U, Baumann P. Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced 'cardiomyopathy' in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Jul;10(1):32-40.
- 36) Gembruch U, Krapp M, Germer U, Baumann P. Venous Doppler in the sonographic surveillance of fetuses with supraventricular tachycardia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Jun;84(2):187-92.
- 37) Nkilans TK. Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995 Dec;19(6):483-92.
- 38) McFadden DE, Taylor GP. Cardiac abnormalities and nonimmune hydrops fetalis: a coincidental, not causal, relationship. *Pediatr Pathol* 1989;9(1):11-7.
- 39) 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.
- 40) McElhinney DB, Salvin JW, Colan SD, Thiagarajan R, Crawford EC, Marcus EN, et al. Improving outcomes in fetuses and neonates with congenital displacement (Ebstein's malformation) or dysplasia of the tricuspid valve. *Am J Cardiol* 2005 Aug 15;96(4):582-6.
- 41) Pavlova M, Fouron JC, Drblik SP, van Doesburg NH, Bigras JL, Smallhorn J, et al. Factors affecting the prognosis of Ebstein's anomaly during fetal life. *Am Heart J* 1998 Jun;135(6 Pt 1):1081-5.
- 42) Atkins DL, Clark EB, Marvin WJ, Jr. Foramen ovale/atrial septum area ratio: a marker of transatrial blood flow. *Circulation* 1982 Aug;66(2):281-3.
- 43) Sharland GK, Chita SK, Allan LD. Tricuspid valve dysplasia or displacement in intrauterine life. *J Am Coll Cardiol* 1991 Mar 15;17(4):944-9.
- 44) Lang D, Oberhoffer R, Cook A, Sharland G, Allan L, Fagg N, et al. Pathologic spectrum of malformations of the tricuspid valve in prenatal and neonatal life. *J Am Coll Cardiol* 1991 Apr;17(5):1161-7.
- 45) Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994 May;23(6):1452-8.
- 46) Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Reed KL. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991 Jan;17(1):167-73.
- 47) Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Edwards WD, Hayes D, Warnes CA, Danielson GK. Ebstein's anomaly - review of a multifaceted congenital cardiac condition. *Swiss Med Wkly* 2005 May 14;135(19-20):269-81.
- 48) Koike T, Minakami H, Shiraishi H, Ogawa S, Matsubara S, Honma Y, et al. Digitalization of the mother in treating hydrops fetalis in monochorionic twin with Ebstein's anomaly. Case report. *J Perinat Med* 1997;25(3):295-7.
- 49) Razavi RS, Sharland GK, Simpson JM. Prenatal diagnosis by echocardiogram and outcome of absent pulmonary valve syndrome. *Am J Cardiol* 2003 Feb 15;91(4):429-32.
- 50) Volpe P, Paladini D, Marasini M, Buonadonna AL, Russo MG, Caruso G, et al. Characteristics, associations and outcome of absent pulmonary valve syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Nov;24(6):623-8.

- 51) Galindo A, Gutierrez-Larraya F, Martinez JM, Del RM, Graneras A, Velasco JM, et al. Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Jul;28(1):32-9.
- 52) Berg C, Kremer C, Geipel A, Kohl T, Germer U, Gembruch U. Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Aug;28(2):137-42.
- 53) Kohl T, Sharland G, Allan LD, Gembruch U, Chaoui R, Lopes LM, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000 May 15;85(10):1230-3.
- 54) Williams IA, Kleinman CS. Is hydrops fetalis a manifestation of fetal pulmonary edema caused by impaired lymphatic drainage? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Jan;31(1):96-9.
- 55) Bitar FF, Byrum CJ, Kveselis DA, Lawrence DA, Smith FC. In utero management of hydrops fetalis caused by critical aortic stenosis. *Am J Perinatol* 1997 Aug;14(7):389-91.
- 56) Olson RW, Nishibatake M, Arya S, Gilbert EF. Nonimmunologic hydrops fetalis due to intrauterine closure of fetal foramen ovale. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987;23(1):433-42.
- 57) Gembruch U, Chatterjee M, Bald R, Eldering G, Gocke H, Urban AE, et al. Prenatal diagnosis of aortic atresia by colour Doppler flow mapping. *Prenat Diagn* 1990 Apr;10(4):211-7.
- 58) Bharati S, Patel AG, Varga P, Husain AN. In utero echocardiographic diagnosis of premature closure of the foramen ovale with mitral regurgitation and large left atrium. *Am Heart J* 1991 Aug;122(2):597-600.
- 59) Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation* 2004 Jul 20;110(3):253-8.
- 60) Kohl T, Muller A, Tchatcheva K, Achenbach S, Gembruch U. Fetal transesophageal echocardiography: clinical introduction as a monitoring tool during cardiac intervention in a human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Dec;26(7):780-5.
- 61) Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation* 2004 May 18;109(19):2326-30.
- 62) Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R, Knopfle G. Fetal complete heart block: antenatal diagnosis, significance and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989 Apr;31(1):9-22.
- 63) Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br Heart J* 1988 Dec;60(6):512-5.
- 64) Baschat AA, Gembruch U, Knopfle G, Hansmann M. First-trimester fetal heart block: a marker for cardiac anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Nov;14(5):311-4.
- 65) Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991 May;17(6):1360-6.
- 66) Huhta JC. The fetal ductus arteriosus. In: Copel JA, Reed KL, editors. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New York: Raven Press; 1994. p. 325-31.
- 67) Harada K, Rice MJ, Shiota T, McDonald RW, Reller MD, Sahn DJ. Two-dimensional echocardiographic evaluation of ventricular systolic function in human fetuses with ductal constriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Oct;10(4):247-53.
- 68) Hofstadler G, Tulzer G, Altmann R, Schmitt K, Danford D, Huhta JC. Spontaneous closure of the human fetal ductus arteriosus--A cause of fetal congestive heart failure. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Mar;174(3):879-83.
- 69) Leal SD, Cavalle-Garrido T, Ryan G, Farine D, Heilbut M, Smallhorn JF. Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. *Am J Perinatol* 1997 Apr;14(4):205-10.
- 70) Harlass FE, Duff P, Brady K, Read J. Hydrops fetalis and premature closure of the ductus arteriosus: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989 Jul;44(7):541-3.
- 71) Ishida H, Inamura N, Kawazu Y, Kayatani F. Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis* 2011 Jan;6(1):51-6.
- 72) Redel DA, Hansmann M. Fetal obstruction of the foramen ovale detected by two-dimensional Doppler echocardiography. In: Rijsterbourgh H, editor. *Echocardiography*. The Hague : Martinus Nijhuis Publishers ; 1981. p. 425-9.
- 73) Pesonen E, Haavisto H, Ammala P, Teramo K. Intrauterine hydrops caused by premature closure of the foramen ovale. *Arch Dis Child* 1983 Dec;58(12):1015-6.
- 74) Chobot V, Hornberger LK, Hagen-Ansert S, Sahn DJ. Prenatal detection of restrictive foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 1990 Jan;3(1):15-9.
- 75) Phillipos EZ, Robertson MA, Still DK. Prenatal detection of foramen ovale obstruction without hydrops fetalis. *J Am Soc Echocardiogr* 1990 Nov;3(6):495-8.
- 76) Better DJ, Apfel HD, Zidere V, Allan LD. Pattern of pulmonary venous blood flow in the hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Heart* 1999 Jun;81(6):646-9.



- 77) Buis-Liem TN, Ottenkamp J, Meerman RH, Verwey R. The concurrence of fetal supraventricular tachycardia and obstruction of the foramen ovale. *Prenat Diagn* 1987 Jul;7(6):425-31.
- 78) Schmidt KG, Birk E, Silverman NH, Scagnelli SA. Echocardiographic evaluation of dilated cardiomyopathy in the human fetus. *Am J Cardiol* 1989 Mar 1;63(9):599-605.
- 79) Grebe S, Ichida F, Grabitz R, Bultmann B, Heideman S, von Kaisenberg CS. Reversed pulmonary artery flow in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(1):29-32.
- 80) Hidaka N, Tsukimori K, Hojo S, Nakanami N, Fukushima K, Yamawaki K, et al. Transplacental digitalization for nonimmune hydrops fetalis caused by isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Ultrasound Med* 2007 Apr;26(4):519-24.
- 81) Atkin J, Snow JW, Jr., Zellweger H, Rhead WJ. Fatal infantile cardiac glycogenosis without acid maltase deficiency presenting as congenital hydrops. *Eur J Pediatr* 1984 Jun;142(2):150.
- 82) Steenhout P, Elmer C, Clercx A, Blum D, Gnat D, van ES, et al. Carnitine deficiency with cardiomyopathy presenting as neonatal hydrops: successful response to carnitine therapy. *J Inher Metab Dis* 1990;13(1):69-75.
- 83) Kooper AJ, Janssens PM, de Groot AN, Liebrand-van Sambeek ML, van den Berg CJ, Tan-Sindhunata GB, et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. *Clin Chim Acta* 2006 Sep;371(1-2):176-82.
- 84) Rodriguez MM, Chaves F, Romaguera RL, Ferrer PL, de la Guardia C, Bruce JH. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2002 Jul;5(4):365-74.
- 85) Igarashi H, Momoi MY, Yamagata T, Shiraishi H, Eguchi I. Hypertrophic cardiomyopathy in congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1998 Apr;18(4):366-9.
- 86) Joseph JT, Richards CS, Anthony DC, Upton M, Perez-Atayde AR, Greenstein P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology* 1997 Nov;49(5):1457-60.
- 87) Patel CR, Judge NE, Muise KL, Levine MM. Prenatal myocardial infarction suspected by fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996 Sep;9(5):721-3.
- 88) Benirschke K, Swartz WH, Leopold G, Sahn D. Hydrops due to myocarditis in a fetus. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987 Jan;1(1):131-3.
- 89) Towbin JA, Griffin LD, Martin AB, Nelson S, Siu B, Ayres NA, et al. Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Feb;13(2):144-50.
- 90) Ranucci-Weiss D, Uerpaiojkit B, Bowles N, Towbin JA, Chan L. Intrauterine adenoviral infection associated with fetal non-immune hydrops. *Prenat Diagn* 1998 Feb;18(2):182-5.
- 91) Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988 Mar 5;1(8584):535-6.
- 92) Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1989 Feb;9(2):105-14.
- 93) Van Elsacker-Niele AM, Salimans MM, Weiland HT, Vermey-Keers C, Anderson MJ, Versteeg J. Fetal pathology in human parvovirus B19 infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 Jul;96(7):768-75.
- 94) Katz VL, Chescheir NC, Bethea M. Hydrops fetalis from B19 parvovirus infection. *J Perinatol* 1990 Dec;10(4):366-8.
- 95) Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, Fleming KA. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Jul;99(7):566-74.
- 96) Brandenburg H, Los FJ, Cohen-Overbeek TE. A case of early intrauterine parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1996 Jan;16(1):75-7.
- 97) von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, Hirt SW, Lange M, Stieh J, et al. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn Ther* 2001 Nov;16(6):427-32.
- 98) von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Sep;18(3):280-8.
- 99) Ramirez MM, Mastrobattista JM. Diagnosis and management of human parvovirus B19 infection. *Clin Perinatol* 2005 Sep;32(3):697-704.
- 100) Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996 Feb;75(2):190-4.
- 101) Richards DS, Wagman AJ, Cabaniss ML. Ascites not due to congestive heart failure in a fetus with lupus-induced heart block. *Obstet Gynecol* 1990 Nov;76(5 Pt 2):957-9.
- 102) Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov;173(5):1384-90.
- 103) Breur JM, Visser GH, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Sep;24(4):467-72.

- 104) Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, et al. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Jul;26(1):4-15.
- 105) Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004 Sep 21;110(12):1542-8.
- 106) Maeno Y, Himeno W, Saito A, Hiraishi S, Hirose O, Ikuma M, et al. Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicentre experience. *Heart* 2005 Aug;91(8):1075-9.
- 107) Ziklunig L, Hecher K, Bregenzer T, Baz E, Hackeloer BJ. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Dec;14(6):380-7.
- 108) Wee LY, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002 Jun;7(3):187-202.
- 109) Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994 Jul;72(1):74-9.
- 110) Hecher K, Ville Y, Snijders R, Nicolaides K. Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 May;5(5):318-24.
- 111) Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):1056-62.
- 112) Gratacos E, Van SD, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, et al. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 May;19(5):449-53.
- 113) Calhoun BC, Watson PT, Hegge F. Ultrasound diagnosis of an obstructive cardiac rhabdomyoma with severe hydrops and hypoplastic lungs. A case report. *J Reprod Med* 1991 Apr;36(4):317-9.
- 114) Geipel A, Krapp M, Germer U, Becker R, Gembruch U. Perinatal diagnosis of cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Jan;17(1):17-21.
- 115) Groves AM, Fagg NL, Cook AC, Allan LD. Cardiac tumours in intrauterine life. *Arch Dis Child* 1992 Oct;67(10 Spec No):1189-92.
- 116) Beghetti M, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J* 1997 Dec;134(6):1107-14.
- 117) Holley DG, Martin GR, Brenner JI, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 1995 Aug;26(2):516-20.
- 118) Sgro M, Barozzino T, Toi A, Johnson J, Sermer M, Chitayat D. Prenatal detection of cerebral lesions in a fetus with tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Nov;14(5):356-9.
- 119) Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoide AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 1996;26(1):1-4.
- 120) Platt LD, Geierman CA, Turkel SB, Young G, Keegan KA. Atrial hemangioma and hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Sep 1;141(1):107-9.
- 121) Wedemeyer AL, Breitfeld V. Cardiac neoplasm, tachyarrhythmia, and anasarca in an infant. *Am J Dis Child* 1975 Jun;129(6):738-41.
- 122) Kamil D, Geipel A, Schmitz C, Breuer J, Herberg U, Knopfle G, et al. Fetal pericardial teratoma causing cardiac insufficiency: Prenatal diagnosis and therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Dec;28(7):972-3.
- 123) Rheuban KS, McDaniel NL, Feldman PS, Mayes DC, Rodgers BM. Intrapericardial teratoma causing nonimmune hydrops fetalis and pericardial tamponade: a case report. *Pediatr Cardiol* 1991 Jan;12(1):54-6.
- 124) Perez-Aytes A, Sanchis N, Barbal A, Artes MJ, Domene J, Chirivella M, et al. Non-immunological hydrops fetalis and intrapericardial teratoma: case report and review. *Prenat Diagn* 1995 Sep;15(9):859-63.
- 125) Bruch SW, Adzick NS, Reiss R, Harrison MR. Prenatal therapy for pericardial teratomas. *J Pediatr Surg* 1997 Jul;32(7):1113-5.
- 126) Riskin-Mashiah S, Moise KJ, Jr., Wilkins I, Ayres NA, Fraser CD, Jr. In utero diagnosis of intrapericardial teratoma: a case for in utero open fetal surgery. *Prenat Diagn* 1998 Dec;18(12):1328-30.
- 127) Sklansky M, Greenberg M, Lucas V, Gruslin-Giroux A. Intrapericardial teratoma in a twin fetus: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1997 May;89(5 Pt 2):807-9.
- 128) Benatar A, Vaughan J, Nicolini U, Trotter S, Corrin B, Lincoln C. Prenatal pericardiocentesis: its role in the management of intrapericardial teratoma. *Obstet Gynecol* 1992 May;79(5 (Pt 2)):856-9.
- 129) Czernik C, Stiller B, Hubler M, Hagen A, Henrich W. Hydrops fetalis caused by a large intrapericardial teratoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Dec;28(7):973-6.
- 130) Bader R, Hornberger LK, Nijmeh LJ, Al-Kazaleh F, Ryan G, Toi A, et al. Fetal pericardial teratoma: presentation of two cases and review of literature. *Am J Perinatol* 2006 Jan;23(1):53-8.



- 131) Lopes LM, Cha SC, Scanavacca MI, Tuma-Calil VM, Zugaib M. Fetal idiopathic ventricular tachycardia with nonimmune hydrops: benign course. *Pediatr Cardiol* 1996 May;17(3):192-3.
- 132) Schleich JM, Bernard Du Haut CF, Laurent MC, Almange C. Early prenatal management of a fetal ventricular tachycardia treated in utero by amiodarone with long term follow-up. *Prenat Diagn* 2000 Jun;20(6):449-52.
- 133) Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW, Jr., Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol* 1996 Jun;27(7):1736-40.
- 134) Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM, Santulli TV, Jr., Hobbins JC. Treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J Clin Ultrasound* 1985 May;13(4):265-73.
- 135) Kleinman CS, Copel JA. Electrophysiological principles and fetal antiarrhythmic therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 Jul 1;1(4):286-97.
- 136) Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW, Jr. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992 Apr 15;69(12):1028-32.
- 137) Gest AL, Bair DK, Vander Straten MC. Thoracic duct lymph flow in fetal sheep with increased venous pressure from electrically induced tachycardia. *Biol Neonate* 1993;64(5):325-30.
- 138) Gest AL, Hansen TN, Moise AA, Hartley CJ. Atrial tachycardia causes hydrops in fetal lambs. *Am J Physiol* 1990 Apr;258(4 Pt 2):H1159-H1163.
- 139) Stevens DC, Hilliard JK, Schreiner RL, Hurwitz RA, Murrell R, Mirkin LD, et al. Supraventricular tachycardia with edema, ascites, and hydrops in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Feb 1;142(3):316-22.
- 140) Nimrod C, Davies D, Harder J, Iwanicki S, Kondo C, Takahashi Y, et al. Ultrasound evaluation of tachycardia-induced hydrops in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Sep;157(3):655-9.
- 141) Gest AL, Martin CG, Moise AA, Hansen TN. Reversal of venous flow with atrial tachycardia and hydrops in fetal sheep. *Pediatr Res* 1990 Sep;28(3):223-6.
- 142) Spinale FG, Holzgreffe HH, Mukherjee R, Arthur SR, Child MJ, Powell JR, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995 Feb;268(2 Pt 2):H836-H847.
- 143) Tomita M, Spinale FG, Crawford FA, Zile MR. Changes in left ventricular volume, mass, and function during the development and regression of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. Disparity between recovery of systolic versus diastolic function. *Circulation* 1991 Feb;83(2):635-44.
- 144) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986 Mar 1;57(8):563-70.
- 145) Spinale FG, Tanaka R, Crawford FA, Zile MR. Changes in myocardial blood flow during development of and recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation* 1992 Feb;85(2):717-29.
- 146) Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Kilby MD. Prenatal diagnosis, management and outcome of fetal dysrhythmia: a tertiary fetal medicine centre experience over an eight-year period. *Fetal Diagn Ther* 2011;30(2):122-7.
- 147) Hansmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus-a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 May 1;1(3):162-8.
- 148) van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JI, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994 Nov 1;24(5):1371-5.
- 149) Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998 Jun;79(6):576-81.
- 150) Jaeggi E, Fouron JC, Drblik SP. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment, and outcome. *J Pediatr* 1998 Feb;132(2):335-9.
- 151) Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, Soyeur DJ, Stoutenbeek P, Brenner JI, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 1;35(3):771-7.
- 152) Luewan S, Sittiwangkul R, Srisupundit K, Tongsong T. Perinatal treatment of refractory atrial flutter with hydrops fetalis: a case report. *J Med Assoc Thai* 2011 Jul;94(7):878-81.
- 153) Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R. Intrauterine therapy of fetal tachyarrhythmias: intraperitoneal administration of antiarrhythmic drugs to the fetus in fetal tachyarrhythmias with severe hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1988;16(1):39-44.
- 154) Gembruch U, Manz M, Bald R, Ruddel H, Redel DA, Schlebusch H, et al. Repeated intravascular treatment with amiodarone in a fetus with refractory supraventricular tachycardia and hydrops fetalis. *Am Heart J* 1989 Dec;118(6):1335-8.
- 155) Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995 Dec 15;92(12):3394-6.
- 156) Harris JP, Alexson CG, Manning JA, Thompson HO. Medical therapy for the hydropic fetus with congenital complete atrioventricular block. *Am J Perinatol* 1993 May;10(3):217-9.

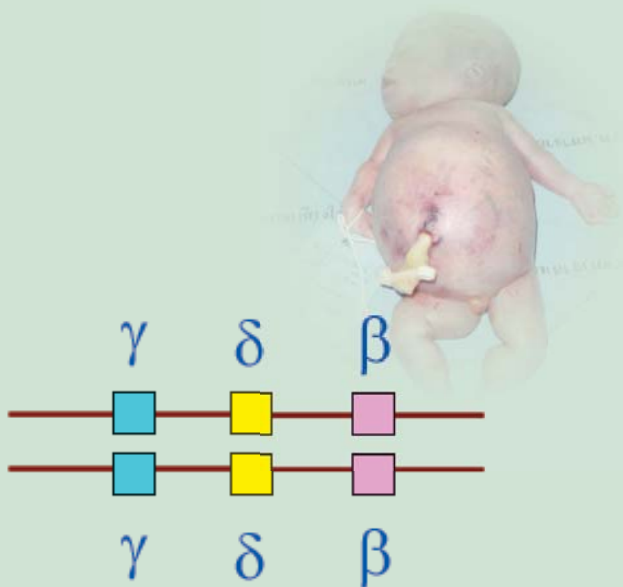
- 157) Anandakumar C, Biswas A, Chew SS, Chia D, Wong YC, Ratnam SS. Direct fetal therapy for hydrops secondary to congenital atrioventricular heart block. *Obstet Gynecol* 1996 May;87(5 Pt 2):835-7.
- 158) Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Apr;18(4):375-80.
- 159) Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov;173(5):1384-90.
- 160) Rosenthal E, Gordon PA, Simpson JM, Sharland GK. Letter regarding article by Jaeggi et al, "transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease". *Circulation* 2005 May 10;111(18):e287-e288.
- 161) Carpenter RJ, Jr., Strasburger JF, Garson A, Jr., Smith RT, Deter RL, Engelhardt HT, Jr. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1986 Dec;8(6):1434-6.
- 162) Walkinshaw SA, Welch CR, McCormack J, Walsh K. In utero pacing for fetal congenital heart block. *Fetal Diagn Ther* 1994 May;9(3):183-5.
- 163) Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 2006 Dec;92(12):1831-7.
- 164) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):485-93.
- 165) Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 Nov;100(11):989-94.
- 166) Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Oct;161(4):1055-60.
- 167) Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Feb;19(2):140-6.
- 168) Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, et al. Assessment of the fetal PO2 changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995;21(7):861-70.
- 169) Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Mar;29(3):310-6.
- 170) Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011 Mar;38(1):83-102, vi.
- 171) Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Jun;7(6):401-10.
- 172) Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Dec;18(6):571-7.
- 173) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.
- 174) Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010 May;38(3):239-46.
- 175) 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.
- 176) Makikallio K, Rasanen J, Makikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Jan;31(1):48-54.



บทที่ 5

ทารกบวมน้ำจากการอุดตัน
การไหลเวียนน้ำเหลืองและเลือดดำ

Hydrops Fetalis due to Lymphatic or
Venous Drainage Obstruction



การระบายท่อน้ำเหลืองผิดปกติ	149
ถุงน้ำที่ต้นคอทารก (Cystic hygroma)	149
ความผิดปกติทางโครโมโซม	151
การอุดตันของระบบการไหลเวียนเลือดดำ	153
Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM)	153
ไส้เลื่อนกระบังลม	155
ความผิดปกติของระบบกระดูก.....	158
สรุป	161
เอกสารอ้างอิง	161



ทารกในครรภ์ที่เกิดภาวะบวมน้ำจากสาเหตุของการระบายเลือดหรือทางเดินน้ำเหลืองในร่างกายผิดปกติ (obstruction of lymphatic or venous system) นั้น แตกต่างจากทารกที่เป็น high output หรือ low output hydrops fetalis พอสมควร เนื่องจากสาเหตุเกิดจากความผิดปกติในการไหลเวียนต่างๆ ซึ่งส่วนมากเป็นจากพัฒนาการที่ผิดปกติหรือเป็นความพิการแต่กำเนิดบางประการ ทำให้ส่งผลเสียต่อระบบควบคุมความสมดุลของ fluid ในร่างกายและ compartment ต่างๆ และเกิดภาวะบวมน้ำในที่สุด ซึ่งแตกต่างจากทารกกลุ่ม high output hydrops fetalis ที่บวมน้ำจากปริมาณเลือดที่มากเกินไป หรือ การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติเหมือนทารกกลุ่ม low output hydrops fetalis

สาเหตุของภาวะบวมน้ำในทารกกลุ่มนี้อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ การระบายท่อน้ำเหลืองผิดปกติ (abnormal of lymphatic drainage) และสาเหตุจากการที่ทารกมีก้อนเนื้องอกบางอย่างที่ขัดขวางการไหลเวียนของเลือดทำให้เกิดการอุดตันของระบบเส้นเลือดดำ (venous system obstruction) ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

การระบายท่อน้ำเหลืองผิดปกติ (Abnormal of lymphatic drainage)

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะทารกบวมน้ำในบทที่ 1 ว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลของ fluid ใน compartment ต่างๆของร่างกาย ซึ่งระบบทางเดินน้ำเหลืองนี้เป็นเส้นทางของ interstitial fluid ในการไหลผ่านเพื่อกลับเข้าสู่เส้นเลือด (vascular space) ดังนั้น lymphatic drainage ที่ปกติจึงมีความสำคัญ เนื่องจากถ้ามีปัญหาเกี่ยวกับระบบการระบายน้ำเหลือง จะทำให้ fluid ของร่างกายคงอยู่ใน interstitial compartment เช่น soft tissue และ

serous cavity ต่างๆ และเกิดภาวะบวมน้ำตามมาในที่สุด ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยๆที่ทำให้ทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติของระบบการระบายท่อน้ำเหลือง ได้แก่ cystic hygroma และ chromosomal abnormalities เป็นต้น

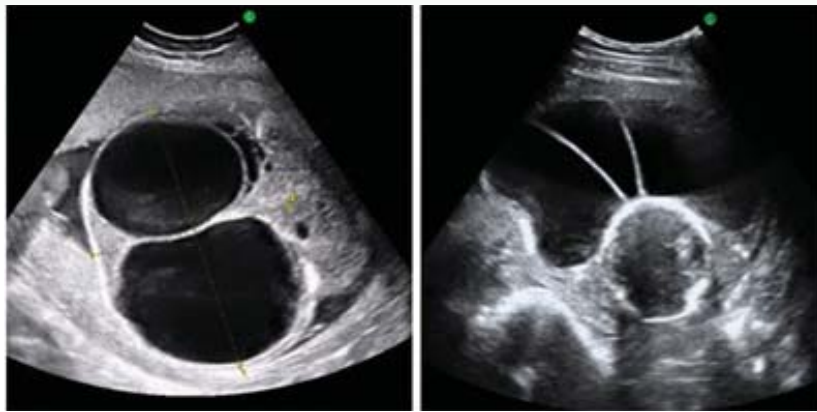
ถุงน้ำที่ต้นคอทารก (Cystic hygroma)

Cystic hygroma เกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดของ lymphatic system ซึ่งพบได้บ่อยในบริเวณลำคอของทารก ซึ่งเรียกว่า cystic hygroma colli หรือ nuchal cystic hygroma โดยพบว่าภาวะนี้เป็นพยาธิสภาพบริเวณลำคอของทารกในครรภ์ที่พบได้บ่อยที่สุดจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในช่วงก่อนคลอด โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 6000 รายของทารกแรกคลอด และพบได้ประมาณ 1 ใน 750 รายของกรณีทารกที่เกิดการแท้ง⁽¹⁾ ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในการพัฒนาระบบ lymphatic fluid ในส่วนของ jugular lymph sacs⁽²⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้ไม่ยากนักด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยขนาดของถุงน้ำที่พบหรือลักษณะพยาธิสภาพภายในแตกต่างกันออกไปได้เล็กน้อย แต่ส่วนมากแล้วจะเป็นลักษณะของ sonolucency area ของเนื้อเยื่อบริเวณท้ายทอยของทารก (occipital region) โดยจะมีลักษณะของ midline septum ซึ่งคือ nuchal ligament แยกระหว่าง cavity 2 ข้างที่สมมาตรกัน และอาจมี internal trabeculae เป็นแบบ septated หรือ nonseptated หรือไม่ก็ได้ นอกจากนั้นตำแหน่งที่พบนอกจากบริเวณด้านหลังของลำคอแล้ว อาจมีการ extension ของก้อนออกไปทางด้านข้าง (lateral) หรือ caudal, cranial และ ด้านหน้า (anterior aspect) ก็ได้⁽³⁻⁵⁾

⁵⁾ **ดั่งภาพที่ 5-1**



ภาพที่ 5-1 แสดงลักษณะลำคอของทารกที่มี *septated cystic hygroma* ขนาดใหญ่

ในบางกรณีอาจพบว่าทารกมีลักษณะของ cystic hygroma ร่วมกับมีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นทั่วทั้งร่างกาย โดยลักษณะของการบวมน้ำที่เกิดจาก cystic hygroma นี้จะแตกต่างจากการบวมน้ำชนิด high output หรือ low output hydrops fetalis กล่าวคือลักษณะเด่นของภาวะบวมน้ำจะไม่ได้อยู่ที่การมีหัวใจโต ตับโต หรือน้ำในช่องท้อง แต่จะเด่นมากที่ลักษณะของผิวหนังที่บวมน้ำมากกว่าปกติ และบวมทั่วตัว (generalized subcutaneous edema) จนบางครั้งคล้ายลักษณะของมนุษย์อวกาศ ที่เรียกว่า astronaut sign นอกจากผิวหนัง

ของทารกที่บวมอย่างเด่นชัดแล้ว ในบางกรณีอาจพบว่าในช่องปอดได้ ดังนั้นถ้าตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วพบทารกในครรภ์มีลักษณะบวมน้ำที่ขนาดหัวใจไม่โต และบวมเด่นที่ชั้นผิวหนังทั่วร่างกาย ควรนึกถึงสาเหตุการบวมน้ำจากกลุ่ม lymphatic obstruction มากที่สุด **ดังภาพที่ 5-2** และถ้าพบว่าบริเวณลำคอของทารกมีลักษณะ cystic mass ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ควรจะนึกถึงว่า สาเหตุของภาวะบวมน้ำเกิดจากการที่ทารกมี cystic hygroma นั้นเอง



ภาพที่ 5-2 แสดงลักษณะทารกบวมน้ำที่เกิดจาก *lymphatic obstruction* โดยจะมีลักษณะเด่นที่การบวมของชั้นผิวหนังทั่วตัว มีน้ำในช่องท้องหรือช่องปอดและอาจพบ cystic hygroma ร่วมด้วย



พยากรณ์โรค

ภาวะ cystic hygroma นั้นเป็นเพียงอาการแสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของพัฒนาการในระบบทางเดินน้ำเหลืองและ jugular lymph sac ซึ่งสาเหตุที่ทำให้การพัฒนาระบบดังกล่าวผิดปกติไปไม่ได้หลายประการ โดยทั่วไปแล้วพบว่าทารกที่มี cystic hygroma จะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของโครโมโซมได้บ่อย ซึ่งจากรายงานการศึกษาที่มีพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 47 ถึงร้อยละ 79^(4,6-8) โดยความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อยคือ 45, XO (Turner's syndrome) และ trisomy ต่างๆ เช่น trisomy 18 เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่มี cystic hygroma อาจมีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจได้ประมาณร้อยละ 30⁽⁴⁾ และพบความผิดปกติของระบบอื่นๆได้เช่นกัน เช่น skeletal, urogenital และ craniofacial anomalies เป็นต้น⁽⁵⁾ ดังนั้นโดยรวมอาจกล่าวได้ว่าทารกที่มีปัญหาเรื่อง cystic hygroma นั้นมักมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เพราะสัมพันธ์กับเรื่องของ aneuploidy รวมถึง adverse fetal outcome ได้บ่อย และจากการศึกษาแม้ว่าจะยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่า septated cystic hygroma มีแนวโน้มที่จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่ม nonseptated cystic hygroma^(6,9) และถ้ามีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นแล้วจะยิ่งบ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดีค่อนข้างชัดเจน และมีรายงานพบว่าขนาดของ cyst เป็นสิ่งที่บอกลถึงพยากรณ์โรคด้วยเช่นกัน โดยทารกที่มี cyst ขนาดใหญ่จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามในบางกรณีพบว่า nuchal cystic hygroma นี้สามารถหายไปเอง และทารกคลอดออกมาโดยไม่มี ความผิดปกติใดๆก็ได้เช่นกัน⁽¹¹⁾ แต่พบว่าเป็นส่วนน้อย เพราะแม้ทารกจะมีโครโมโซมปกติ แต่มีเพียงประมาณร้อยละ 10 เท่านั้นที่คลอดเกิดมีชีพและมีสุขภาพแข็งแรงดี⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ ซึ่งมีถึงร้อยละ 20-40 ของทารกในครรภ์ที่มีปัญหา cystic hygroma จะมีอัตราการยุบหายไป (regression) ของ cystic hygroma ได้มากกว่าทารกกลุ่มที่มีโครโมโซมผิดปกติอีกด้วย⁽⁴⁾

เนื่องจากพยากรณ์โรคของทารกที่มี cystic hygroma มีแนวโน้มที่ไม่ค่อยดีนัก ซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับความพิการแต่กำเนิดอื่นๆที่พบร่วมด้วย และโครโมโซมของทารกกว่ามีความผิดปกติหรือไม่ มีความสำคัญในการช่วยบอกพยากรณ์โรคได้ นอกจากนี้การตรวจพบภาวะบวมน้ำร่วมกับ cystic hygroma ถือว่าเป็นสิ่งที่บอกลพยากรณ์

โรคที่ไม่ดี ซึ่งภาวะบวมน้ำนี้พบได้ประมาณร้อยละ 30 ของทารกที่มี cystic hygroma⁽⁵⁾ ดังนั้นเมื่อตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีปัญหา cystic hygroma ควรต้องมีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างละเอียด เพื่อค้นหาความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะหัวใจ และควรมีการให้คำปรึกษาแนะนำสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเกี่ยวกับการวินิจฉัยก่อนคลอดเพื่อตรวจโครโมโซมของทารกในครรภ์ เพราะพบปัญหาเรื่อง Turner's syndrome และ aneuploidy ได้บ่อย อย่างไรก็ตามหากตรวจพบทารกในครรภ์มี cystic hygroma ร่วมกับภาวะบวมน้ำ ซึ่งส่วนมากมักเป็นลักษณะของ generalized subcutaneous edema (astronaut sign) โดยเฉพาะในกรณีที่ยายุครรภ์น้อยและเป็นช่วง non-viable stage อาจพิจารณาเรื่องทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์ได้เช่นกัน เนื่องจากทารกกลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอย่างมาก และถ้าสตรีตั้งครรภ์ตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ ควรตรวจโครโมโซมทารกในภายหลังที่มีการแท้งออกมาแล้ว โดยอาจเป็นการตรวจเลือดจากสายสะดือ เลือดจากหัวใจทารกโดยตรง หรืออาจใช้ fluid ภายใน cystic hygroma มาตรวจโครโมโซมได้เช่นกัน⁽¹²⁾ เนื่องจากข้อมูลเรื่องโครโมโซมของทารกในครรภ์นี้จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการดูแลสำหรับการตั้งครรภ์ท้องต่อไปในอนาคต

ความผิดปกติทางโครโมโซม (Chromosomal abnormalities)

ทารกในครรภ์ที่มีภาวะบวมน้ำ พบว่าสาเหตุหนึ่งเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมได้เช่นกัน จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าอุบัติการณ์ของโครโมโซมผิดปกติในทารกที่มีภาวะบวมน้ำแปรปรวนตั้งแต่ร้อยละ 7-45 โดยมีอุบัติการณ์สูงสำหรับทารกที่เกิดอาการบวมน้ำตั้งแต่อายุครรภ์ก่อน 24 สัปดาห์⁽¹³⁻²⁰⁾ ซึ่งแท้จริงแล้วพยาธิสภาพของการบวมน้ำในทารกกลุ่มนี้อาจเกิดจากหลายกลไก เช่น เกิดจากการบวมน้ำชนิด low-output hydrops fetalis เนื่องจากมีความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจร่วมด้วย ซึ่งเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ ทำให้ร่างกายไม่สามารถมี cardiac output ที่เพียงพอต่อความต้องการ เช่น ทารกที่มีปัญหา trisomy 18 หรือแม้แต่ trisomy 21 เป็นต้น อย่างไรก็ตามแม้ว่าทารกกลุ่มดังกล่าวจะไม่มี ความผิดปกติ

ปกติทางโครงสร้างของหัวใจ แต่ก็อาจเกิดภาวะบวมน้ำได้ โดยกลไกที่เกิดขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัดนัก แต่ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากการพัฒนาการเกี่ยวกับระบบการระบายน้ำเหลืองไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดมี lymphatic obstruction ซึ่งสอดคล้องกับสิ่งที่ตรวจพบที่ว่า ทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ จะพบว่ามี cystic hygroma และนำไปสู่อาการบวมน้ำ แบบเด่นที่การบวมของชั้นใต้ผิวหนังได้บ่อย เช่น โครโมโซมผิดปกติชนิด 45,X0 ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น นอกจากนี้ ความผิดปกติของโครโมโซมชนิดอื่น ที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะบวมน้ำ ได้แก่ trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 และ triploidy ซึ่งในทารกกลุ่มนี้ถ้าไม่พบว่ามี ความผิดปกติทางโครงสร้างของหัวใจที่อธิบายกลไกการเกิดภาวะบวมน้ำได้แบบ low-output hydrops fetalis หรือไม่พบลักษณะของ cystic hygroma ที่เด่นชัด จะไม่สามารถบอกถึงพยาธิสรีรวิทยาที่อธิบายภาวะบวมน้ำได้ชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบว่าทารกที่เป็น trisomy 21 และมีภาวะบวมน้ำตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เมื่อภายหลังคลอดจะพบว่ามีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการสร้างเม็ดเลือด (myeloproliferative disorder) ซึ่งอาจเป็นพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะบวมน้ำก็เป็นได้⁽²¹⁾

ทารกในครรภ์ที่มีภาวะบวมน้ำร่วมกับมีโครโมโซมผิดปกติ นั้น จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นการตรวจโครโมโซมจึงเป็นสิ่งที่ควรทำในกรณีที่สาเหตุของภาวะบวมน้ำยังไม่ชัดเจน เช่น ไม่ใช่สาเหตุจากโรคอีโมโกลบินบาร์ท หรือ ความผิดปกติทางโครงสร้างของอวัยวะต่างๆ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับโครโมโซมของทารกเป็นสิ่งสำคัญในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรส ถึงแนวทางการรักษา หรือแม้แต่การตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม สำหรับทารกที่มีปัญหาโครโมโซมผิดปกติ นั้น มักมีอาการแสดงหลายอย่างที่สามารถตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูง ตัวอย่างเช่น sonomarker ต่างๆ ในทารกที่มีปัญหา trisomy 21 หรือ Down's syndrome ที่แม้ว่าอาจจะไม่พบความพิการของอวัยวะหลักๆ ให้เห็นก็ตาม เช่น nuchal fold thickening, mild renal pelvis dilation (mild pyelectasis), echogenic intracardiac foci, echogenic bowel, short femur, short humerus, clinodactyly, absence หรือ hypoplasia ของ nasal bone เป็นต้น⁽²²⁻²⁴⁾

ดังภาพที่ 5-3 สำหรับกรณีทารกที่เป็น trisomy 18 มักมีลักษณะที่ผิดปกติค่อนข้างชัดเจน เช่น intrauterine growth restriction, polyhydramnios, clenched



ภาพที่ 5-3 แสดงลักษณะต่างๆจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่เป็น trisomy 21 โดยสองภาพบนจากซ้ายไปขวาคือ Double bubble sign & polyhydramnios จากภาวะ duodenal atresia และภาพขวาคือลักษณะของ nuchal fold ที่หนากว่าปกติ ส่วนภาพในแถวล่างแสดงลักษณะ mild pyelectasis, clinodactyly และ sandal gap เรียงจากซ้ายไปขวาตามลำดับ



hand หรือ ความผิดปกติของหัวใจ ในขณะที่ถ้าเป็น trisomy 13 มักพบเป็นกลุ่มของ midline defect เช่น holoprosencephaly, midline cleft lip, polydactyly เป็นต้น แต่ถ้าเป็น 45,X มักมีอาการแสดงในรูปแบบของ cystic hygroma ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

การอุดตันของระบบการไหลเวียนเลือดดำ (Venous system obstruction)

ความผิดปกติในการไหลเวียนของระบบเส้นเลือดดำ ที่ส่งผลต่อ venous return ของทารก สามารถส่งผลให้ระบบการรักษาความสมดุลของของเหลวในร่างกายทารกเสียไป และนำไปสู่การเกิดภาวะบวมน้ำได้ ซึ่งการที่ venous return ผิดปกติอาจเกิดจากหลายสาเหตุ แต่ส่วนหนึ่งเกิดจากการมีความผิดปกติของโครงสร้างในบริเวณทรวงอกของทารก เช่น มีก้อนเนื้ออก หรือการมีขนาดทรวงอกที่เล็กกว่าปกติ ทำให้มีการกดเบียดหัวใจของทารก มีการเพิ่มขึ้นของ intrathoracic pressure ทำให้ทารกมี central venous pressure ที่เพิ่มขึ้น และมีการอุดตันหรืออุดกั้นการไหลเวียนของระบบเส้นเลือดดำและท่อน้ำเหลือง (obstruction of venous & lymphatic return) ซึ่งสมมติฐานนี้ได้รับการทดสอบในสัตว์ทดลองแล้ว⁽²⁵⁾ โดยความผิดปกติดังกล่าวที่พบได้บ่อย เช่น ก้อนเนื้ออกในช่องอกชนิด cystic adenomatoid malformation (CCAM), ภาวะไส้เลื่อนกระบังลม (congenital diaphragmatic hernia) หรือความผิดปกติที่เกิดจากการมีกระดูกซี่โครงหรือขนาดของทรวงอกโดยรวมที่เล็กกว่าปกติ เช่นความผิดปกติในกลุ่มของ skeletal dysplasia ที่ทารกมีปัญหา lung hypoplasia เป็นต้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากทารกจะมีกลไกการปรับตัวทางธรรมชาติของร่างกาย การเกิดภาวะบวมน้ำจาก venous obstruction นี้ เมื่อตรวจการทำงานของหัวใจอาจพบลักษณะของ hyperdynamic state คล้ายทารกในกลุ่ม high output hydrops fetalis ได้เช่นกัน ซึ่งเป็นหนึ่งในการชดเชยของระบบหัวใจและหลอดเลือดของทารกในการเพิ่มปริมาตร cardiac output ให้เพียงพอต่อความต้องการ แต่ในทางปฏิบัติแล้วการวินิจฉัยภาวะบวมน้ำจากสาเหตุของ venous obstruction นี้ทำได้ไม่ยากนัก เนื่องจากมักตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างของอวัยวะทารกที่ชัดเจน

ที่บ่งชี้ว่าเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะบวมน้ำ ไม่ว่าจะเป็นก้อนเนื้ออกต่างๆในทรวงอก หรือความผิดปกติของระบบกระดูก ดังที่จะได้กล่าวต่อไป

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM)

ก้อนเนื้ออกของเนื้อปอดชนิด Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) : เป็นก้อนเนื้ออกของเนื้อปอดที่เกิดจากการมี bronchopulmonary malformations โดยมีการเจริญมากผิดปกติของ mesenchymal elements และทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญของถุงลม (alveolar growth) ในปอด รวมถึงมีการลดลงของ apoptosis ตามมา ซึ่งอุบัติการณ์ของ CCAM พบได้ประมาณ 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 35,000 ราย⁽²⁶⁻²⁹⁾ และนับเป็นความผิดปกติของปอดทารกที่ตรวจพบได้บ่อยจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อค้นหาความพิการแต่กำเนิดในช่วงกึ่งกลางการตั้งครรภ์ โดยพยาธิสภาพของ CCAM นี้จะทำให้เนื้อปอดของทารกขาดส่วนที่เป็น alveoli ปกติไป และมีการเจริญเติบโตอย่างผิดปกติ เป็นแบบ excessive proliferation ร่วมกับมี cystic dilatation ของ terminal respiratory bronchioles ที่มี epithelial lining แบบต่างๆกัน และถ้าตรวจเนื้อเยื่อของส่วนที่เป็น CCAM นี้ จะพบว่ามีลักษณะของ cyst ที่มี lining เป็น ciliated, cuboidal, หรือ columnar cells โดยไม่พบลักษณะของ cartilage แต่อย่างใด โดย CCAM จะมีส่วนที่ต่อเนื่องไปกับ bronchial tree ที่ปกติ และมีเส้นเลือดมาเลี้ยงที่ปกติเช่นกัน คือเป็นเส้นเลือดจาก pulmonary artery ซึ่งโดยทั่วไปแล้ว classification ของ CCAM มีได้หลายแบบ เช่น CCAM สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะโดยการตรวจจากคลื่นเสียงความถี่สูงคือ ถ้าตรวจพบเป็นลักษณะของ single หรือ multiple cysts ที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 มิลลิเมตร จะถือว่าเป็นชนิด macrocystic CCAM แต่ถ้าพบเป็นลักษณะของ smaller echogenic cysts ที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร จะจัดเป็นชนิด microcystic CCAM⁽³⁰⁾ หรืออาจแบ่งประเภทของ CCAM ออกเป็น 3 types ตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ cyst และ cell type ที่พบได้เด่นจาก histological examination โดย type I ซึ่งนับเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด คือประมาณร้อยละ

65 เป็นชนิดที่มี multiple cyst ขนาดตั้งแต่ 2-10 เซนติเมตร และล้อมรอบด้วย cyst ขนาดเล็กกว่า และเมื่อดูลักษณะของ epithelial lining ใน cyst ที่มีขนาดใหญ่ จะพบเป็น ciliated pseudo-stratified columnar epithelium ในส่วนของ CCAM type II ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้เป็นอันดับสอง คือประมาณร้อยละ 20-35 จะมีลักษณะเป็น cyst ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 2 เซนติเมตร และภายใน lining ด้วย cuboidal และ columnar epithelium และมีเพียง thin fibromuscular wall โดยไม่พบ cartilage หรือ mucogenic cells แต่สำหรับ CCAM type III นี้ พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย โดยมีลักษณะเป็น microcysts ซึ่งเส้นผ่านศูนย์กลางมักไม่เกิน 3-5 มิลลิเมตร และ epithelial lining เป็น simple cuboidal epithelium และมี thin fibromuscular wall โดยไม่มี cartilage หรือ skeletal muscle⁽³¹⁾

การวินิจฉัยภาวะ CCAM สามารถทำได้ไม่ยากนัก สามารถทำได้เกือบร้อยละ 100 จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นกิจวัตรในช่วงอายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์ ซึ่งจะตรวจพบลักษณะของ lung cyst คือพบเป็น hyperechogenic pulmonary mass ที่มี cyst ขนาดต่างๆ กันอยู่ภายใน ซึ่งถ้าเป็นชนิด macrocystic มักจะพบเป็น anechoic area ในส่วนของเนื้อปอดทารก อาจมี 1 cyst หรือมากกว่าก็ได้ แต่ถ้าเป็น CCAM ชนิด microcystic ซึ่งเป็นลักษณะของ cyst ขนาดเล็ก เมื่อตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอาจไม่พบเป็นลักษณะของ cystic lesion แต่จะเห็นภาพเป็นลักษณะคล้ายก้อนที่เป็นเนื้อตัน (solid mass) ดังภาพที่ 5-4

ก้อนเนื้อออก CCAM นี้มักเป็นแค่บริเวณ 1 lobe ของเนื้อปอดเพียงข้างเดียว ซึ่งถ้าเป็นก้อนที่มีขนาดใหญ่อาจทำให้เกิด mediastinal shift ได้ แต่ในบางกรณีอาจพบว่าทารกมีเนื้อออก CCAM ทั้งสองข้างได้เช่นกัน สำหรับการวินิจฉัยควรจะต้องแยกกับ pulmonary sequestration และ diaphragmatic hernia โดยแยกได้จากการดูแนวของ diaphragm และ ตำแหน่งของ stomach รวมถึงลักษณะของ cystic lesion ในทรวงอกว่ามีลักษณะคล้าย bowel loop ที่อาจเห็น peristalsis ร่วมด้วยหรือไม่ในกรณีของ diaphragmatic hernia แต่สำหรับ pulmonary sequestration จะแยกได้จากการตรวจคลื่นเสียงดอปเพลอร์เพื่อดูเส้นเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณก้อน ซึ่งควรเป็นเส้นเลือดของ pulmonary artery ถ้าเป็น CCAM แต่เป็นเส้นเลือดที่มาจาก aorta โดยตรง

พยากรณ์โรคในทารกที่มีปัญหา CCAM ค่อนข้างแปรปรวน เนื่องจากขึ้นกับขนาดของก้อนและการเกิดภาวะบวมน้ำเป็นสำคัญ⁽³²⁻³⁴⁾ เพราะถ้าทารกยังไม่มีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นพยากรณ์โรคโดยทั่วไปจะค่อนข้างดีและมักไม่ต้องการรักษาใดๆ ในช่วงระยะก่อนคลอด เป็นเพียงการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงติดตามเป็นระยะเท่านั้น เพราะจากการศึกษาพบว่าโอกาสรอดชีวิตของทารกในครรภ์ที่เป็น isolated CCAM สูงถึงร้อยละ 97 และประมาณร้อยละ 30 ของทารกจะมีขนาดก้อนที่เล็กลงได้⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตามสำหรับทารกที่เป็น CCAM และมีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นแล้ว จัดว่ามีพยากรณ์โรคที่แย่มากและทารกอาจเสียชีวิตในครรภ์ได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาใดๆ^(32;36) ซึ่งกลไกการเกิดภาวะบวมน้ำ



ภาพที่ 5-4 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่มี CCAM ภาพทางซ้ายเป็น CCAM type II ซึ่งมีลักษณะของ cyst ที่ขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร ส่วนภาพทางขวาเป็น CCAM type III ซึ่งมีลักษณะ microcystic ทำให้เห็นเป็นภาพคล้ายก้อนเนื้อตัน



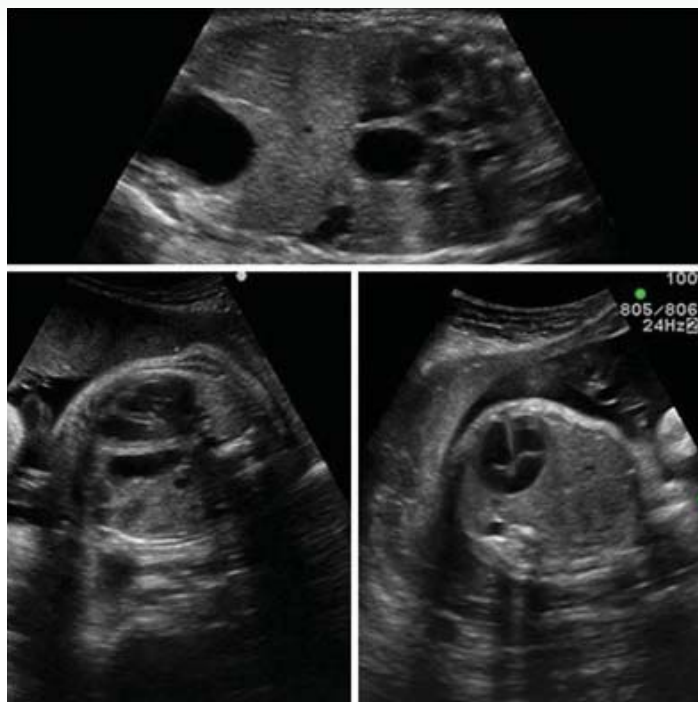
ในทารกที่เป็น CCAM นี้ โดยรวมเกิดจากสาเหตุของการมีการกดเบียดเส้นเลือดดำใหญ่คือ vena cava หรือเกิดจากการมี cardiac compression ทำให้เกิด cardiac insufficiency นอกจากนี้การเกิดปริมาณน้ำคร่ำที่เพิ่มขึ้นในทารกที่เป็น CCAM มักเป็นจากสาเหตุที่ทารกมีปัญหานี้ในด้านการกลืนน้ำคร่ำจากการมี esophageal compression หรือเกิดจากการลดลงของ amniotic fluid resorption หรือมีการเพิ่มขึ้นของ amniotic fluid secretion ก็ได้^(37;38) ดังนั้นจึงมีผู้พยายามทำการรักษาทารกในครรภ์ที่เป็น CCAM ก่อนที่จะเกิดภาวะบวมน้ำ หรืออาจทำการรักษาเมื่อทารกเกิดภาวะบวมน้ำขึ้นแล้ว เนื่องจากถ้าปล่อยทิ้งไว้ทารกจะเสียชีวิตในเวลาต่อมา ไม่ว่าจะเป็นการใส่ thoracoamniotic shunt ใน CCAM ที่มี cystic lesion ขนาดใหญ่ หรือเป็นการทำ thoracocentesis เพื่อเจาะระบายน้ำใน cyst หรือแม้แต่การทำ fetal surgery เพื่อทำ lobectomy ตั้งแต่ในครรภ์^(32;35;37;39;40) อย่างไรก็ตาม การรักษาดังกล่าวยังไม่ได้มีการทำเป็นกิจวัตรและสามารถทำได้ในบางประเทศและบางสถาบันใหญ่ๆเท่านั้น ดังนั้นสำหรับประเทศไทยในทางปฏิบัติ เมื่อพบว่าทารกในครรภ์มีปัญหา CCAM แต่ยังไม่เกิดภาวะบวมน้ำ จะมีการตรวจติดตามด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะๆ เพื่อเฝ้าระวังภาวะบวมน้ำที่อาจเกิดขึ้น แต่ในกรณีที่ตรวจพบว่ามีภาวะบวมน้ำแล้วและอายุครรภ์ยังอยู่ใน non-viable state อาจมีการให้ทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์ได้ถ้าสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสต้องการ เนื่องจากพยากรณ์โรคของทารกกลุ่มนี้จัดว่าไม่ดีเป็นอย่างมากดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

ไส้เลื่อนกระบังลม (Congenital Diaphragmatic Hernia)

ภาวะไส้เลื่อนกระบังลม หรือ congenital diaphragmatic hernia (CDH) เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดของกระบังลมที่เกิดเป็นช่องโหว่หรือ defect ซึ่งพบได้ประมาณ 1 ต่อ 3,000 การคลอด^(41;42) โดยความผิดปกติที่พบแบ่งได้เป็นหลายประเภทขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ defect ซึ่งชนิดที่พบบ่อยจะเกิดที่ตำแหน่ง posterolateral ของกระบังลม หรือเรียกว่า Bochdalek hernia ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 70 และที่พบบรองลงมาคือ anterior Morgagni hernia ประมาณร้อยละ 27 และ central septum transversum hernia ประมาณ

ร้อยละ 3 ตามลำดับ ประมาณร้อยละ 85 ของผู้ป่วยจะความผิดปกติเกิดขึ้นทางด้านซ้าย และประมาณร้อยละ 2 จะพบความผิดปกติเกิดขึ้นทั้งสองข้างของกระบังลม^(41;43;44) ซึ่งปัญหาหลักที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของทารกหลังคลอดคือปอดไม่มีการพัฒนาหรือเจริญได้อย่างเต็มที่ (pulmonary hypoplasia) รวมถึงการเกิด pulmonary hypertension ด้วย อย่างไรก็ตามประมาณร้อยละ 50 ของทารกที่มีภาวะไส้เลื่อนกระบังลมจะเป็นแบบ isolate defect ในขณะที่อีกร้อยละ 50 จะมีความผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นความผิดปกติของหัวใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ หรือระบบกล้ามเนื้อและกระดูก เป็นต้น⁽⁴⁵⁾ และถ้ามีความผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ควรนึกถึงภาวะโครโมโซมผิดปกติหรือกลุ่มอาการ (syndrome) ต่างๆที่อาจเกิดได้เช่นกัน สำหรับสาเหตุของการเกิดไส้เลื่อนกระบังลมนั้นในปัจจุบันยังไม่พบแน่ชัดและเชื่อว่าเป็น multifactorial คือมีหลายปัจจัยที่ส่งผลให้ทารกเกิดความผิดปกติดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมหรือสิ่งแวดล้อม เช่นอาหารหรือ วิตามินต่างๆ ซึ่งแม้ว่าจะมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง รวมถึงการใช้เทคโนโลยีที่ซับซ้อนเช่น custom-designed array genomic hybridization (array CGH) แต่ในปัจจุบันยังไม่สามารถจำแนกหรือยืนยันว่ายีนใดที่เป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกตินี้โดยตรง แต่คาดว่าปัจจัยทางด้านเกี่ยวกับพันธุกรรมน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไส้เลื่อนกระบังลมอย่างแน่นอน ซึ่งต้องการการศึกษายืนยันในอนาคตต่อไป^(46;47)

สำหรับการวินิจฉัยภาวะไส้เลื่อนกระบังลมของทารกในครรภ์สามารถทำได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งจะพบลักษณะความผิดปกติของช่องอกกล่าวคือพบลักษณะของ cystic lesion ที่ลักษณะเป็นลำยาวคล้าย sausage อยู่ภายในบริเวณเนื้อปอด ซึ่งมักเป็นกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กที่เลื่อนขึ้นไปอยู่ในทรวงอกของทารก ซึ่งถ้าพบว่ามี peristalsis เกิดขึ้นที่บริเวณ cystic lesion ดังกล่าว จะช่วยเป็นการยืนยันภาวะนี้เช่นกัน นอกจากนี้ลักษณะอื่นที่บ่งชี้คือ หัวใจมักถูกดันเบียดไปทางด้านตรงข้าม ทำให้ cardiac axis ผิดปกติไปจากเดิม หรือเป็นลักษณะของ mediastinal shift และถ้าตรวจภาพในแนวยาวตามลำตัวของทารก (sagittal view) หรือ coronal view จะพบว่ากระบังลมไม่มีความต่อเนื่องตลอดแนวและอาจบอกตำแหน่งของ defect ที่ diaphragm ได้ ร่วมกับเมื่อตรวจบริเวณช่องท้องของทารก จะไม่พบกระเพาะอาหารที่อยู่ในตำแหน่ง



ภาพที่ 5-5 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่มีปัญหา CDH ภาพบนเป็นภาพด้านข้าง (lateral view) แสดงให้เห็นว่ากระเพาะอาหารอยู่ในทรวงอกระดับเดียวกับหัวใจ ภาพด้านล่างซ้ายแสดงภาพตัดขวางทรวงอกทารกที่มี CDH ทางด้านซ้าย เห็นลักษณะกระเพาะอาหารอยู่ในทรวงอก หัวใจถูกเบียดไปด้านขวา ส่วนภาพล่างด้านขวาแสดงภาพตัดขวางทรวงอกทารกที่มี CDH ทางด้านขวา หัวใจถูกเบียดไปด้านซ้าย และมีส่วนของตับที่ขึ้นมาอยู่ในทรวงอก ซึ่งอาจสังเกตได้ยากถ้าไม่มีความคุ้นเคยกับภาพ

ปกติ อย่างไรก็ตาม ถ้าเป็นไส้เลื่อนกระบังลมที่เกิดขึ้นทางด้านขวา อาจตรวจได้ยาก เนื่องจากไม่มีลักษณะของกระเพาะอาหารที่อยู่ในช่องอก แต่มักพบเป็นตับเลื่อนขึ้นไปแทน ซึ่งในบางครั้งความเข้มของคลื่นเสียงอาจกลืนไปกับเนื้อปอดปกติถ้าไม่คุ้นเคยกับภาพหรือไม่สังเกตให้ดีถ้วน และลักษณะของ cardiac axis จะพบว่าหัวใจโดนเบียดไปทางด้านซ้ายมากกว่าปกติ **ดังภาพที่ 5-5**

การเกิดภาวะบวมน้ำของทารกที่มีปัญหาไส้เลื่อนกระบังลมนี้ เป็นผลสืบเนื่องจากการขัดขวางการไหลเวียนของระบบเส้นเลือดดำหรือรวมทั้งระบบทางเดินน้ำเหลืองในทรวงอกของทารก เช่นเดียวกับความผิดปกติที่เกิดจากมีก้อนเนื้อในช่องอกของทารกดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งแม้ว่าการบวมน้ำนี้จะพบได้ไม่บ่อยมากนัก แต่ถ้าพบว่าทารกที่มีภาวะไส้เลื่อนกระบังลมเกิดอาการบวมน้ำขึ้นถือว่าเป็นสิ่งหนึ่งที่ทำนายได้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดีนัก มีโอกาสที่ทารกจะเสียชีวิตในครรภ์

หรือเสียชีวิตแรกคลอดได้ค่อนข้างสูง ในอดีตนั้น การรักษาทารกในครรภ์ที่มีไส้เลื่อนกระบังลมคือการผ่าตัดซ่อมแซมช่องโหว่ของกระบังลมในช่วงภายหลังคลอด แต่ผลลัพธ์ของการผ่าตัดไม่ดีเสมอไป เนื่องจากทารกมักเสียชีวิตจาก lung hypoplasia และ pulmonary hypertension ดังนั้นในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาทารกในครรภ์ที่เป็นโรคไส้เลื่อนกระบังลมและไม่มีความผิดปกติของโครโมโซมหรือความพิการของอวัยวะอื่นร่วมด้วย ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดซ่อมแซมกระบังลมของทารกตั้งแต่ขณะที่ทารกอยู่ในครรภ์ (open fetal surgery) ซึ่งเป็นหัตถการที่ซับซ้อนและมีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างมาก ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้รักษาด้วยวิธีดังกล่าวแล้ว⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ ในขณะที่วิธีที่น่าจะดีที่สุดในปัจจุบันคือการทำ fetoscopic tracheal occlusion (FETO) โดยทำผ่านกล้องส่องทารกในครรภ์ และใช้บอลลูนอุดบริเวณหลอดลมของทารกในช่วงระยะเวลาหนึ่งแล้วจึงเอาออกด้วยหลักการที่ไม่ให้ lung fluid ออกมาจากปอดได้



เนื่องจากมีผลต่อการวางแผนการรักษา ในกรณีที่ทารกมีปัญหาใส่เสื้ออวัยวะบังลมเพียงอย่างเดียวและตรวจพบตั้งแต่อายุครรภ์น้อยๆ ควรมีการประเมินความรุนแรงเพื่อทำนายพยากรณ์โรคของทารก เช่น ถ้าทารกมีภาวะบวมน้ำเกิดขึ้นร่วมด้วย เป็นสิ่งบ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดีค่อนข้างมาก หรือในกรณีที่มีส่วนของตับอยู่ในทรวงอก หรือวัดค่า LHR แล้วพบว่าอยู่ในกลุ่มของ severe lung hypoplasia ก็จัดว่าเป็นสิ่งบ่งชี้พยากรณ์โรคที่ไม่ดีของทารกเช่นกัน เนื่องจากพบว่าอัตราการรอดชีวิตของทารกมีเพียงร้อยละ 15 เท่านั้น⁽⁵⁷⁾ ซึ่งกรณีนี้อาจพิจารณาให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเกี่ยวกับทางเลือกต่อไปว่าต้องการยุติการตั้งครรภ์หรือต้องการตั้งครรภ์ต่อ ซึ่งในกรณีที่ดำเนินการตั้งครรภ์ต่อ ควรมีการนัดตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค และค้นหาอาการแสดงของภาวะบวมน้ำที่เกิดขึ้นหรือไม่ รวมถึงควรมีการแจ้งกุมารแพทย์รวมถึงกุมารศัลยแพทย์เพื่อวางแผนเกี่ยวกับการคลอดและการผ่าตัดทารกภายหลังคลอดต่อไป

ความผิดปกติของระบบกระดูก (Skeletal dysplasia)

Skeletal dysplasia เป็นความผิดปกติทางโครงสร้างของกระดูกหรือความผิดปกติในการเจริญเติบโตและ modeling ของกระดูกอ่อนของทารกในครรภ์ซึ่งเกิดขึ้นทั่วร่างกาย โดยอาจเกี่ยวข้องกับ collagen, osteoblast & osteoclast activity หรือ factor ต่างๆที่มีผลต่อการพัฒนาและเจริญของกระดูก เป็นต้น ซึ่งอุบัติการณ์ของโรคในกลุ่มนี้พบได้ไม่บ่อยนักจากที่เคยมีรายงานไว้คือประมาณ 21-47 ต่อ 100,000 การคลอด^(58;59) และมีมากมายหลายชนิด เช่นจาก classification ของโรค genetic skeletal dysplasia พบว่ามีทั้งสิ้น 372 conditions และ แบ่งได้เป็น 37 groups โดยใช้ molecular, biochemical และ/หรือ radiologic criteria⁽⁶⁰⁾ แม้ว่าโรคกลุ่มนี้มักเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม แต่พบว่ามีเพียงไม่ถึงร้อยละ 10 ของทารกในครรภ์ที่มีประวัติความเสี่ยงในครอบครัวมาก่อน เพราะส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นเองแบบ sporadic หรือเป็น new mutation เป็นต้น⁽⁶¹⁾ แต่โรคที่พบได้บ่อยๆจากการ

ตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในระยะก่อนคลอด ได้แก่ thanatophoric dysplasia, achondroplasia, achondrogenesis, osteogenesis imperfecta เป็นต้น อย่างไรก็ตามโรค skeletal dysplasia นี้มีอาการแสดงและความรุนแรงแปรปรวนมาก ทำให้มีทารกส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ในช่วงก่อนคลอดหรือวินิจฉัยได้ยากแม้ในช่วงแรกเกิดก็ตาม เพราะทารกอาจแข็งแรงดีและไม่มีความผิดปกติใดๆ นอกจากมีแขนขาที่สั้นกว่าปกติเท่านั้น ในทางกลับกันทารกอาจมีอาการไม่ตึงตั้งแต่แรกคลอดก็ได้ เช่น respiratory distress จนถึงขั้นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งพบว่าประมาณร้อยละ 23 ของทารกที่มีปัญหา skeletal dysplasia จะเสียชีวิตตั้งแต่แรกคลอดและ ร้อยละ 32 จะเสียชีวิตภายใน 1 สัปดาห์หลังเกิด⁽⁶²⁾ อย่างไรก็ตามบางโรคในกลุ่ม skeletal dysplasia จะมีอาการรุนแรงและทำให้ทารกเสียชีวิตในครรภ์หรือเสียชีวิตแรกคลอดได้จากการเกิดภาวะบวมน้ำเนื่องจากปัญหาสำคัญคือการมี thoracic hypoplasia ทำให้มีการขัดขวางระบบการไหลเวียนของหลอดเลือดดำ (obstruction of venous return) นอกจากนี้การเกิด thoracic hypoplasia ยังนำไปสู่ lung hypoplasia ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตภายหลังคลอด และเป็นสิ่งสำคัญต่อพยากรณ์โรคของทารกในกลุ่มนี้อีกด้วย

การวินิจฉัยโรคกลุ่ม skeletal dysplasia ของทารกในครรภ์นั้น ส่วนใหญ่มักวินิจฉัยได้จากการตรวจคัดกรองทั่วไปด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในช่วงอายุครรภ์ 16-24 สัปดาห์ โดยข้อสังเกตแรกมักเริ่มต้นจากการวัด long bone เช่น femur length ได้สั้นกว่าปกติ **ดังภาพที่ 5-7**



ภาพที่ 5-7 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของกระดูกต้นขาทารกที่สั้นมากผิดปกติ



ซึ่งเมื่อพบว่าทารกมีปัญหาแขนขาสั้น ควรมีการวัดความยาวของแต่ละ segment ให้ถี่ถ้วนว่าสั้นในลักษณะใด เช่น rhizomelic คือ สั้นเฉพาะส่วน proximal long bone เช่น humerus, fumer หรือ mesomelic คือสั้นในส่วนของ middle limb segment เช่น radius, ulnar, tibia, fibula หรือการสั้นในส่วน distal long bone จะเรียกว่า acromelic แต่ถ้ากระดูกทั้งส่วนบนและส่วนกลางสั้นทั้งหมด จะเรียกว่า micromelia⁽⁶³⁾

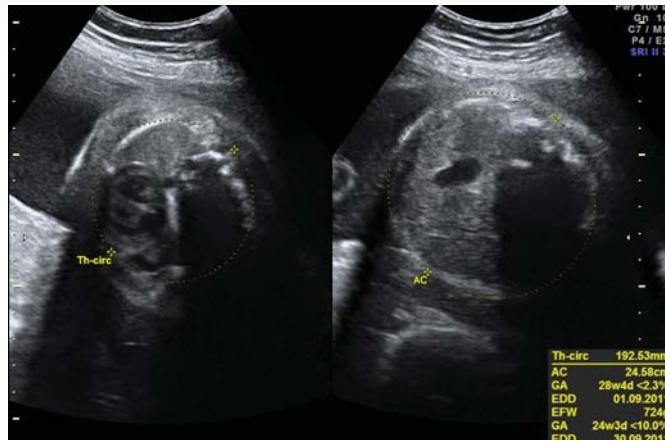
หลังจากทำการจำแนกชนิดของแขนขาสั้นได้แล้ว ควรมีการประเมินความรุนแรงว่ามีความสั้นมากน้อยเพียงใด อยู่ที่เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่เท่าไรของอายุครรภ์นั้นๆ โดยเปรียบเทียบกับความยาวปกติของกระดูกทารกในครรภ์ที่อายุครรภ์ต่างๆที่ได้มีผู้การศึกษาไว้แล้ว⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ หรือมีการวัดเปรียบเทียบความยาวของกระดูก long bone เปรียบเทียบกับกระดูกส่วนอื่นๆของร่างกาย เช่น พบว่าถ้าอัตราส่วนของ femur length / abdominal circumference (FL/AC) มีค่าน้อยกว่า 0.16 จะมีโอกาสเป็น skeletal dysplasia สูง แต่ถ้าค่ามากกว่า 0.16 มักให้ความมั่นใจได้ดีว่าทารกในครรภ์ปกติ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ หรือถ้าตรวจพบว่าความยาวของกระดูก femur สั้นกว่าความยาวของเท้าทารก (femur length / foot length ratio น้อยกว่า 1) จะบ่งชี้ว่าทารกมี long bone ที่สั้นผิดปกติเช่นกัน⁽⁷⁰⁾ และควรประเมินความผิดปกติอื่นๆ เช่น มีกระดูกหักร่วมด้วยหรือไม่ เพราะบ่งชี้ถึงโรคบางอย่าง เช่น osteogenesis imperfecta **ดั่งภาพที่ 5-8**

นอกจากนี้ควรมีการประเมินว่าขนาดทรวงอกเป็นอย่างไร เล็กกว่าปกติหรือไม่ ซึ่งทำได้โดยการวัดขนาดของ thoracic circumference ว่าน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 5 ของอายุครรภ์นั้นๆหรือไม่⁽⁷¹⁻⁷³⁾ หรือการวัด thoracic circumference เทียบกับ abdominal circumference ก็มีรายงานไว้เช่นกัน⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ **ดั่งภาพที่ 5-9** ซึ่งขนาดของทรวงอกทารกนี้เป็นข้อมูลสำคัญประการหนึ่งในการบอกพยากรณ์โรคของทารก เนื่องจากสาเหตุการเสียชีวิตหลังคลอดที่พบได้บ่อยในทารกที่มีปัญหา skeletal dysplasia คือ lung hypoplasia ที่เป็นผลจากโครงสร้างของทรวงอกผิดปกติหรือเล็กกว่าปกติ โดยโรคที่พบบ่อยมักมี severe lung hypoplasia และจัดเป็น lethal anomaly ได้แก่ thanatophoric dysplasia, achondrogenesis, hypophosphatasia เป็นต้น

นอกจากนี้ควรมีการตรวจสอบเรื่องของความเข้มของกระดูก (bone density) เนื่องจากในหลายโรคจะพบว่าทารกมีความเข้มของกระดูกที่น้อยกว่าปกติ เช่น achondrogenesis, hypophosphatasia เป็นต้น นอกจากนี้ควรตรวจลักษณะรูปร่างของกะโหลกศีรษะทารกและลักษณะของกระดูกสันหลังด้วยเช่นกัน เนื่องจากในหลายโรคจะมีลักษณะความผิดปกติที่จำเพาะและเป็นข้อมูลสำคัญในการวินิจฉัย แม้ว่าอาจไม่พบเสมอไปในทารกทุกรายที่เป็นโรค เช่น thanatophoric dysplasia จะมีลักษณะของ cloverleaf skull คือกะโหลกศีรษะมีรูปร่างคล้ายดอกจิก **ดั่งภาพที่ 5-10** หรือ platy-



ภาพที่ 5-8 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของทารกที่มีปัญหา osteogenesis imperfecta (OI) ซึ่งลักษณะที่พบบ่อยคือกระดูกมีการผิดรูปเนื่องจากมีการหัก ดังเช่นภาพซ้าย แสดงลักษณะของกระดูกซี่โครงที่ผิดรูป และภาพขวาแสดงลักษณะกระดูกต้นขาที่งอผิดรูปเช่นกัน

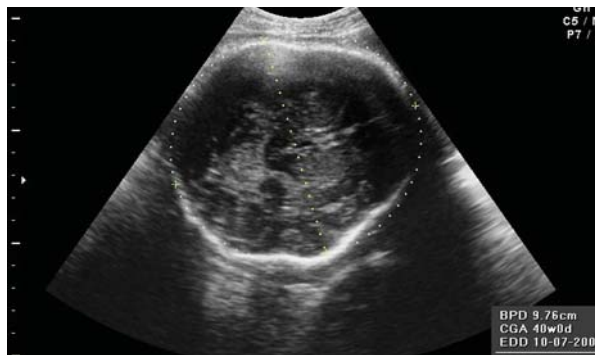


ภาพที่ 5-9 ภาพคลื่นเสียงความถี่สูงแสดงการวัดเส้นรอบวงของทรวงอกทารก (ภาพด้านซ้าย) เทียบกับเส้นรอบวงท้อง (ภาพด้านขวา) ในทารกที่มีปัญหา skeletal dysplasia ซึ่งพบว่าขนาดของเส้นรอบวงทรวงอกเล็กกว่าเส้นรอบท้องค่อนข้างชัดเจน

spondylosis เนื่องจาก anterior body ของ spine จะแบนกว่าปกติ ทำให้ลักษณะของ spine มีรูปร่างคล้ายตัว H แต่ลักษณะดังกล่าวอาจตรวจได้ยากจากคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ 2 มิติทั่วไป อาจต้องใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ 3 มิติ และมักจำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจภาพรังสีหลังคลอด นอกจากนี้อาจตรวจพบลักษณะของกระดูกทารกจะโค้งงอ เรียกว่า bowing of long bone (telephone receiving appearance)

พยากรณ์โรคของทารกในครรภ์ที่มีปัญหาของกลุ่มโรค skeletal dysplasia นั้นค่อนข้างแปรปรวน ขึ้นกับการวินิจฉัย ดังนั้นการวินิจฉัยให้ได้แน่ชัดว่าทารกเป็นโรคใดมีความสำคัญมาก เนื่องจากพยากรณ์โรคต่างกัน จึงมีผลต่อการตัดสินใจในการวางแผนการรักษาหรือการตั้งครรภ์ต่อไป ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความถูกต้องในการวินิจฉัยทารกกลุ่มนี้ว่าเป็นโรคที่จัดเป็น lethal

anomaly หรือไม่ ด้วยข้อมูลที่ได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในระยะก่อนคลอดนั้นมีความแม่นยำค่อนข้างมาก คือสามารถวินิจฉัยภาวะ lethality ของทารกได้ถึงร้อยละ 99 จากทารกที่เป็น lethal skeletal dysplasia ทั้งหมด 114 ราย สามารถวินิจฉัยได้ถูกต้อง 113 ราย⁽⁷⁷⁾ ซึ่งที่ผ่านมาระยะที่พบบ่อยคือ thanatophoric dysplasia ซึ่งอาจพบลักษณะทางคลื่นเสียงความถี่สูงที่จำเพาะทำให้วินิจฉัยภาวะนี้ที่จัดว่าเป็น lethal anomaly ที่สำคัญได้ เช่น cloverleaf skull หรือ bowing of long bone ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวไม่ได้พบเสมอไปในทารกทุกราย ซึ่งบางครั้งแยกได้ยากระหว่าง lethal และ non-lethal skeletal dysplasia เนื่องจากสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของทารกกลุ่มนี้คือ pulmonary hypoplasia ดังนั้นถ้าขนาดทรวงอกทารกที่ประเมินจาก thoracic circumference เล็กมากจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของ pulmonary hypoplasia



ภาพที่ 5-10 แสดงลักษณะคลื่นเสียงความถี่สูงของ clover leaf skull ในทารกที่เป็น thanatophoric dysplasia



เช่นกัน ซึ่งน่าจะเป็นสิ่งหนึ่งที่บ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคไม่ดีนัก หรือการที่พบว่าทารกมีภาวะบวมน้ำร่วมด้วย เป็นสิ่งหนึ่งที่แสดงถึงพยากรณ์โรคที่แย่เช่นเดียวกัน และไม่สามารถแก้ไขหรือทำให้ทารกในครรภ์มีอาการดีขึ้นได้ ดังนั้นในทางปฏิบัติถ้าตรวจพบทารกในครรภ์มีปัญหา skeletal dysplasia และพบว่าเป็นกลุ่ม lethal หรือพบอาการแสดงอื่นที่บ่งชี้ว่าแนวโน้มทารกอาจมีโอกาเสียชีวิตในครรภ์หรือเสียชีวิตแรกคลอดได้สูง ไม่ว่าจะเป็น severe pulmonary hypoplasia หรือ hydrops fetalis โดยเฉพาะกรณีที่อายุครรภ์ยังอยู่ใน non-viable stage จะสามารถให้ทางเลือกของการยุติการตั้งครรภ์สำหรับสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้เช่นกัน

สรุป

การเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์จากสาเหตุของการอุดตันในระบบทางเดินน้ำเหลืองหรือการไหลเวียนของเส้นเลือดดำ มีความแตกต่างกับสาเหตุของ high output หรือ low output hydrops fetalis โดยสิ้นเชิง รวมถึงอาการแสดงของทารกจะแตกต่างกันออกไปด้วยเช่นกัน เนื่องจากทารกในกลุ่มนี้มักมีอาการเด่นที่การบวมของชั้นใต้ผิวหนังของทารกมากกว่าการมีหัวใจโต ซึ่งสาเหตุของภาวะบวมน้ำในกลุ่มนี้ไม่ได้หลายประการ บางสาเหตุสามารถวินิจฉัยได้ยาก แต่บางสาเหตุอาจต้องใช้ประสบการณ์รวมถึงการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างละเอียดถี่ถ้วนจึงจะวินิจฉัยได้ นอกจากนี้พยากรณ์โรคในแต่ละสาเหตุไม่เหมือนกันจึงส่งผลให้แนวทางการรักษาหรือการให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสแตกต่างกันออกไปเช่นกัน ดังนั้นการมีความคุ้นเคยและมีความรู้เกี่ยวกับภาวะบวมน้ำที่เกิดจากสาเหตุในกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญในการดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกในครรภ์มีปัญหาดังกล่าวได้อย่างเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- 1) Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lee CC, Town DD, Lan CC. Cytogenetic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohydramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus sampling and cystic hygroma paracentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 May;75(5):454-8.
- 2) Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1):156-61.
- 3) Descamps P, Jourdain O, Paillet C, Toutain A, Guichet A, Pourcelot D, et al. Etiology, prognosis and management of nuchal cystic hygroma: 25 new cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Jan;71(1):3-10.
- 4) Ganapathy R, Guven M, Sethna F, Vivekananda U, Thilaganathan B. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2004 Dec 15;24(12):965-8.
- 5) Tanriverdi HA, Ertan AK, Hendrik HJ, Remberger K, Schmidt W. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Jan 10;118(1):40-6.
- 6) Tanriverdi HA, Hendrik HJ, Ertan AK, Axt R, Schmidt W. Hygroma colli cysticum: prenatal diagnosis and prognosis. *Am J Perinatol* 2001 Dec;18(8):415-20.
- 7) Shulman LP, Raafat NA, Mace PC, Emerson DS, Felker RE, Simpson JL, et al. Significance of septations in isolated fetal cystic hygroma detected in the first trimester. *Prenat Diagn* 1994 Mar;14(3):223-6.
- 8) Abramowicz JS, Warsof SL, Doyle DL, Smith D, Levy DL. Congenital cystic hygroma of the neck diagnosed prenatally: outcome with normal and abnormal karyotype. *Prenat Diagn* 1989 May;9(5):321-7.
- 9) Bronshtein M, Bar-Hava I, Blumenfeld I, Bejar J, Toder V, Blumenfeld Z. The difference between septated and nonseptated nuchal cystic hygroma in the early second trimester. *Obstet Gynecol* 1993 May;81(5 (Pt 1)):683-7.
- 10) Fujita Y, Satoh S, Nakayama H, Taguchi T, Suita S, Nakano H. In utero evaluation and the long-term prognosis of living infants with cystic hygroma. *Fetal Diagn Ther* 2001 Nov;16(6):402-6.
- 11) Boyd PA, Anthony MY, Manning N, Rodriguez CL, Wellesley DG, Chamberlain P. Antenatal diagnosis of cystic hygroma or nuchal pad--report of 92 cases with follow up of survivors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 Jan;74(1):F38-F42.

- 12) Ville Y, Borghi E, Pons JC, Lelorc'h M. Fetal karyotype from cystic hygroma fluid. *Prenat Diagn* 1992 Feb;12(2):139-43.
- 13) Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992 Feb;79(2):256-9.
- 14) Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, Soothill P, Kyle P. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Aug;80(8):726-30.
- 15) Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001 Jun;10(3):175-81.
- 16) Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Jan;79(1):15-8.
- 17) McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995 Apr;85(4):578-82.
- 18) Landrum BG, Johnson DE, Ferrara B, Boros SJ, Thompson TR. Hydrops fetalis and chromosomal trisomies. *Am J Obstet Gynecol* 1986 May;154(5):1114-5.
- 19) Anandakumar C, Biswas A, Wong YC, Chia D, Annapoorna V, Arulkumaran S, et al. Management of non-immune hydrops: 8 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Sep;8(3):196-200.
- 20) Holzgreve W, Curry CJ, Golbus MS, Callen PW, Filly RA, Smith JC. Investigation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Dec 1;150(7):805-12.
- 21) Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Gembruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 May;17(5):403-9.
- 22) Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002 Oct;21(10):1087-96.
- 23) Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001 Oct;20(10):1053-63.
- 24) Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001 Feb 28;285(8):1044-55.
- 25) Rice HE, Estes JM, Hedrick MH, Bealer JF, Harrison MR, Adzick NS. Congenital cystic adenomatoid malformation: a sheep model of fetal hydrops. *J Pediatr Surg* 1994 May;29(5):692-6.
- 26) Laberge JM, Flageole H, Pugash D, Khalife S, Blair G, Filiatrault D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001 May;16(3):178-86.
- 27) Duncombe GJ, Dickinson JE, Kikiros CS. Prenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Oct;187(4):950-4.
- 28) Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003 Feb;12(1):17-37.
- 29) Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, Stafford PW, Ruchelli ED, Adzick NS. Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1997 Jul;32(7):986-90.
- 30) Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Golbus MS, Anderson RL, Mahony BS, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985 Oct;20(5):483-8.
- 31) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977 Mar;8(2):155-71.
- 32) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):884-9.
- 33) Monni G, Paladini D, Ibba RM, Teodoro A, Zoppi MA, Lamberti A, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Aug;16(2):159-62.
- 34) Gornall AS, Budd JL, Draper ES, Konje JC, Kurinczuk JJ. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn* 2003 Dec 15;23(12):997-1002.
- 35) Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Nov;32(6):769-83.
- 36) Grethel EJ, Wagner AJ, Clifton MS, Cortes RA, Farmer DL, Harrison MR, et al. Fetal intervention for mass lesions and hydrops improves outcome: a 15-year experience. *J Pediatr Surg* 2007 Jan;42(1):117-23.



- 37) Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A* 2006 Jan 15;140(2):151-5.
- 38) Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaides K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004 Apr;39(4):549-56.
- 39) Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, Cohen MS, Howell LJ, Crombleholme TM, et al. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Dec;16(7):620-4.
- 40) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2002 Mar;37(3):331-8.
- 41) Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology* 1992 Dec;46(6):555-65.
- 42) Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000 Aug;35(8):1187-97.
- 43) Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007 May 15;145C(2):158-71.
- 44) van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology* 2009;96(3):137-49.
- 45) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genet Couns* 2008;19(3):331-9.
- 46) Brady PD, Srisupundit K, Devriendt K, Fryns JP, Deprest JA, Vermeesch JR. Recent developments in the genetic factors underlying congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(1):25-39.
- 47) Srisupundit K, Brady PD, Devriendt K, Fryns JP, Cruz-Martinez R, Gratacos E, et al. Targeted array comparative genomic hybridisation (array CGH) identifies genomic imbalances associated with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Prenat Diagn* 2010 Dec;30(12-13):1198-206.
- 48) Cass DL. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American experience. *Semin Perinatol* 2005 Apr;29(2):104-11.
- 49) Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal malformations. *Semin Perinatol* 1999 Dec;23(6):448-61.
- 50) Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, Rosen MA, Chang SW, Harrison MR. Maternal outcome after open fetal surgery. A review of the first 17 human cases. *JAMA* 1991 Feb 13;265(6):737-41.
- 51) Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003 Nov 13;349(20):1916-24.
- 52) Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol* 2005 Apr;29(2):94-103.
- 53) Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Aug;24(2):121-6.
- 54) Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, Ville Y, Hecher K, Nicolaides K, et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn* 2010 Jul;30(7):653-67.
- 55) Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, Valencia CM, Done E, Martinez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Sep;34(3):304-10.
- 56) Deprest J, Jani J, Van SD, Cannie M, Gallot D, Dymarkowski S, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006 Feb;41(2):423-30.
- 57) Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Feb;14(1):8-13.
- 58) Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989 Feb;35(2):88-92.
- 59) Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1996 Jan 2;61(1):49-58.
- 60) Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007 Jan 1;143(1):1-18.
- 61) Sharony R, Browne C, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Sep;169(3):668-75.
- 62) Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. *Prog Clin Biol Res* 1982;104:441-9.

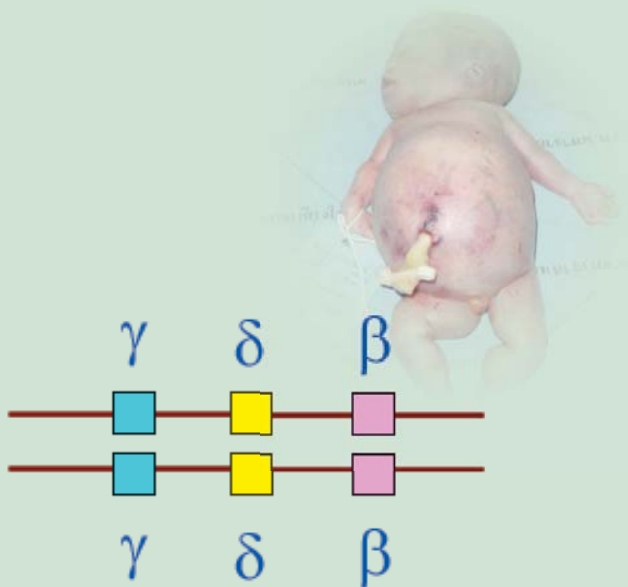
- 63) Hurst JA, Firth HV, Smithson S. Skeletal dysplasias. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Jun;10(3):233-41.
- 64) Hill LM, Guzick D, Thomas ML, Fries JK. Fetal radius length: a critical evaluation of race as a factor in gestational age assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jul;161(1):193-9.
- 65) Jeanty P, Rodesch F, Delbeke D, Dumont JE. Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med* 1984 Feb;3(2):75-9.
- 66) tong song t, wanapirak c, takapijitr a. Ultrasound fetal femur length in normal pregnant Thai women. *Thai J Obstet Gynaecol* 1984;3:79-83.
- 67) Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD. Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Oct;177(4):864-9.
- 68) Ramus RM, Martin LB, Twickler DM. Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov;179(5):1348-52.
- 69) Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003 Mar;22(3):255-8.
- 70) Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics* 2008 Jul;28(4):1061-77.
- 71) Nimrod C, Davies D, Iwanicki S, Harder J, Persaud D, Nicholson S. Ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia. *Obstet Gynecol* 1986 Oct;68(4):495-8.
- 72) Chitkara U, Rosenberg J, Chervenak FA, Berkowitz GS, Levine R, Fagerstrom RM, et al. Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: normal values. *Am J Obstet Gynecol* 1987 May;156(5):1069-74.
- 73) Songster GS, Gray DL, Crane JP. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasonic fetal chest circumference. *Obstet Gynecol* 1989 Feb;73(2):261-6.
- 74) Johnson A, Callan NA, Bhutani VK, Colmorgen GH, Weiner S, Bolognese RJ. Ultrasonic ratio of fetal thoracic to abdominal circumference: an association with fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Sep;157(3):764-9.
- 75) Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Nochimson DJ, Pinette MG, Petrikovsky BM. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Sep;161(3):606-12.
- 76) Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Aug;175(2):477-83.
- 77) Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Aug;34(2):160-70.



บทที่ 6

การให้คำปรึกษาแนะนำในครรภ์ที่มีทารกบวมน้ำ

Counseling the Couples in Cases of Hydrops Fetalis



การให้คำปรึกษาแนะนำ	167
หลักการของการให้คำปรึกษาแนะนำ	167
คุณสมบัติโดยทั่วไปของผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ	167
วิธีการให้คำปรึกษาแนะนำโดยทั่วไป	167
การให้คำปรึกษาแนะนำในเรื่องเกี่ยวกับทารกบวมน้ำ	168
สรุป.....	171



การให้คำปรึกษาแนะนำ

การให้คำปรึกษาแนะนำ (Counseling) คือ การสื่อสารที่เกี่ยวกับการจัดการกับปัญหาซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวในครอบครัวใดครอบครัวหนึ่ง เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยหรือครอบครัวมีความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรค สาเหตุ และแนวทางการรักษา โอกาสการเกิดซ้ำและทางเลือกในการจัดการกับความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำ ให้ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับทางเลือกที่เป็นไปได้และเหมาะสมมากที่สุด รวมทั้งแนะนำเรื่องการปรับตัวของผู้ป่วยและสมาชิกในครอบครัวให้เข้ากับโรคที่เป็น เพื่อลดความวิตกกังวล และสามารถตัดสินใจเลือกทางเลือกที่เหมาะสมได้ โดยคู่สมรสมีข้อมูลเพียงพอที่จะตัดสินใจได้ด้วยตัวเอง

หลักการของการให้คำปรึกษาแนะนำ

โดยทั่วไปหลักการของการให้คำปรึกษาคือผู้รับคำปรึกษามาด้วยความสมัครใจ ผู้ให้คำปรึกษาไม่เลือกปฏิบัติ ให้คำปรึกษาอย่างเท่าเทียม โดยให้ข้อมูลแก่ผู้มารับคำปรึกษาที่เป็นความจริง ไม่ปิดบัง ให้ข้อมูลเต็มที่ในทุกด้านรวมทั้งให้ทางเลือกที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาเกิดความรู้ความเข้าใจอย่างแท้จริงและสามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของการตรวจคัดกรองหรือวิธีการรักษา นอกจากนี้การให้คำปรึกษาต้องเป็นการสื่อสารสองทางและไม่ขึ้นว่าควรตัดสินใจอย่างไร ซึ่งเป็นสิ่งที่ต่างจากการให้คำแนะนำที่เป็นการสื่อสารทางเดียว นอกจากนี้ถือได้ว่าการให้คำปรึกษาแนะนำเป็น “กระบวนการ” ดังนั้นต้องใช้เวลาสำหรับผู้รับคำปรึกษาที่ต้องใช้เวลาในการทำ ความเข้าใจกับข้อมูลที่ค่อนข้างซับซ้อนและอาจก่อให้เกิดความทุกข์ใจ และต้องใช้เวลาในการตัดสินใจ และต้องให้ความสำคัญกับประเด็นทางด้านจิตใจและบริบททางจิตสังคมซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการตัดสินใจของผู้รับคำปรึกษา และเก็บ

รักษาข้อมูลไว้เป็นความลับเพื่อสิทธิความเป็นส่วนตัวของผู้รับคำปรึกษาและครอบครัว กล่าวโดยสรุปแล้วหลักสำคัญที่สุดคือเรื่องของ “Patient Autonomy” ซึ่งหมายถึงการที่ผู้รับคำปรึกษาได้รับข้อมูลอย่างถูกต้องและเพียงพอ จนมีความเข้าใจอย่างถ่องแท้และสามารถตัดสินใจด้วยตนเองได้

คุณสมบัติโดยทั่วไปของผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ

1. มีทักษะในการสร้างสัมพันธภาพกับผู้รับบริการ
2. มีทักษะในการฟัง เพื่อให้ผู้รับบริการแสดงออกง่ายขึ้นและอยากปรึกษา
3. มีทักษะในการสื่อสาร ทั้งวาจา ภาษากาย และใจ
4. มีทักษะในการตั้งคำถาม
5. มีทักษะในการสังเกต ให้กำลังใจ เข้าใจ และไวต่อความรู้สึก
6. มีทักษะในการตีความและสรุปความที่ได้รับจากผู้รับบริการ
7. ซื่อสัตย์ต่อข้อมูลที่ได้รับ รักษาความลับของผู้รับคำปรึกษา
8. ถ้าเป็นการให้คำปรึกษาเรื่องเกี่ยวกับทารกบวมน้ำ ผู้ให้คำปรึกษาควรเป็นบุคลากรทางการแพทย์และมีความรู้เกี่ยวกับเรื่องทารกบวมน้ำในประเด็นต่างๆ เป็นอย่างดีและเพียงพอสำหรับคู่สมรส

วิธีการให้คำปรึกษาแนะนำโดยทั่วไป

1. สถานที่ ต้องมีความเป็นส่วนตัว
2. เวลา ต้องมีเพียงพอและเหมาะสม
3. ควรให้คู่สามีภรรยาอยู่ฟังการให้คำปรึกษาพร้อมกัน
4. ต้องเป็นการให้คำปรึกษาแบบไม่ชี้นำ (non-directive counseling)
5. วิธีการและคำอธิบายที่ใช้ควรเข้าใจง่าย มีความเหมาะสมกับภูมิหลังของผู้รับคำปรึกษา
6. อาจต้องมีการให้คำปรึกษาหลายครั้งจนผู้รับคำปรึกษาเข้าใจ

7. เก็บเป็นความลับข้อมูลของผู้รับคำปรึกษา
8. การให้ข้อมูล ควรให้ข้อมูลแต่น้อยและให้เฉพาะเท่าที่จำเป็นและมีประโยชน์ ใช้คำพูดที่สั้น เข้าใจง่าย ไม่ก่อให้เกิดความหวาดกลัวหรือวิตกกังวล และไม่ตัดสินใจแทนผู้รับคำปรึกษา

การให้คำปรึกษาแนะนำ ในเรื่องเกี่ยวกับทารกบวมน้ำ

ทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis) เป็นความผิดปกติของทารกในครรภ์ที่พบได้บ่อยที่สุดสิ่งหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยทางสูติศาสตร์ โดยอาจตรวจพบได้ตั้งแต่เริ่มมีอาการแสดงไม่มากนัก เช่น หัวใจของทารกมีขนาดโตกว่าปกติ น้ำคร่ำมีปริมาณมากขึ้น หรือมีความผิดปกติของคลื่นเสียงดอปเพลอร์ของเส้นเลือดแดงมีดิล-ซีริบรัล เป็นต้น หรืออาจตรวจพบเมื่อทารกมีภาวะบวมน้ำทั่วตัวอย่างชัดเจนก็ได้ ซึ่งสาเหตุของการเกิดทารกบวมน้ำได้มากมายหลายประการ ดังที่ได้กล่าวไปแล้วในบทต่างๆข้างต้น และในแต่ละสาเหตุมีพยาธิกำเนิดโรคหรือแนวทางการรักษาต่างกันออกไป แม้ว่าการตรวจพบทารกบวมน้ำ โดยเฉพาะกรณีมีอาการแสดงชัดเจนซึ่งทำให้ทราบว่าทารกในครรภ์เผชิญปัญหาดังกล่าวมาเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว จะถือว่าเป็นสิ่งหนึ่งที่บ่งชี้ว่าทารกมีพยาธิกำเนิดโรคแน่ แต่ยังมีทารกบวมน้ำจำนวนหนึ่งที่สาเหตุการเกิดสามารถหายไปเองได้ ถ้าได้รับการรักษาแบบประคับประคองในระยะหนึ่ง เช่น ทารกบวมน้ำที่มีภาวะชืดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 สามารถมีพยาธิกำเนิดโรคที่ดีได้ ถ้าได้รับการเติมเลือดขณะอยู่ในครรภ์จนกว่าการติดเชื้อดังกล่าวจะหายไป หรือแม้แต่น้ำคร่ำจากสาเหตุที่พบบ่อยในต่างประเทศ เช่น Rh isoimmunization ก็สามารถรักษาประคับประคองด้วยการเติมเลือดให้ทารกขณะอยู่ในครรภ์ เป็นต้น ในทางกลับกัน ทารกบวมน้ำจากสาเหตุบางประการ แม้ว่าจะวินิจฉัยได้เร็วตั้งแต่อาการแสดงไม่มากนัก แต่ถ้าเป็นสาเหตุที่ทราบที่อยู่แล้วในปัจจุบันว่าไม่มีทางรักษาในภายหลังได้และพยาธิกำเนิดโรคอย่างมาก ที่สุดแล้วทารกจะไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ ก็สามารถให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มากเกี่ยวกับทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ เพื่อเป็นการลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้น ทั้งทางร่างกายและจิตใจต่อสตรีตั้งครรภ์ให้น้อยที่สุด ดังนั้นจะเห็นได้ว่าสิ่ง

สำคัญที่สุดคือ การวินิจฉัยทารกบวมน้ำให้ได้ตั้งแต่ระยะแรกและหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด เพื่อให้ข้อมูลแก่คู่สมรสเกี่ยวกับพยากรณ์โรคและวางแผนรักษาร่วมกันต่อไป

คุณสมบัติเฉพาะของผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ เกี่ยวกับภาวะทารกบวมน้ำ

1. เป็นบุคลากรทางการแพทย์ และถ้าเป็นแพทย์โดยตรงน่าจะเป็นดีที่สุด เนื่องจากต้องมีการให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับพยากรณ์โรค และแนวทางการรักษาด้วย
2. มีความรู้เกี่ยวกับภาวะทารกบวมน้ำในประเด็นต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุการเกิด วิธีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย พยากรณ์โรค แนวทางการรักษาทั้งขณะทารกอยู่ในครรภ์และการรักษาภายหลังคลอด วิธีป้องกันไม่ให้เกิดซ้ำหรือคำแนะนำสำหรับการตั้งครรภ์ในครั้งหน้า เป็นต้น
3. มีความรู้และข้อมูลที่เพียงพอสำหรับการให้บริการคำปรึกษาแนะนำแก่คู่สมรส และในบางครั้งอาจต้องใช้สื่อการสอนเพื่อประกอบการอธิบาย โดยเฉพาะในกรณีที่คู่สมรสไม่มีพื้นฐานความรู้มาก่อนเลย เช่น ถ้าเป็นทารกบวมน้ำจากสาเหตุของโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ซึ่งเป็นโรคธาลัสซีเมียรุนแรงที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม อาจต้องมีภาพผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดร้ายแรงประกอบการอธิบาย หรือมีแผนผังแสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และแสดงความแตกต่างของยีนในผู้ที่เป็นพาหะและผู้ที่เป็นโรค **ดังภาพที่ 6-1 และ 6-2**

ขั้นตอนและข้อมูลในการให้คำปรึกษาแนะนำ เกี่ยวกับทารกบวมน้ำ

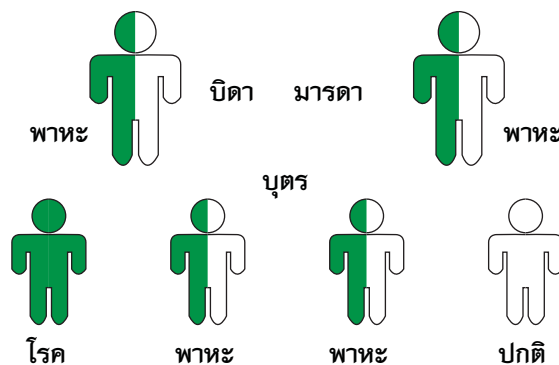
หลักการและขั้นตอนของการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการตรวจพบทารกในครรภ์มีภาวะบวมน้ำนั้น แท้จริงแล้วอาจไม่มีความจำเป็นต้องให้ข้อมูลทั้งหมด เนื่องจากการได้รับข้อมูลมากเกินไปโดยเฉพาะส่วนที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับผู้รับคำปรึกษาโดยตรง อาจก่อให้เกิดความสับสนและไม่เข้าใจได้ ดังนั้นผู้ให้คำปรึกษาควรให้เฉพาะข้อมูลที่สำคัญและมีความจำเป็นต่อการตัดสินใจเท่านั้น โดยอาจแบ่งขั้นตอนหรือประเด็นต่างๆของการให้คำปรึกษาออกได้คร่าว ๆ ดังนี้





ภาพที่ 6-1 แสดงลักษณะทารก(เสียชีวิต)ที่เป็นโรคทาลัสซีเมียชนิดอัลฟา-1 (โรคฮีโมโกลบินบาร์ท) (ภาพดังกล่าวได้รับการอนุญาตแล้วจากสตรีตั้งครรภ์ให้เผยแพร่ได้)

บิดาและมารดาเป็นพาหะ



ภาพที่ 6-2 แสดงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคทาลัสซีเมีย โดยสีขาวแสดงถึงยีนปกติ และสีเขียวแสดงถึงยีนผิดปกติ (ที่มา : ดัดแปลงจากภาพประกอบในสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็ก (สมุดฝากครรภ์) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) กระทรวงสาธารณสุข)

1. การวินิจฉัยโรค : ชี้แจงให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสทราบว่าขณะนี้ตรวจพบความผิดปกติของทารกในครรภ์อย่างไรบ้าง และคิดว่าสาเหตุอาจเกิดจากสิ่งใด ซึ่งในกรณีที่สาเหตุการเกิดภาวะบวมน้ำบอกได้ชัดเจน เช่น เป็นความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจ อาจบอกได้โดยตรงว่าสิ่งนี้เป็นสาเหตุของทารกบวมน้ำ แต่ในบางกรณีที่ต้องการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เช่น ทารกบวมน้ำจากภาวะซีด หรือสงสัยว่าอาจเกิดจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท หรือการติดเชื้อต่างๆในครรภ์ อาจยังไม่สามารถให้ข้อมูลเรื่องการ

วินิจฉัยที่ชัดเจนได้ในขณะนี้ และมีความจำเป็นที่จะต้องชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอนในการตรวจเพิ่มเติม เช่น การเจาะเลือดสายสะดือ ร่วมด้วย และอาจมีการใช้ภาพประกอบการอธิบาย เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์เข้าใจถึงกระบวนการเจาะเลือดสายสะดือ และไม่มีความหวาดกลัวหรือวิตกกังวลจนเกินไป

2. การให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค การดำเนินโรค วิธีการรักษา และแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในกรณีที่เกิดจากสาเหตุของโรคทางพันธุกรรม เช่น โรคฮีโมโกลบินบาร์ท

3. เมื่อทราบสาเหตุของการเกิดทารกบวมน้ำแล้ว ควรให้ข้อมูลเกี่ยวกับพยากรณ์โรค แนวทางการรักษา ทั้งขณะอยู่ในครรภ์ และการรักษาภายหลังคลอด หรือแนวทางการป้องกันไม่ให้เกิดซ้ำในการตั้งครรภ์ ครั้งหน้า เช่น ในกรณีที่ทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท ควรเน้นประเด็นที่ความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมียรุนแรงในลูกยังคงอยู่ทุกครั้งที่ตั้งครรภ์ (ยกเว้นเปลี่ยนคู่สมรส) ซึ่งแม้ว่าการตรวจคัดกรองหาพาหะไม่มีความจำเป็นต้องทำซ้ำ แต่การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีความจำเป็นต้องทำทุกครั้งของการตั้งครรภ์ หรือโรคที่มีโอกาสเกิดซ้ำได้ เช่น Rh isoimmunization
4. ในกรณีที่การตั้งครรภ์ต้องสิ้นสุดลง เช่น คู่สมรสตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ หรือทารกในครรภ์มีความผิดปกติมากจนไม่สามารถเลี้ยงรอดได้ ควรให้การประคับประคองทางด้านจิตใจเป็นพิเศษ เพื่อป้องกันไม่ให้คู่สมรสรู้สึกซึมเศร้ามากเกินไปหรือรู้สึกว่าเป็นความผิดของตนเองไปตลอดชีวิต ซึ่งในกรณีนี้เมื่อเริ่มให้การปรึกษาและแจ้งผล ควรหาสถานที่ที่ค่อนข้างมีความเป็นส่วนตัว แจ้งผลทั้งสตรีตั้งครรภ์ และคู่สมรสพร้อมกัน และเมื่อประเมินว่าทั้งสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสมีความพร้อมแล้ว จึงให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจไปตามข้อเท็จจริง จากนั้นจึงเว้นระยะซักครู่เพื่อให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสได้ตั้งสติ หรือในบางกรณีอาจพบว่าผู้รับคำปรึกษาร้องไห้หรือมีความโศกเศร้าเสียใจค่อนข้างมาก ผู้ให้คำปรึกษาอาจทิ้งช่วงเวลาสักพักหรืออาจให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสอยู่กันตามลำพังซักระยะ จนกว่าจะพร้อมสำหรับการรับฟังข้อมูลและทางเลือกในการตัดสินใจต่อไป โดยในทางปฏิบัติคำถามที่จะตามมาเสมอคือสาเหตุที่เกิดเป็นความผิดของพ่อหรือแม่ใช่หรือไม่ เนื่องจากผู้รับคำปรึกษาจำนวนมากจะโทษตัวเอง ซึ่งผู้ให้คำปรึกษาต้องพยายามไม่ให้สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสรู้สึกผิดเช่นนี้ ซึ่งในกรณีนี้ผู้ให้คำปรึกษาต้องให้ข้อมูลและคำยืนยันแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสไปว่าไม่ใช่ความผิดของฝ่ายใดทั้งสิ้น แต่เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติ และไม่มีผู้ใดสามารถป้องกันได้
5. อาจอธิบายเกี่ยวกับกระบวนการของการยุติการตั้งครรภ์ ว่าทำอะไร เช่น สามารถทำได้โดยการให้ยากระตุ้นให้ปากมดลูกเปิดและมีการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกทำให้ทารกคลอดออกมา โดยขบวนการแล้วถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ หลังคลอดแล้วจะให้พักในโรงพยาบาลประมาณ 1 วัน แล้วจึงสามารถกลับบ้านได้ ซึ่งในบางกรณีถ้าทราบผลการวินิจฉัยก่อนคลอดค่อนข้างเร็วตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ยังไม่เกิน 12 สัปดาห์ การยุติการตั้งครรภ์สามารถทำได้ง่ายยิ่งขึ้น เช่น ใช้วิธีการขูดมดลูก หรือ ใช้อาเป็นแบบผู้ป่วยนอก โดยอาจไม่ต้องนอนโรงพยาบาลได้

ปัญหาที่พบได้บ่อยในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

ปัญหาที่พบได้ทั่วไปในปัจจุบันมักคล้ายๆกันไม่ว่าในโรงพยาบาลหรือสถานพยาบาลแห่งใด ได้แก่

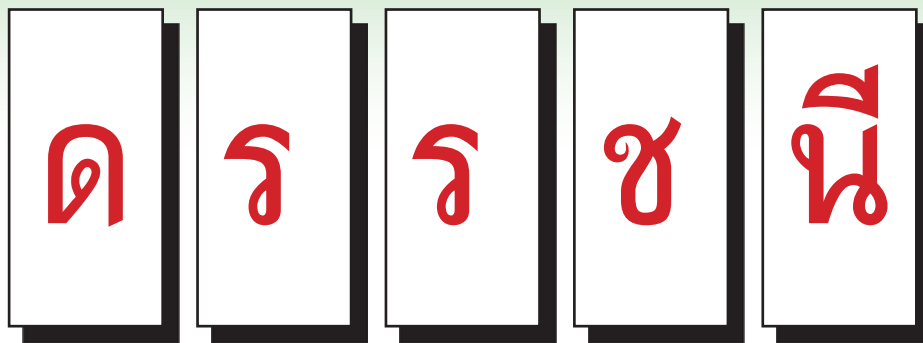
1. มีเวลาน้อยเกินไป : เนื่องจากถ้าต้องการให้ผู้รับคำปรึกษาเข้าใจอย่างถ่องแท้จริงๆ เป็นเรื่องที่ต้องใช้เวลาในการอธิบาย โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้รับคำปรึกษาไม่มีพื้นฐานความรู้ในเรื่องมาก่อนเลย
2. ผู้ให้คำปรึกษาไม่รู้จริง ส่งผลให้ไม่สามารถถ่ายทอดหรืออธิบายเป็นคำพูดที่เข้าใจง่ายเพื่อให้ผู้รับคำปรึกษาเข้าใจได้ หรือบางครั้งผู้ให้คำปรึกษามีความรู้ แต่ขาดทักษะในการถ่ายทอดความรู้ ทำให้ผู้รับคำปรึกษาไม่เข้าใจเช่นกัน
3. ระบบการบริหารจัดการโดยรวมไม่ดีพอ เช่น ในกรณีทารกบวมน้ำจากโรคฮีโมโกลบินบาร์ท อาจมีสตรีตั้งครรภ์บางส่วนที่ไม่ได้รับการให้คำปรึกษาแนะนำตั้งแต่ก่อนการเจาะเลือดหาพาหะ ทำให้เมื่อผลการตรวจออกมา เป็นเรื่องยุ่งยากในการทำให้สตรีตั้งครรภ์เข้าใจถึงความสำคัญและผลการตรวจดังกล่าว
4. ไม่มีระบบเครือข่ายการส่งต่อที่ดีพอ ทำให้ไม่สามารถให้ข้อมูลแก่ผู้รับคำปรึกษาได้อย่างเต็มที่ ในกรณีที่สถานพยาบาลดังกล่าวไม่สามารถตรวจต่อเพิ่มเติมได้ หรือแม้แต่การส่งต่อข้อมูลภายในโรงพยาบาลเดียวกันก็ตาม อาจก่อให้เกิดปัญหาทางการสื่อสารได้ ถ้าระบบการเชื่อมโยงระหว่างหน่วยงานไม่ดีพอ เป็นต้น



สรุป

การให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสในกรณีที่ตรวจพบว่าทารกในครรภ์เกิดภาวะบวมน้ำเป็นทักษะประการหนึ่งที่ต้องให้ความสำคัญ โดยผู้ให้คำปรึกษาต้องแม่นยำและมีความรู้ในเรื่องของทางวินิจฉัยสาเหตุที่แท้จริง เนื่องจากการเกิดภาวะบวมน้ำของทารกในครรภ์มีหลายสาเหตุ ดังนั้นพยากรณ์โรคจึงมีความแตกต่างกันและมีได้ตั้งแต่สามารถรักษาให้ทารกหายขาดได้ จนถึงยังไม่มีวิธีการรักษาใดๆ และการยุติการตั้งครรภ์อาจเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด ดังนั้นการให้คำปรึกษาในเรื่องเหล่านี้จึงไม่มีแบบแผนตายตัว แต่ควรปรับเปลี่ยนไปตามสถานการณ์และสาเหตุของการเกิดโรค อย่างไรก็ตามหลักการสำคัญยังคงเหมือนกับการให้คำปรึกษาแนะนำโดยทั่วไปคือเน้นเรื่อง patient autonomy เป็นสำคัญ ซึ่งหมายถึงควรให้ข้อมูลจนสตรีตั้งครรภ์และคู่สมรสเข้าใจและมีความสามารถในการตัดสินใจเลือกแผนการรักษาได้ นอกจากนี้ในกรณีที่สาเหตุของทารกบวมน้ำเป็นความผิดปกติที่ทารกไม่สามารถมีชีวิตรอดได้ และต้องจบลงด้วยการยุติการตั้งครรภ์ ควรเน้นเรื่องการประคับประคองทางจิตใจเป็นพิเศษ รวมไปถึงแนะนำเกี่ยวกับอัตราการเกิดซ้ำหรือแนวทางการป้องกันหรือวินิจฉัยให้ได้ตั้งแต่ระยะแรกในกรณีของการตั้งครรภ์ในครั้งหน้าอีกด้วย





A

absent end diastolic velocity 114
 alloimmune hemolytic anemia 75
 amniocentesis 18, 61
 aneurysm of the vein of Galen 97
 anti-D immunoglobulin 77
 aortic atresia 125
 aortic stenosis 125
 aortic valve 111
 arterial Doppler 114
 umbilical artery 114
 arteriovenous malformation 97
 astronaut sign 151
 atrial flutter 133
 atrial septum defect 126

B

bilirubin 78
 brain-sparing effect 138

C

capillary permeability 8
 cardiac arrhythmia 131
 cardiac failure
 high-output 7
 low-output 7
 cardiac output 114
 cardiac tumor 130
 cardiomegaly 32, 119
 cardiomyopathy 128

cardio-thoracic ratio 33, 34, 45
 cardiovascular profile score 118
 chorioangioma 97
 chorionic villous sampling 19, 60
 chromosomal abnormality 151
 colloid oncotic plasma pressure 8
 congenital cystic adenomatoid
 malformation 153
 congenital diaphragmatic hernia
 155
 contraction time
 isovolumetric 112
 cordocentesis 18, 59
 counseling 167
 counselling 66
 cystic hygroma 149
 cytomegalovirus 83

D

diastolic ventricular function 109
 Doppler ultrasonography 47
 ductus arteriosus 114
 closure 127
 constriction 127
 ductus venosus 45, 52

E

Ebstein's anomaly 121
 erythrocyte osmotic fragility test
 56

F

fetal ascites 36
 fetal blood sampling 18, 59
 fetal cardiac function 107
 fetal gene therapy 66
 fetal liver length 39
 fetal splenic circumference 41
 fluorescent in situ hybridization 21
 foramen ovale
 closure 128
 primary restriction 128

G

gene therapy 66

H

haemoglobin Bart's disease 29, 30
 cause 30
 incidence 30
 intrauterine treatment 63
 nuchal translucency 43
 prevention 56
 prognosis 63
 screening 56
 screening test 56
 sonomarkers 31, 32
 heart block 135
 complete 135
 hemoglobin H disease 68
 hemoglobin typing 18

hemolysis 78
 hepatomegaly 38
 high-output hydrops fetalis 11
 hydrops fetalis
 cause 10
 definition 3
 diagnosis 3
 high-output 11
 immune 10
 incidence 4
 investigation 15
 low-output 11
 non-immune 10
 Rh isoimmunization 75
 syphilis 85
 toxoplasmosis 87
 twin to twin transfusion syndrome 88
 hypoplastic left heart syndrome 125

I

infection
 intrauterine 81
 intrauterine fetal blood transfusion 80
 intrauterine growth restriction 137
 severe 137
 intrauterine infection 81
 intrauterine transfusion 96
 isoimmunization 75

L

laser coagulation 92
 Liley grap 78
 liver length 38
 low-output heart failure 11
 lymphatic drainage
 abnormal 149
 lymphatic obstruction 12

M

mean corpuscular hemoglobin 57
 mean corpuscular volume 57
 middle cerebral artery 47, 79
 peak systolic velocity 48, 79
 measurement 48
 mirror syndrome 96

mitral valve regurgitation 109
 myocardial performance index 112

N

nuchal translucency 43

O

oligohydramnios 37, 46

P

parvovirus B19 81
 peak systolic velocity 48
 pericardial effusion 36
 placental thickness 35
 placentomegaly 35, 46
 pleural effusion 37
 pluripotent stem cell 64
 polyhydramnios 37, 46
 preload index 52
 prenatal diagnosis 58
 prospective screening 56
 pseudoascites 36
 pulmonic atresia 123
 pulmonic stenosis 123
 pulmonic valve 111
 pulsatility index 52

Q

Quintero staging system 89

R

relaxation time
 isovolumetric 112
 retrospective screening 56
 reverse end diastolic velocity 114
 reverse TTTS 93
 Rhesus blood group 75
 Rh isoimmunization 75
 management 76
 pathogenesis 75
 prenatal diagnosis 76

S

sacroccygeal teratoma 93
 semilunar valve 123
 incompetence 123
 skeletal dysplasia 158

splenic artery 50
 peak systolic velocity 50
 splenomegaly 40
 stem cell transplantation 64
 subcutaneous edema 45
 SVT 133
 syphilis 85
 systolic phase 107

T

tachyarrhythmia 131
 pathophysiology 131
 Tei index 112
 thalassemia
 diagnostic test 57
 totipotent stem cell 64
 toxoplasmosis 87
 classic triad 87
 tricuspid valve dysplasia 121
 tricuspid valve regurgitation 109
 twin anemia polycythemia sequence 93
 twin to twin transfusion syndrome 88
 diagnostic criteria 89
 laser coagulation 92
 staging 89

U

umbilical cord edema 45
 unipotent stem cell 65

V

vascular steal 95
 venous Doppler 51, 115
 a wave 52
 ductus venosus 116
 D wave 52
 inferior vena cava 53, 117
 preload index 52
 S wave 52
 umbilical vein 115
 venous system obstruction 153
 ventricular septal defect 126
 ventricular shortening fraction 54, 107
 ventricular systole 111

