

การตรวจกรองและวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมีย

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่อง การตรวจกรองและวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมีย

RTCOG Clinical Practice Guideline
Prenatal Screening and Diagnosis of Thalassemia



แนวทางเวชปฏิบัติเรื่อง การตรวจกรองและวินิจฉัยก่อนคลอด
โรคธาลัสซีเมีย

จัดทำโดย คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก
พ.ศ. ๒๕๕๐-๒๕๕๒

วันที่อนุมัติต้นฉบับ ๑๓ พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๒

ผู้อนุมัติต้นฉบับ คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์
แห่งประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๕๐-๒๕๕๒

ประกาศใช้โดย ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
พฤศจิกายน พ.ศ. ๒๕๕๒

ปรับปรุงแก้ไข ครั้งที่ วันที่

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับ แพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัตินี้ ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติ วิธีการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์ใด ๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาวะของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาหรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้ มิได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่อย่างใด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ มิได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

ความเป็นมาของปัญหา

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์สายฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive มีอุบัติการณ์สูงมากในประเทศไทยและเป็น single gene disorder ที่พบบมากที่สุด โรคธาลัสซีเมียมีหลายชนิดขึ้นอยู่กับความผิดปกติในระดับยีนของผู้ป่วย ทารกที่เป็นโรค α -thalassemia ชนิดรุนแรงอาจจะเสียชีวิตในครรภ์หรือหลังคลอดไม่นาน และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนแก่มารดาที่ตั้งครรภ์เช่น ครรภ์เป็นพิษ ตกเลือดก่อนคลอด ตกเลือดหลังคลอด เป็นต้น ส่วนทารกที่เป็นโรค β -thalassemia ชนิดรุนแรงจะมีอาการซีดเรื้อรัง เหลือง ตับและม้ามโต เติบโตไม่สมอายุ ต้องได้รับเลือด ร่วมกับการให้ยาขับเหล็กไปตลอดชีวิต การรักษาให้หายขาดทำได้โดยการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือ แต่มีข้อจำกัดในการหาไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือที่เข้ากันได้

ภาวะแทรกซ้อนสูงและรุนแรง เสียค่าใช้จ่ายสูง การรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ นับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ มีผลกระทบทางเศรษฐกิจ สังคมและความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยรวมทั้งครอบครัว การแก้ปัญหาให้ได้ผลจริงจัง คือ การป้องกันและควบคุมโรค เพื่อไม่ให้มีทารกเกิดใหม่เป็นโรคธาลัสซีเมียขั้นรุนแรงหรือลดจำนวนทารกเกิดใหม่ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียลงให้มากที่สุด^๑ โดยผ่านกระบวนการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์อย่างดี

สำหรับโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์ชนิดรุนแรงที่พบบ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย คือ

๑. Homozygous α -thalassemia ๑ หรือ Hb Bart's hydrops fetalis (α -thal ๑ / α -thal ๑)
๒. Homozygous β -thalassemia (β -thal / β -thal)
๓. β -thalassemia / hemoglobin E disease หรือ hemoglobin E / β -thalassemia disease

การควบคุมและการป้องกัน

กระบวนการในการปฏิบัติเพื่อที่จะแก้ไข้ปัญหา^๒

๑. การให้ความรู้แก่ประชาชน แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ (community and healthcare provider education)
๒. การตรวจกรองหาพาหะและคู่เสี่ยง (heterozygote screening and couple at risk detection)
๓. การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (genetic counselling)
๔. การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis)
๕. การเลือกยุติการตั้งครรภ์ที่ทารกเป็นโรคชนิดรุนแรง (termination of affected pregnancy)

การให้ความรู้แก่ประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์

ประชาชนควรจะมี ความเข้าใจเกี่ยวกับโรค การดำเนินโรค การรักษาแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม สำหรับแพทย์ต้องทราบว่า genotype และ phenotype แบบใดทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมีย เพื่อจะได้สามารถให้คำแนะนำปรึกษา วินิจฉัย หรือ ดูแลรักษา ได้โดยไม่ผิดพลาด การให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์เป็นเรื่องที่ต้องให้ความสำคัญอย่างมาก ในกระบวนการควบคุมและป้องกันโรคนี้

การตรวจรอกหาพาหะและการวินิจฉัยก่อนคลอดโรคธาลัสซีเมีย

ความสำเร็จของการป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ขึ้นกับความสามารรถในการตรวจรอกหาพาหะหรือคู่สมรสเสี่ยง โดยทั่วไปพาหะของธาลัสซีเมีย มีสุขภาพปกติ การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการขั้นพื้นฐานอาจไม่สามารถวินิจฉัยพาหะของธาลัสซีเมียได้เนื่องจากพาหะของธาลัสซีเมียในประเทศไทย มีจำนวนมาก การตรวจรอกจึงควรทำในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย (universal screening) ตั้งแต่เริ่มฝากครรภ์และต้องจัดกระบวนการและขั้นตอนให้รวดเร็ว สามารถหาคู่สมรสที่มีความเสี่ยงและตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดให้ทันที่

ขั้นตอนการตรวจหาพาหะ มี ๒ ขั้นตอน

๑. การตรวจรอกหาพาหะของธาลัสซีเมีย^๓

เทคนิคการตรวจรอก (screening method) ได้แก่ การตรวจค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (red blood cell indices) หรือ การตรวจหาความเปราะของเม็ดเลือดแดง (osmotic fragility test, OFT) เพื่อตรวจหาพาหะของธาลัสซีเมียทั้งชนิด α และ β ร่วมกับการตรวจดูการตกตะกอนของฮีโมโกลบินด้วยวิธี dichlorophenol-indophenol precipitation (DCIP test) หรือ hemoglobin E (Hb E) screening test เพื่อตรวจหา Hb E (เมื่อพบผู้ที่สงสัยว่าจะเป็นพาหะ จึงส่งตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐานต่อไป)

๑.๑ การตรวจค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (red blood cell indices) เป็นค่าที่ตรวจวัดโดยใช้เครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ (automated cell analyzer) ประกอบด้วย

- Mean corpuscular volume (MCV)
- Mean corpuscular hemoglobin (MCH)

คนปกติจะมีค่า MCV ประมาณ ๘๐-๑๐๐ femtolitres (fl) ผู้ใหญ่ที่เป็นพาหะของ α -thalassemia ๑ และ β -thalassemia จะมีค่า MCV ต่ำกว่า ๘๐ fl หรือ MCH ต่ำกว่า ๒๗ picograms (pg) ผู้ป่วย homozygous Hb E, homozygous α -thalassemia ๒ และผู้ซึ่งมีโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะพบ MCV ต่ำด้วย การทดสอบนี้ให้ผลบวกร้อยละ ๙๒.๙ ของพาหะของ β -thalassemia และ α -thalassemia ๑^๔

๑.๒ การตรวจดูความเปราะของเม็ดเลือดแดง (osmotic fragility test, OFT)^๕ ในกรณีที่ไม่ใช่เครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ อาจตรวจหาความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงโดยดูความเปราะของเม็ดเลือดแดงโดยวัดปริมาณหรือดูการแตกของเม็ดเลือดแดงในน้ำเกลือเข้มข้นร้อยละ ๐.๓๖ หรือ ๐.๔๕ glycerine saline solution ซึ่งเม็ดเลือดแดงของคนปกติจะแตกในอัตราที่เร็วกว่า แต่ในพาหะของโรคธาลัสซีเมียหรือ homozygous Hb E จะแตกในอัตราที่ช้ากว่า การทดสอบนี้ให้ผลบวกร้อยละ ๙๗.๖ ของพาหะของ β -thalassemia และ α -thalassemia ๑ ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กอาจให้ผลบวกเช่นกัน ส่วนพาหะของ α -thalassemia ๒ และ hemoglobin Constant Spring (Hb CS) จะได้ผลเช่นเดียวกับ คนปกติ

๑.๓ การตรวจ DCIP^๖ (dichlorophenol-indophenol precipitation test) หรือ Hb E screening test สี DCIP มีคุณสมบัติทำให้โมเลกุลของ unstable hemoglobin สลายตัวและตกตะกอน จึงใช้ตรวจกรองหาฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่าง ๆ ได้แก่ Hb E และ Hb H

ส่วนการตรวจด้วยวิธี Hb E screening ใช้หลักการของ Hb ingredient ในการให้ hemoglobin elute ออกในอัตราที่ไม่เท่ากัน ระหว่างสายที่ปกติกับสายที่เป็น Hb E หรือ Hb EE

กรณีที่ผลการตรวจกรองผิดปกติ จำเป็นต้องตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐาน เพื่อวินิจฉัยชนิดของพาหะธาลัสซีเมีย

๒. การตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐาน การตรวจยืนยันทำได้โดยวิธีต่อไปนี้

๒.๑ Hemoglobin electrophoresis (เพื่อวัดปริมาณ Hb A_๒)

Hemoglobin electrophoresis เป็นการตรวจเพื่อหาชนิดและ/หรือปริมาณของฮีโมโกลบิน สามารถให้การวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ เช่น Hb E trait, homozygous Hb E และ Hb CS วิธีการตรวจมีหลายวิธี เช่น cellulose acetate, citrate agar หรือ agarose gel, isoelectric focusing (IEF) หรือ high-performance liquid chromatography (HPLC) หรือวิธีอื่น ๆ ที่ทดแทนกันได้^{๗,๘} สำหรับพาหะของธาลัสซีเมียจะพบชนิดของฮีโมโกลบินเป็น A_๒ และ A เช่นเดียวกับคนปกติ การวินิจฉัยแยกชนิดของ α และ β -thalassemia และ Hb E จะต้องวัดปริมาณของ Hb A_๒ โดย

- คนปกติ/ พาหะของ β -thalassemia ๑ จะมีปริมาณของ Hb A_๒ ปกติ แต่พาหะของ α -thalassemia ๑ จะมี MCV และ MCH ลดลง (หรือ OFT ให้ผลบวก) โดยที่จะพบค่าเฉลี่ยของ MCV ๖๗.๘ ± ๓.๓ fl และ MCH $๒๑.๘ + ๑.๒$ pg^๗
- พาหะของ β -thalassemia จะพบ Hb A_๒ มากกว่าร้อยละ ๓.๕ หรือ ๔.๐ ขึ้นอยู่กับวิธีการที่ใช้ตรวจ ดังนั้นควรเปรียบเทียบค่านี้กับมาตรฐานของห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจ

- ถ้าเป็นพาหะของทั้ง α -thalassemia ๑ และ β -thalassemia ร่วมกันจะพบ Hb typing เช่นเดียวกับพาหะของ β -thalassemia
- พาหะของ Hb E จะพบ Hb E ซึ่งจะอยู่ในตำแหน่งเดียวกับ Hb A_๒ ร้อยละ ๒๐-๔๐
- Homozygous Hb E จะพบ Hb E ซึ่งจะอยู่ในตำแหน่งเดียวกับ Hb A_๒ ร้อยละ ๘๐-๙๐

๒.๒ การตรวจวิเคราะห์ยีน (DNA analysis) เพื่อยืนยันพาหะของ α -thalassemia ๑ และ/หรือ α -thalassemia ๒ อาจทำได้ด้วยเทคนิคการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) เช่น gap PCR หรือ Southern blot analysis ความแม่นยำในการวินิจฉัยด้วยวิธี PCR นี้ จำเป็นต้องอาศัยความละเอียดรอบคอบในขั้นตอนการปฏิบัติ เนื่องจากอาจเกิดความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้^๔

การตรวจกรองและตรวจยืนยันธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์สามารถกระทำเป็นขั้นตอนดังแสดงในแผนภูมิที่ ๑^๕



แผนภูมิที่ ๑ แสดงขั้นตอนการตรวจการองและตรวจยืนยันยืนยันธาลัสซีเมียในสตรีตั้งครรภ์^๔

การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis)^{๙-๑๐}

การเก็บตัวอย่างจากทารกในครรภ์เพื่อการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ต้องอาศัยสูติแพทย์ที่มีความชำนาญโดยเฉพาะ วิธีการที่ใช้เพื่อเก็บตัวอย่าง สำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียของทารกในครรภ์มี ๓ วิธี^{๙,๑๐}

๑. การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling) ทำในช่วงอายุครรภ์ ๑๐-๑๔ สัปดาห์ มีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดการแท้งประมาณร้อยละ ๑ วิเคราะห์โดย DNA-based analysis
 ๒. การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ทำในช่วงอายุครรภ์ ๑๖-๒๐ สัปดาห์ มีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดการแท้งประมาณร้อยละ ๐.๕ นำตัวอย่างน้ำคร่ำที่ได้มาตรวจวิเคราะห์โดย DNA-based analysis แต่ต้องระวังการปนเปื้อนของเซลล์แม่ เช่น น้ำคร่ำปนเลือด ซึ่งทำให้มีปัญหาในการแปลผลได้
 ๓. การเก็บตัวอย่างเลือดทารกในครรภ์ (fetal blood sampling) การเจาะเลือดของทารกในครรภ์จากสายสะดือ ทำในช่วงอายุครรภ์ ๑๘-๒๒ สัปดาห์ อัตราเสี่ยงที่จะเกิดการแท้งประมาณร้อยละ ๑ นำเลือดทารกที่ได้ไปวิเคราะห์ด้วย DNA-based analysis หรือ hemoglobin typing-based analysis
- เมื่อได้ตัวอย่างจากทารกในครรภ์แล้ว ควรส่งตรวจพร้อมกับตัวอย่างเลือดจากคู่สมรส รวมทั้งประวัติโดยละเอียด สำหรับรายละเอียดของขั้นตอนการวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับโรคธาลัสซีเมียแต่ละชนิดเป็นดังนี้ (แผนภูมิที่ ๒ และ ๓)

β -thalassemia (homozygous β -thalassemia และ β -thalassemia/Hb E disease)

๑. DNA-based analysis ใช้ตัวอย่างจากชิ้นเนื้อหรือหน้าคร่ำหรือเลือดทารกในครรภ์
๒. Hemoglobin typing - based analysis โดยใช้ตัวอย่างเลือดทารกในครรภ์ (fetal blood sampling) ไปตรวจ fetal Hb typing เพื่อดูปริมาณของ Hb A^{๑๒}

α -thalassemia (Hb Bart's hydrops fetalis)

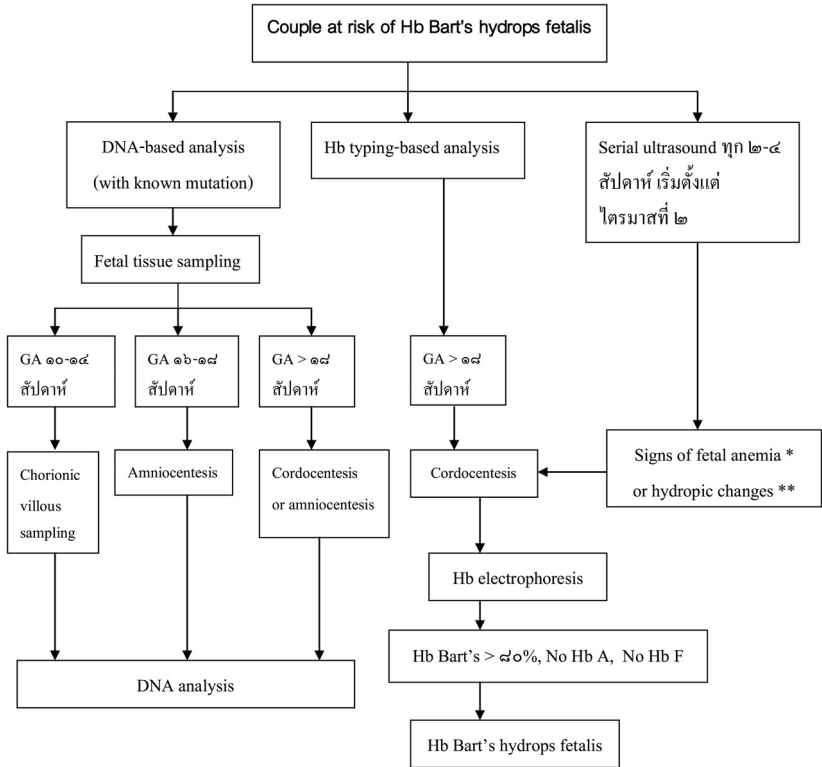
๑. DNA-based analysis
๒. Hemoglobin typing - based analysis

โดยใช้เลือดทารกในครรภ์ส่งตรวจ hemoglobin electrophoresis ทารกในครรภ์ที่เป็น Hb Bart's hydrops fetalis จะพบ Hb Bart's ร้อยละ ๘๐-๙๐ และไม่มี Hb A หรือ Hb F เลย ซึ่งจะต่างจากทารกในครรภ์ปกติที่มีฮีโมโกลบินหลักคือ Hb F^{๑๒}

๓. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงตรวจติดตามสตรีตั้งครรภ์ที่ทารกมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด Hb Bart's hydrops fetalis ตั้งแต่ไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ (ประมาณ ๑๘ สัปดาห์ขึ้นไป) จะพบลักษณะ hydroptic changes ได้แก่ บวมหน้าท้วมตัว ภาวะหัวใจโตและมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ มีน้ำในช่องท้อง ปริมาณน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) รกหนาและใหญ่ เป็นต้น สำหรับการวินิจฉัยภาวะหัวใจโตใช้การวัด fetal cardio-thoracic ratio โดยวัดในภาพ four-chambers view ใช้ transverse diameter ของหัวใจตั้งหารด้วยเส้นผ่าศูนย์กลางโดยเฉลี่ยของช่องอก (thorax) ถ้ามมากกว่า ๐.๕ สามารถทำนายทารกที่มีขนาดของหัวใจโตขึ้น ซึ่งใช้ได้ดีในช่วง mid-trimester

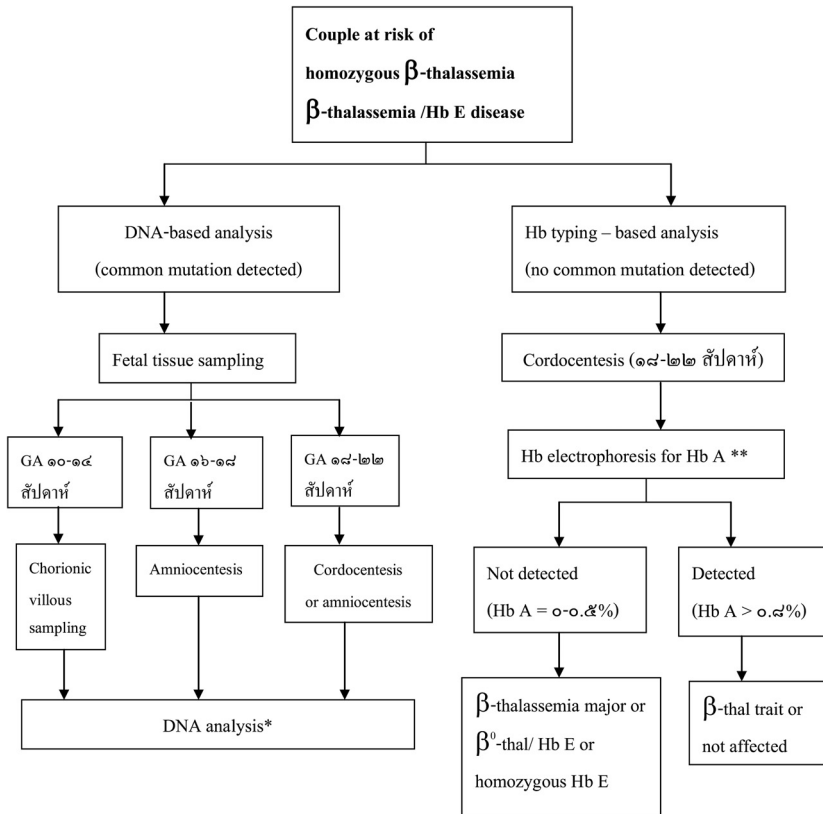
ปัจจุบันมีการนำ Doppler ultrasound มาช่วยในการวินิจฉัยทารกที่มีภาวะซีดในครรภ์โดยการวัด Doppler ของ middle cerebral artery (MCA) โดยพบว่าถ้าค่า peak systolic velocity (PSV) ของ MCA (MCA-PSV) มีค่าเกิน ๑.๕ MoM จะบ่งให้รู้ว่ามีการะซีดเกิดขึ้น^{๑๓-๑๔} ซึ่งอาจจะนำมาใช้ประกอบการตัดสินใจที่จะใช้หรือไม่ใช้วิธีวินิจฉัยก่อนคลอดชนิดรุกรานได้ (invasive prenatal diagnosis technique)



* MCA-PSV มีค่าเกิน ๑.๕ MoM

** Cardiomegaly, pericardial effusion, pleural effusion, ascites, placentomegaly

แผนภูมิที่ ๒ แสดงขั้นตอนการวินิจฉัยก่อนคลอดโรค Hb Bart's hydrops fetalis



* DNA analysis: gene amplification, reverse dot blot hybridization

** ในทารกปกติจะมีค่า Hb A ประมาณร้อยละ ๔.๘๙ + ๑.๔๗ (range ๒.๙-๗.๕)

ส่วนทารกที่เป็น β-thalassemia trait จะมี Hb A ร้อยละ ๑.๘๒ ± ๐.๔๙ (range ๐.๘-๒.๘) สำหรับทารกที่เป็น β-thalassemia major จะพบ Hb A ไม่เกินร้อยละ ๐.๕

และทารกที่เป็น β⁰-thalassemia/ Hb E disease จะไม่พบ Hb A แต่พบ Hb E ร้อยละ ๐.๕-๑.๕ ส่วนของ Hb ที่เหลือจะเป็น Hb F^{๑๒}

แผนภูมิที่ ๓ แสดงขั้นตอนการวินิจฉัยก่อนคลอดโรค Homozygous β-thalassemia และ β-thalassemia/ Hb E

เอกสารอ้างอิง

๑. Expert Committee. Current situation and strategic plan for prevention and control of blood disease in Thailand. Academic reports. Ministry of Public Health 1989-1990:5-43.
๒. Cao A, Pintus L, Lecca U, Olla G, Cossu P, Rosatelli C, et al. Control of homozygous β -thalassemia by carrier screening and antenatal diagnosis in Sardinians. Clin Genet 1984;26:12-22.
๓. กิตติ ต่อจรัส, วิชัย เหล่าสมบัติ, ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี และคณะ. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. ใน: อานันท์ อินทรกำธรชัย, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโลหิตวิทยาในประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: ปียอนด์เอ็นเตอร์ไพรซ์; 2543:27-38.
๔. Sirichotiyakul S, Maneerat J, Sa-nguansermisri T, Dhananjanayononda 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;31:198-201.
๕. Sirichotiyakul S, Tantipalakovorn 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;86:347-50.
๖. Kulapongs P, Sanguansermisri T, Mertz G, Tawarat S. Dichlorophenol indophenol(DCIP) precipitation test: a new screening test of Hb E and H. Paediatr Soc Thailand 1976; 15: 1-7.
๗. Cao A, Galanello R, Rosatelli C. Prenatal diagnosis and screening of the hemoglobinopathies. Bailliere's Clinical Hematology 1998;11:215-38.
๘. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. Clin Chem 200;48:1284-90.
๙. ปราณี สุจริตจันทร์. Prenatal diagnosis on Thalassemia. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 1996;6:95-9.
๑๐. อีระ วัชรปรีชานนท์. โรคธาลัสซีเมีย. ใน: เยื้อง ตันนรินทร์, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์. กรุงเทพมหานคร: สร้างสื่อและสุขภาพการพิมพ์; 2544:114-42.

๑๑. ถวัลย์วงศ์ รัตนสิริ. การวินิจฉัยทารกในครรภ์โรคธาลัสซีเมีย: เทคนิคทางสูติศาสตร์. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด 2538;7:71-9.
๑๒. Sanguansermisri T, Thanarattanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanapirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. Hemoglobin 2001; 25: 19-27.
๑๓. 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;26:1013-7.
๑๔. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-6.

