

หัตถการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์

Prenatal Diagnostic Procedures.

Tharangrat Hanprasertpong

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: htharang@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2010;28(6):339-348

บทคัดย่อ:

หัตถการวินิจฉัยก่อนคลอด เป็นส่วนหนึ่งของการวินิจฉัยก่อนคลอดซึ่งเป็นวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อค้นหาความผิดปกติของโครงสร้างการทำงานของอวัยวะหรือตัวอ่อนที่กำลังพัฒนาอยู่ในครรภ์ของมารดา ใฝ่ติดตามและกำหนดการคลอดที่เหมาะสม เพื่อบรรเทาความรุนแรงของความผิดปกติ หัตถการวินิจฉัยก่อนคลอดมีหลายวิธี บทความนี้ได้รวบรวมเนื้อหาอันประกอบด้วย ความหมาย ขั้นตอนและเทคนิคการทำหัตถการ ข้อบ่งชี้และภาวะแทรกซ้อนของหัตถการวินิจฉัยก่อนคลอดที่พบบ่อย ได้แก่ การเจาะตรวจน้ำคร่ำ การตัดชิ้นเนื้อรก การเจาะเลือดสายสะดือทารก และการตัดตรวจชิ้นเนื้อทารก

คำสำคัญ: ก่อนคลอด, วินิจฉัย, หัตถการ

Abstract:

Prenatal invasive procedures serve two purposes- diagnostic and therapeutic. In diagnostic tests, the aim is to identify structural or functional abnormalities of the embryo or fetus in utero. Early identification and appropriate monitoring of the abnormal embryo or fetus can palliate the severity of disease. There are many invasive prenatal diagnostic methods. This article presents information on the definitions, processes, indications and possible complications of the common invasive prenatal procedures, including amniocentesis, fetal blood sampling, chorionic villus sampling and fetal tissue biopsy.

Key words: diagnostic, prenatal, procedures

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
 รับต้นฉบับวันที่ 26 เมษายน 2553 รับลงตีพิมพ์วันที่ 3 ตุลาคม 2553

บทนำ

การวินิจฉัยก่อนคลอด หมายถึง การตรวจค้นหาความผิดปกติของโครงสร้างการทำงานของอวัยวะทารกหรือตัวอ่อนในครรภ์ของมารดา รักษา ติดตามและกำหนดการคลอดที่เหมาะสมเพื่อบรรเทาความรุนแรงของความผิดปกติ มีทั้งวิธีที่มีการรุกราน (invasive) และไม่มี การรุกราน (non-invasive) การวินิจฉัยก่อนคลอดที่มีการรุกรานเป็นการทำหัตถการเพื่อให้ได้มาซึ่งเซลล์หรือผลิตภัณฑ์ของเซลล์เพื่อนำมาตรวจวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์หรือทางชีวเคมีโดยตรง

หัตถการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ปฏิบัติกันอย่างกว้างขวาง ได้แก่

1. เจาะตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis)
2. ตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling)
3. เจาะเลือดสายสะดือทารก (percutaneous umbilical blood sampling or cordocentesis)
4. การตัดชิ้นเนื้อทารกผ่านทางกล้องส่อง (fetoscopic biopsy)

การเจาะตรวจน้ำคร่ำ

หมายถึง การใช้เข็มแทงผ่านผนังหน้าท้องของมารดาไปยังถุงน้ำคร่ำในโพรงมดลูกแล้วดูดน้ำคร่ำส่วนหนึ่งออกมาเพื่อตรวจลักษณะทางพันธุกรรมหรือระดับสารชีวเคมีต่างๆ

จุดประสงค์และข้อบ่งชี้ในการเจาะตรวจน้ำคร่ำมีดังนี้²

1. เพื่อตรวจวินิจฉัยลักษณะและจำนวนโครโมโซมของทารกที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีโครโมโซมผิดปกติ เช่น กลุ่มอาการดาวน์ (Down syndrome) ข้อบ่งชี้ของการเจาะตรวจน้ำคร่ำเพื่อการวินิจฉัยลักษณะและจำนวนโครโมโซม เช่น มารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี ณ วันคลอด มารดาตั้งครรภ์ที่มีผลการตรวจคัดกรองจากระดับสารเคมีในเลือด (serum analyses) หรือการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งบ่งชี้ว่าทารกในครรภ์มีความ

เสี่ยงสูงต่อการมีลักษณะหรือจำนวนโครโมโซมผิดปกติ ครรภ์ก่อนมีแท้งพันธุกรรมเกิน หรือบิดาหรือมารดามีความผิดปกติของแท้งพันธุกรรม เป็นต้น

2. ตรวจหาความผิดปกติของสารชีวเคมีในมารดาที่มีประวัติความผิดปกติของสารชีวเคมีในครอบครัว
3. ตรวจหาโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเดี่ยว เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
4. ตรวจหาภาวะต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ เช่น ภาวะพร่องไทรอยด์
5. ตรวจระดับสาร bilirubin สำหรับการตั้งครรภ์ที่สงสัยทารกซีดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง เช่น ภาวะ Rhesus-D (RhD) isoimmunization
6. ตรวจหาการติดเชื้อบางชนิดของทารกในครรภ์

การให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการทำหัตถการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

การให้คำปรึกษาแนะนำ (counseling) หมายถึง การที่บุคคลหนึ่งให้ความช่วยเหลืออีกบุคคลหนึ่งให้เห็นสถานการณ์ในชีวิตอย่างแจ่มแจ้งและตัดสินใจเลือกหนทางที่จะดำเนินต่อไป ทางการแพทย์ครอบคลุมถึงคำแนะนำเกี่ยวกับโรค ความเสี่ยงของการเป็นโรค อาการ การถ่ายทอดโรค และทางเลือกเพื่อป้องกัน หลีกเลี่ยงหรือผ่อนหนักเป็นเบา^{3,4} เนื่องจากการทำหัตถการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งหรือทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้เล็กน้อย แพทย์จึงควรให้คำปรึกษาแนะนำแก่คู่สมรสให้เข้าใจถึงข้อบ่งชี้ในการตรวจ ให้โอกาสซักถามข้อสงสัยและตัดสินใจอย่างมีอิสระว่าจะเข้ารับการตรวจหรือไม่ เมื่อตัดสินใจที่จะเข้ารับการตรวจให้บิดาและมารดาลงนามในใบยินยอมเข้ารับการตรวจด้วยเสมอ ควรย้ำให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าผลการตรวจสามารถบอกเพียงสิ่งที่ค้นหาในแต่ละรายเท่านั้น เช่น ตรวจหากุ่มอาการดาวน์ ผลจะยืนยันได้เพียงจำนวนแท้งพันธุกรรมแต่ไม่สามารถบอกความผิดปกติอื่นๆ เช่น ไม่สามารถบอกเกี่ยวกับโรคยีนเดี่ยวธาลัสซีเมียหรือความพิการของโครงสร้างทารกที่ไม่ได้เกิดจากโครโมโซมผิดปกติ

ช่วงเวลาในการเจาะตรวจน้ำคร่ำ

การเจาะตรวจน้ำคร่ำแบ่งเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ช่วงไตรมาสแรก (early amniocentesis) และช่วงไตรมาสที่สอง (second trimester amniocentesis)

การเจาะตรวจน้ำคร่ำในไตรมาสที่สองทำระหว่างอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์¹ ส่วนใหญ่ทำเพื่อตรวจลักษณะและจำนวนของโครโมโซมซึ่งมีความถูกต้องในการวินิจฉัยทารกกลุ่มอาการดาวน์ถึงร้อยละ 99⁵ ในปัจจุบันจะใช้ภาพจากคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นเครื่องชี้แจ้งลดอันตรายจากการแทงโดนทารก ลดโอกาสเจาะไม่ได้ น้ำคร่ำหรือเจาะได้เลือดและลดจำนวนครั้งของการแทงเข็มให้น้ำคร่ำ

ขั้นตอนการเจาะตรวจน้ำคร่ำ

1. ให้คำปรึกษาแนะนำบิดาและมารดาแล้วลงนามในใบยินยอม

2. ตรวจกลุ่มเลือด RhD และการติดเชื้อบางชนิดของมารดา มารดาที่มีกลุ่มเลือด RhD ลบ อาจถูกกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเม็ดเลือดแดง (sensitization) หลังจากเจาะตรวจน้ำคร่ำประมาณร้อยละ 2-3^{6,7} ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการฉีดยา Anti-D immunoglobulin 300 ไมโครกรัมเข้ากล้ามเนื้อทันทีในรายที่มารดา ยังไม่มีภูมิคุ้มกัน⁸ หากมารดาได้รับการกระตุ้นมาแล้ว ไม่จำเป็นต้องได้รับ Anti-D immunoglobulin อีก สำหรับมารดาที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) แม้โอกาสติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกจะน้อยในกลุ่มที่มารดาได้รับยาต้านไวรัสและตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (undetectable viral load)^{9,10} แต่ด้วยความรุนแรงของการติดเชื้อ HIV ในทารกแรกคลอด สติแพทย์จึงยังควรให้คำแนะนำถึงความเสี่ยงของการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกและอาจแนะนำทางเลือกอื่นเพื่อการตรวจคัดกรองความผิดปกติของทารก สำหรับมารดาที่เป็นพาหะของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่พบว่าการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์เพิ่มมากขึ้นหลังเจาะตรวจน้ำคร่ำ^{11,12}

3. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินจำนวน

ทารก อายุครรภ์ ปริมาณน้ำคร่ำ ตำแหน่งรก การมีชีวิตของทารก ความผิดปกติต่างๆ ที่เห็นได้ชัดเจน เช่น ทารกไม่มีศีรษะ เนื่องจากมดลูก การหดตัวของมดลูก สำหรับมารดาที่เคยผ่าตัดในช่องท้องมาก่อนควรประเมินว่ามีพังผืดของลำไส้บริเวณด้านหน้าของมดลูกหรือไม่ เพราะหากแทงเข็มผ่านลำไส้เข้าสู่โพรงมดลูกจะเกิดติดเชื้อรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต การแทงเข็มผ่านรกไม่เพิ่มอัตราการแท้งหรือเสียชีวิตของทารกแต่ควรเลี่ยง^{13,14} หากไม่สามารถเลี่ยงได้เลือกตำแหน่งที่รกบางที่สุด ห่างจากขอบรกและตำแหน่งที่สายสะดือเกาะรก เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีหลอดเลือดมาก หากแทงเข็มผ่านหลอดเลือดบนรกอาจทำให้ทารกเสียเลือดมากจนทำให้หัวใจเต้นช้าหรือทารกเสียชีวิตในครรภ์ได้

4. ทำความสะอาดผืนหน้าท้องของมารดาด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ

5. ปูผ้าปลอดเชื้อเปิดหน้าท้องเฉพาะบริเวณที่จะเจาะน้ำคร่ำ

6. หุ้มหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยถุงพลาสติกหรือถุงมือปลอดเชื้อ ทาเจลบริเวณหัวตรวจก่อนจะใส่ในถุงปลอดเชื้อและทาเจลปลอดเชื้อซ้ำบริเวณด้านนอก

7. ยาชาเฉพาะที่ไม่จำเป็นเนื่องจากตำแหน่งที่เจ็บอยู่ที่ผิวหนังและกล้ามเนื้อ ซึ่งการฉีดยาชาเฉพาะที่ระงับความรู้สึกเจ็บเฉพาะตำแหน่งผิวหนัง จึงไม่สามารถลดการเจ็บปวดได้ทั้งหมด ควรให้ความมั่นใจจะช่วยลดความรู้สึกเจ็บได้มากกว่า ความรู้สึกเจ็บปวดสัมพันธ์กับความกังวล ประวัติปวดประจำเดือน เคยเข้ารับการเจาะตรวจน้ำคร่ำมาก่อนและบริเวณที่เจาะอยู่ส่วนล่างของมดลูก¹⁵⁻¹⁷ การใช้ยาชาเฉพาะที่อาจมีข้อบ่งชี้เฉพาะในรายที่ประเมินว่าอาจเจาะได้ยาก

8. เลือกเข็ม spinal needle ขนาด 20-23 การแทงเข็มอาจจะใช้อุปกรณ์ช่วยชี้นำเข็มเพื่อให้เข้าสู่ถุงน้ำคร่ำแน่นอน แต่มีข้อจำกัดหากต้องเปลี่ยนทิศทางของเข็มเมื่อเทียบกับ free hand

9. เมื่อปลายเข็มอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมดึงเข็มข้างในออกแล้วจึงเริ่มดูดน้ำคร่ำ โดย 1-2 มิลลิลิตรแรก

แยกออก ไม่ใช้ในการตรวจทางพันธุศาสตร์เพื่อเลี่ยงการปนเปื้อนของเลือดหรือเซลล์มารดา แต่สามารถตรวจหาสารชีวเคมี เช่น alpha fetoprotein (AFP) ได้ หลังจากนั้นดูดน้ำคร่ำอีกประมาณ 20 มิลลิลิตร เพื่อส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ หากดูดไม่ได้น้ำคร่ำส่วนใหญ่เกิดจากการยึดของเยื่อหุ้มทารก ทำให้เข็มไม่ทะลุเข้าในถุงน้ำคร่ำ แพทย์ควรดูภาพจากจอคลื่นเสียงความถี่สูง แล้วแทงเข็มผ่านลิ้นเข้าอีกเล็กน้อยให้เข้าสู่ถุงน้ำคร่ำ ระหว่างการดูดน้ำคร่ำบางครั้งอาจเกิดการหดตัวของมดลูกให้แพทย์รอมดลูกคลายตัวสักครู่แล้วดูดต่อ การขยับเข็มระหว่างที่มดลูกหดตัวทำได้ยากจนบางครั้งเข็มขยับขึ้นมาอยู่ในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก

10. เมื่อได้น้ำคร่ำครบให้ดึงเข็มออก หากไม่ได้ น้ำคร่ำหรือปริมาณที่ได้ไม่พอต้องการเจาะซ้ำไม่ควรทำเกิน 2 ครั้ง เนื่องจากพบว่าอัตราการเสียชีวิตจะสูงถึงร้อยละ 3.8 หลังจากการเจาะ 3 ครั้ง¹⁸ แนะนำให้นัดมาเจาะอีกใน 2-3 วันถัดไป หรือส่งผู้ป่วยไปปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์

11. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงซ้ำ เพื่อประเมินเลือดออกบริเวณตำแหน่งที่เข็มแทงผ่านและการเต้นของหัวใจทารก ให้มารดาพักประมาณ 15-30 นาที งดทำงานหนัก 24-72 ชั่วโมงแรก งดเพศสัมพันธ์ ประมาณ 10-14 วัน

12. ไม่จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน^{19,20}

13. กรณีต้องส่งน้ำคร่ำไปห้องปฏิบัติการนอกโรงพยาบาลหรือมีมารดาเข้ารับการรักษาหลายราย ต้องระมัดระวังไม่ให้เกิดการสลับน้ำคร่ำ น้ำคร่ำที่ได้จะมีเซลล์ของทารกซึ่งหลุดลอกออกมาจากผิวหนัง ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร และเยื่อหุ้มรก โดยทั่วไปจะใช้เวลาในการเพาะเพิ่มเซลล์ทารกประมาณ 10 วัน หลังจากนั้นจึงนำเซลล์ไปตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ความล้มเหลวในการเพาะเซลล์พบน้อย²¹

ภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะน้ำคร่ำในไตรมาสที่สอง

ภาวะแทรกซ้อนของมารดา

1. เลือดหรือน้ำคร่ำออกทางช่องคลอดชั่วคราว พบร้อยละ 1-2 ส่วนใหญ่สามารถดำเนินการตั้งครรรภ์ต่อไปได้²²⁻²⁵
2. การติดเชื้อ (chorioamnionitis) พบน้อยกว่าร้อยละ 0.1²⁶
3. มดลูกหดตัวพบได้ช่วงสั้นๆ หลังการเจาะ ประมาณ 1-2 ชั่วโมง แนะนำให้มารดาพักผ่อนมากๆ จะหายไปเอง

ภาวะแทรกซ้อนของทารกในครรภ์

1. อันตรายที่เกิดจากปลายเข็ม พบน้อยมาก เช่น รอยบุ๋มของผิวหนัง บาดเจ็บต่อกระดูกตา โครงสร้างสมองหรือลำไส้ผิดปกติ²⁷
2. เสียชีวิตพบน้อยเพียงร้อยละ 0.02²⁸

การเจาะตรวจน้ำคร่ำครรภ์แฝด

การเจาะตรวจน้ำคร่ำครรภ์แฝดจะต้องประเมินดังนี้

1. ทารกครรภ์แฝดชนิดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) จะมีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกัน มีโอกาสเกิด postmeiotic nondisjunction ของโครโมโซมน้อยมาก²⁹ ดังนั้นความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์คนใดคนหนึ่งจะมีแท่งพันธุกรรมผิดปกติ จึงเท่ากับความเสี่ยงของครรภ์เดี่ยว
2. ทารกที่เกิดจากครรภ์แฝดชนิดไข่คนละใบ (dizygotic twin) จะมีลักษณะทางพันธุกรรมจำเพาะของตนเอง ดังนั้นความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์คนใดคนหนึ่งจะมีลักษณะทางพันธุกรรมผิดปกติมากกว่าความเสี่ยงของครรภ์เดี่ยวที่มารดาอายุเท่ากัน³⁰
3. การวินิจฉัยชนิดครรภ์แฝดว่าเป็น monozygotic หรือ dizygotic โดยการตรวจด้วยคลื่นเสียง

ความถี่สูง หากพบเป็น monochorionic แสดงว่าเป็น ครรภ์แฝดชนิด monozygotic หากพบเป็น dichorionic ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น monozygotic หรือ dizygotic ความแม่นยำของการวินิจฉัยชนิดครรภ์แฝดด้วย คลื่นเสียงความถี่สูงจะลดลงเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น³¹⁻³³

4. การเจาะตรวจน้ำคร่ำครรภ์แฝด จะมีความเสี่ยง ในการแท้งมากกว่าครรภ์เดี่ยวโดยมีความเสี่ยงประมาณ ร้อยละ 3³⁴

5. เทคนิคเจาะตรวจน้ำคร่ำครรภ์แฝดมีหลาย วิธี เช่น แขนงเข็มครั้งเดียวให้ได้น้ำคร่ำสองถุง แขนงเข็ม สองครั้งแยกแต่ละถุงจะทำวิธีใดก็ได้ แต่ต้องระมัดระวัง การปนเปื้อนน้ำคร่ำระหว่างถุงหรือบ่งชี้ทารกเจ้าของ น้ำคร่ำผิด ทำให้เกิดความผิดพลาดของการวินิจฉัย โครโมโซม การใช้สี indigo carmine ใส่ในถุงน้ำคร่ำแรก เมื่อเสร็จสิ้นการเจาะ เพื่อยืนยันว่าเมื่อเจาะถุงที่สองจะต้อง ไม่ได้ น้ำคร่ำที่มีสี ห้ามใช้สี methylene blue เพราะทำให้ ทารกเม็ดเลือดแดงแตก ถ้าใส่เล็กติดต้นและเสียชีวิต^{35,36}

6. การยุติการตั้งครรภ์เมื่อทารกในครรภ์มีความ ผิดปกติเพียงคนเดียวมีข้อจำกัดทำได้ยากเนื่องจากการ เสียชีวิตของทารกหนึ่งคนส่งผลต่อชีวิตและสุขภาพของ ทารกอีกคน

สรุป การเจาะตรวจน้ำคร่ำครรภ์แฝดมีความเสี่ยง ในการแท้งมากกว่าครรภ์เดี่ยวและการเจาะเพียง ถุงตั้งครรภ์เดี่ยวไม่สามารถบอกลักษณะทางพันธุกรรม ทารกทั้งสองได้แน่นอน ดังนั้นควรวางแผนร่วมกับบิดา มารดาเป็นรายๆ ไป

การเจาะน้ำคร่ำในไตรมาสแรก

ในอดีตมีการเจาะน้ำคร่ำระหว่างช่วงอายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์ โดยดูดน้ำคร่ำออกประมาณ 1 มิลลิลิตร ต่ออายุครรภ์ แต่ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ทำอีกต่อไป เพราะเพิ่มความเสี่ยงทารกพิการขาปุก (Talipes equinovarus)³⁷ และมีข้อจำกัดเรื่องโอกาสเกิด ความล้มเหลวในการเพาะเซลล์มาก²¹

การตัดชิ้นเนื้อรก (Chorionic villus sampling)

ทำช่วงอายุครรภ์ 10-13 สัปดาห์ ไม่ควรทำก่อน อายุครรภ์ 10 สัปดาห์ เพราะเพิ่มอัตราการเกิดทารก พิการแบบ limb reduction defect โดยทั่วไปเกิดเมื่อ ทำขณะอายุครรภ์ 7 สัปดาห์^{38,39} ข้อดีของการตรวจนี้คือ ตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์น้อยจึงลดระยะเวลาความวิตก- กังวลของมารดา และยุติการตั้งครรภ์ง่ายและปลอดภัย หากทารกในครรภ์มีความผิดปกติ ข้อบ่งชี้ของการตัด ชิ้นเนื้อรกเหมือนกับการเจาะน้ำคร่ำในไตรมาสที่สอง

ข้อบ่งห้ามของการตัดชิ้นเนื้อรก

1. มารดามีเลือดออกทางช่องคลอด
2. มารดามีการติดเชื้อของระบบสืบพันธุ์
3. มดลูกอยู่ในตำแหน่งคว่ำหน้าหรือคว่ำหลังมาก
4. มารดามีรูปร่างอ้วนมากทำให้ภาพคลื่นเสียง

ความถี่สูงขณะทำหัตถการไม่ชัดเจนเพียงพอ การตัด ชิ้นเนื้อรกทำผ่านผนังหน้าท้องหรือผ่านปากมดลูก โดยทั่วไปนิยมทำผ่านผนังหน้าท้องเนื่องจากความเสี่ยงให้ เกิดการสูญเสียทารก เลือดออกทางช่องคลอด ติดเชื้อ ตามหลังการทำหัตถการและจำนวนครั้งของการใส่ เครื่องมือเข้าไปเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อรกลดน้อยกว่าการทำ ผ่านปากมดลูก

ขั้นตอนการตัดชิ้นเนื้อรก มีดังนี้

1. ให้คำปรึกษาแนะนำ บิดาและมารดาลงนาม ในใบยินยอมตรวจสอบกลุ่มเลือด RhD และการติดเชื้อ ต่างๆ ของมารดา หากมารดามีผลเลือด RhD เป็นลบ จะมีโอกาสที่มารดาถูกกระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานต่อ เม็ดเลือดแดงหลังจากการตัดชิ้นเนื้อรกจึงควรได้รับการ ฉีดยา Anti-D immunoglobulin อย่างน้อย 50 ไมโครกรัมเข้ากล้ามเนื้อเพื่อป้องกันการกระตุ้นภูมิต้านทาน ในรายที่มารดายังไม่เกิดภูมิต้านทาน⁴⁰

2. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินจำนวนทารก อายุครรภ์ ตำแหน่งรก การมีชีวิตของทารก ความผิดปกติต่างๆ ที่เห็นได้ชัดเจน เช่น ทารกไม่มีศีรษะ เนื่องอมดลูก ตำแหน่งของมดลูก และขนาดของกระเพาะปัสสาวะ

3. ทำความสะอาดบริเวณช่องคลอดหรือหน้าท้องที่จะทำหัตถการด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ และต้องระวังให้ตลอดขั้นตอนของการตัดชิ้นเนื้อปลอดเชื้อโดยตลอด

การทำหัตถการผ่านปากมดลูก

4. ใช้ Flexible polyethylene catheter with stainless steel malleable stylet สอดผ่านเข้าโพรงมดลูกผ่านทางปากช่องคลอดจนกระทั่งถึง chorion frondosum บริเวณรก หลังจากนั้นถอด stylet ออกช้าๆ

5. ต่อกระบอกฉีดยาขนาด 20 มิลลิลิตร ซึ่งบรรจุ nutrient medium 5 มิลลิลิตร

6. ดึงกระบอกฉีดยาเพื่อให้เกิดแรงดูดผ่านบริเวณ chorion frondosum พร้อมกับดึง catheter ออกช้าๆ ระหว่างที่ดึง catheter ออก ให้ออกแรงลบตลอดจนกระทั่ง catheter พ้นจากปากมดลูก

7. จะพบ villus อยู่ใน nutrient medium ลักษณะสีขาวมีกิ่งก้าน จะเห็นชัดเมื่อส่องผ่านแสงสว่าง คัดแยก villi โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ขยาย

การทำหัตถการผ่านผนังหน้าท้อง

4. ใช้ spinal needle ขนาด 20

5. แทะผ่านหน้าท้องไปบริเวณ chorion frondosum ของรก โดยให้เข็มขนานกับ chorionic plate ถอด stylet ออกช้าๆ ต่อหลอดฉีดยาขนาด 20 มิลลิลิตร ซึ่งบรรจุ nutrient medium 5 มิลลิลิตร

6. ค่อยๆ ดึงเข็มเข้าออก 4-5 ครั้ง ตามแนวยาวของ chorion ตลอดการดึงเข็มเข้าออก ให้ออกแรงลบอย่างต่อเนื่อง เมื่อดึงเข็มเข้าออกครบ 5 ครั้ง ให้ออนเข็มออกจากผนังหน้าท้องมารดา

7. หลังทำหัตถการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงซ้ำอีกครั้ง เพื่อประเมินการเต้นของหัวใจทารกให้มารดาพักประมาณ 15-30 นาที งดทำงานหนัก 24-72 ชั่วโมงแรก และงดเพศสัมพันธ์ประมาณ 1-14 วัน

ภาวะแทรกซ้อนจากการตัดชิ้นเนื้อรก

ภาวะแทรกซ้อนของมารดา

1. ภาวะน้ำคร่ำรั่วพบน้อยกว่าร้อยละ 0.5²¹
2. ภาวะการตั้งครรภ์ติดเชื้อมีพบน้อยกว่าร้อยละ 0.5^{41,42}
3. ล้มเหลวไม่สามารถทำได้สำเร็จพบร้อยละ 0.2-3.4⁴³⁻⁴⁵

ภาวะแทรกซ้อนของทารกในครรภ์

1. ทารกเสียชีวิตหรือแท้งพบร้อยละ 7^{43,46}
2. Limb reduction defects เชื่อว่าเกิดจากการหลังสาร vasoactive peptide จากรกขณะตัดชิ้นเนื้อรก ซึ่งสารนี้จะกระตุ้นให้หลอดเลือดของทารกเกิดการหดตัว การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงแขนขาของทารกลดลงพบร้อยละ 1-2 หากตัดชิ้นเนื้อรกก่อนอายุครรภ์ 7 สัปดาห์^{39,47}

Confined placental mosaicism (Pseudo-mosaicism)

หมายถึง การตรวจพบลักษณะพันธุกรรมมากกว่า 1 แบบ โดยพบเฉพาะชนิดเนื้อรกหรือ extra-embryonic mesoderm progenitor cell แต่ไม่พบจากชิ้นเนื้อของทารก เกิดจาก conceptus เป็น trisomy ในช่วงแรกของการแบ่งตัวระยะ mitosis แต่เมื่อพัฒนาต่อไปเซลล์ส่วน inner cell mass มีการหลุดหายไปของแท่งพันธุกรรมส่วนเกินทำให้ทารกมีจำนวนแท่งพันธุกรรมปกติ แต่ชิ้นส่วนเนื้อเยื่อรกยังมีแท่งพันธุกรรมเกิน มีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.8-1.5 ของชิ้นเนื้อรกที่ตัดตรวจ แต่เมื่อเจาะน้ำคร่ำร้อยละ 60-90 ของทารกในครรภ์มีจำนวนแท่งพันธุกรรมปกติ^{48,49} ดังนั้น เมื่อลักษณะทางพันธุกรรมที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อรกเป็น mosaicism แนะนำให้ทำการเจาะตรวจน้ำคร่ำหรือเจาะเลือดสายสะดือเพื่อยืนยันลักษณะทางพันธุกรรมอีกครั้ง

ข้อจำกัดของการตัดชิ้นเนื้อรก

1. ชิ้นเนื้อรกไม่สามารถตรวจหาระดับสารเคมี เช่น alphafetoprotein ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ในการคัดกรองภาวะท่อประสาทไม่ปิด

2. มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ fragile X เนื่องจากรูปแบบของ methylation ของเนื้อเยื่อกับเนื้อเยื่อของทารกแตกต่างกัน⁵⁰

การเจาะเลือดสายสะดือทารก (Percutaneous umbilical blood sampling or cordocentesis)

หมายถึง การเจาะดูดเลือดจากหลอดเลือดสายสะดือ โดยทั่วไปเจาะจากหลอดเลือดดำ เนื่องจากการเจาะหลอดเลือดแดงจะกระตุ้นให้เกิดหลอดเลือดหดตัว หัวใจทารกเต้นช้าลง⁵¹ ตำแหน่งเจาะทำได้หลายตำแหน่ง มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน เช่น เจาะบริเวณที่ต่อกับรก มีข้อดีคือสายสะดืออยู่นิ่ง แต่มีข้อเสียคือบริเวณนี้มีหลอดเลือดเป็นจำนวนมากมีโอกาสเลือดออกมาก เจาะบริเวณที่ลอยอยู่ในน้ำคร่ำและบริเวณที่เข้าสู่ทารกมีการเคลื่อนที่ของสายสะดือเหมาะในรายที่รกฝังตัวบริเวณผนังมดลูกด้านหลัง ทำช่วงขณะอายุครรภ์ 18 สัปดาห์ขึ้นไป ระยะเวลาของการเพาะเซลล์เม็ดเลือดขาวจากเลือดสายสะดือทารกใช้เวลาประมาณ 48-72 ชั่วโมง ทำให้รายงานผลเร็วกว่าการเจาะตรวจน้ำคร่ำ

จุดประสงค์และข้อบ่งชี้ในการเจาะเลือดสายสะดือทารกมีดังนี้

1. เพื่อการตรวจโครโมโซม เนื่องจากการเจาะเลือดสายสะดือทารกทำเมื่อมีอายุครรภ์ 18 สัปดาห์ขึ้นไป ดังนั้นจึงไม่เหมาะสำหรับกลุ่มที่มารดามีอายุมาก ใช้ในกรณีที่พบลักษณะโครโมโซมทารกผิดปกติจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง
2. ตรวจหาความผิดปกติของสารชีวเคมีสำหรับการตั้งครรภ์ที่มีประวัติความผิดปกติของสารชีวเคมีในครอบครัว
3. ตรวจหาโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเดี่ยว เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย
4. ตรวจหาต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติสำหรับการตั้งครรภ์ที่มารดามีภาวะพร่องไทรอยด์
5. ตรวจหาระดับสาร bilirubin สำหรับการตั้งครรภ์ที่สงสัยทารกมีปัญหาซีด เช่น ภาวะ Rh sensitization

ขั้นตอนการเจาะเลือดสายสะดือทารก

1. ให้คำปรึกษาแนะนำ บิดาและมารดาลงนามในใบยินยอม
2. ตรวจสอบกลุ่มเลือด RhD และการติดเชื้อของมารดา
3. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินจำนวนทารก อายุครรภ์ ปริมาณน้ำคร่ำ ตำแหน่งรก การมีชีวิตของทารก หากรกเกาะทางด้านหน้าแนะนำให้เจาะบริเวณที่สายสะดือต่อเข้ากับรก แต่ในรายที่รกเกาะทางด้านหลังทารกจะบังตำแหน่งที่สายสะดือต่อเข้ากับรก บางครั้งอาจต้องรอให้ทารกเปลี่ยนตำแหน่งขยับตำแหน่งทารกด้วยมือของแพทย์เองหรือเลือกบริเวณที่ลอยอยู่ในน้ำคร่ำหรือบริเวณที่เข้าสู่ทารกแทน
4. ทำความสะอาดบริเวณผนังหน้าท้องของมารดาที่จะทำการเจาะ
5. ปูผ้าปลอดเชื้อเปิดหน้าท้องบริเวณที่จะทำการเจาะห่อหุ้มหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเช่นเดียวกับการเจาะน้ำคร่ำ
6. ฉีดยาชาเฉพาะที่กรณีที่แพทย์คาดว่าจะทำการเจาะยากหรือนานเพื่อบรรเทาความเจ็บของมารดา
7. เลือกเข็ม spinal needle ขนาด 20-22 ดูดยากันเลือดแข็ง heparin ผ่านภายในเข็มก่อนใช้งาน เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดระหว่างที่ทำการดูดเลือด
8. โดยทั่วไปแพทย์ผู้ทำการเจาะจะจับหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเอง เมื่อแทงเข็มเข้าสู่หลอดเลือดสายสะดือ จึงให้ผู้ช่วยดูดเลือดหรือจับหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแทน ระหว่างการเจาะควรมีผู้ช่วยที่มีความคุ้นเคยในการปรับภาพบนจอภาพของคลื่นเสียงความถี่สูงอีกคนหนึ่งด้วยเสมอ
9. แขนงเข็มเข้าสู่หลอดเลือดสายสะดือโดยมีภาพคลื่นเสียงความถี่สูงชี้หน้าตลอดเวลา นิยมใช้เทคนิค free hand เนื่องจากสะดือมีการเคลื่อนเปลี่ยนตำแหน่งได้
10. เมื่อเข็มแทงเข้าสู่หลอดเลือดสายสะดือ ถอนเข็มด้านในออกแล้วดูดเลือด
11. หลังจากดูดเลือดแล้ว ถอนเข็มออก ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงประเมินเลือดออกบริเวณที่เข็ม

แทงผ่านและการเต้นของหัวใจทารก หลังเจาะให้มารดาพักประมาณ 15-30 นาที งดทำงานหนัก 24-72 ชั่วโมงแรก งดเพศสัมพันธ์ประมาณ 10-14 วัน ไม่จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะ

ภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือดสายสะดือทารก

ภาวะแทรกซ้อนของมารดามีความเสี่ยงของการติดเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 1⁵²

ภาวะแทรกซ้อนของทารกในครรภ์

1. ทารกเสียชีวิตหรือแท้งร้อยละ 1.4⁵³
2. เลือดออกจากหลอดเลือดสายสะดือร้อยละ 50^{54,55}
3. ก้อนเลือดคั่งบริเวณสายสะดือร้อยละ 17⁵⁶
4. เลือดออกจากทารกไปยังมารดาร้อยละ 40⁵⁷
5. หัวใจทารกเต้นช้าลงพบร้อยละ 3-12^{51,52,54,58}

การตัดชิ้นเนื้อทารก (Fetal tissue biopsy)

การตัดชิ้นเนื้อทารกในครรภ์ เช่น การตัดผิวหนังสำหรับโรคที่ทารกมีความผิดปกติของผิวหนังซึ่งไม่สามารถใช้การทดสอบด้วยโมเลกุลทดสอบได้ การตัดกล้ามเนื้อทารกเพื่อวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อทำงานผิดปกติ การตัดชิ้นเนื้อบริเวณไตใช้ในการวินิจฉัยโรคไตพิการแต่กำเนิด จะทำโดยใช้ภาพจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นเครื่องชี้นำเสมอ การตัดชิ้นเนื้อทารกนี้ไม่ได้ทำอย่างแพร่หลายทำในบางสถาบันเท่านั้น

สรุป

หัตถการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมีประโยชน์อย่างมากในการค้นหาความผิดปกติของโครงสร้างการทำงานของอวัยวะทารกหรือตัวอ่อนที่กำลังพัฒนาอยู่ในครรภ์ของมารดา เพื่อให้การรักษาเฝ้าระวังติดตามและกำหนดการคลอดที่เหมาะสม สุนตินรีแพทย์จึงควรมีความรู้เพื่อเลือกวิธีการตรวจ

ส่งต่อ และทำการตรวจได้อย่างเหมาะสม เพื่อบรรเทาความรุนแรงของความผิดปกติของทารกในครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Prenatal diagnosis and fetal therapy. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill 2010; 287 - 311.
2. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al. Diagnostic imaging of fetal anomalies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 943 - 68.
3. Rodeck CH, Whittle MJ. Fetal medicine: basic science and clinical practice. London: Harcourt Brace and Company Ltd 1999; p.327-31.
4. Kessler S. Psychological aspects of genetic counseling IX. Teaching and counseling. J Genet Counsel 1997; 6: 287 - 96.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Prenatal diagnosis and fetal therapy. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill 2005; p.328 - 31.
6. Golbus MS, Stephen JD, Cann HM, et al. Rh isoimmunization following genetic amniocentesis. Prenat Diagn 1982;2:149-56.
7. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, et al. Rh isoimmunization related to amniocentesis. Am J Med Genet 1983; 16: 527 - 34.
8. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 765 - 73.
9. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: A multicenter case series. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 437 - 42.
10. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatitis Virale French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 160e1 - 9.

11. Alexander JM, Ramus R, Jackson G, et al. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carrier. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 283 - 6.
12. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, et al. Early invasive prenatal diagnosis HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; 14: 553 - 8.
13. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, et al. Transplacental amniocentesis: Is it really a higher risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; 14: 803 - 6.
14. Kong CW, Leung TN, Leung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 925 - 30.
15. Harris A, Monga M, Wicklund CA, et al. Clinical correlates of pain with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 542 - 5.
16. Van Schoubroeck D, Verhaeghe J. Does local anesthesia at mid-trimester amniocentesis decrease pain experience? A randomized trial 2000 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 536 - 8.
17. Gordon MC, Ventura-Braswell A, Higby K, et al. Does local anesthesia decrease pain perception in women undergoing amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 55e1 - 4.
18. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728 - 32.
19. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, et al. Antibiotic prophylaxis before second trimester genetic amniocentesis (APGA): A single-centre open randomized controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; 29: 606 - 12.
20. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, et al. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 956 - 9.
21. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459 - 67.
22. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287 - 93.
23. Gold RB, Goyert GL, Schwartz BD, et al. Conservative management of second trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 745 - 7.
24. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, et al. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937 - 9.
25. Phupong V, Ultchasawadi P. Spontaneous resealed of ruptured membranes after genetic amniocentesis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1033 - 5.
26. Turnbull AC, MacKenzie IZ. Second-trimester amniocentesis and termination of pregnancy. *Br Med Bull* 1983; 39: 315 - 21.
27. Seed JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 607 - 15.
28. Farahani G, Goldman MA, Davis JG, et al. Use of the ultrasound aspiration transducer in midtrimester amniocentesis. *J Reprod Med* 1984; 29: 227 - 31.
29. Leung WC, Choi H, Lau WL, et al. Monozygotic dichorionic twins heterokaryotypic for duplication chromosome 2q13-q23.3. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 297 - 9.
30. Meyers C, Adam R, Dungan J, et al. Aneuploidy in twin gestation in twin gestations: When is maternal age advanced? *Obstet Gynecol* 1997; 89: 248 - 51.
31. Newnan RB, Luke B. Multifetal pregnancy: A handbook for care of the pregnant patient. Philadelphia: Lipponcott & Wilkins 2000.
32. D'Alton ME, Dudley DK. The ultrasound prediction of chorionicity in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 557 - 61.
33. Winn HN, Gabrielli S, Reece EA, et al. Diagnosis of placental chorionicity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1540 - 2.
34. Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Prasartwanakit V, et al. Outcome of second trimester amniocentesis in twin pregnancies at Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1639 - 43.
35. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, et al. Fetal death after exposure to methylene blue dye during mid-trimester amniocentesis in twin pregnancy. *Prenat Diagn* 1996; 16: 39 - 47.

36. Gluer S. Intestinal atresia following intraamniotic use of dyes. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 240 - 2.
37. Canadian early and mid-trimester amniocentesis trial (CEMAT) group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 1998; 351: 242 - 7.
38. Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency-cause or coincidence? *Prenat Diagn* 1997; 17: 1313 - 30.
39. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, et al. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 1994; 343: 1069 - 71.
40. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr. Increased severity of fetal hemolytic disease with known rhesus allo-immunization after first-trimester transcervical chorionic villus biopsy. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5: 76 - 8.
41. Brambati B, Tului L, Cislighi C, et al. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn* 1998; 18: 255 - 66.
42. William J 3rd, Wang BB, Rubin CH, et al. Chorionic villus sampling: Experience with 3016 cases performed by a single operator. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1023 - 9.
43. Brambati B, Terzian E, Tognom G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling method. *Prenat Diagn* 1991; 11: 285 - 93.
44. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237 - 44.
45. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. *N Engl J Med* 1992; 327: 594 - 8.
46. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, et al. Canadian multicentre randomized trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn* 1992; 12: 385 - 408.
47. Van der Zee DC, Bax KM, Vermeij-Keers C. Maternoembryonic transfusion and congenital malformations. *Prenat Diagn* 1997; 17: 59 - 69.
48. Los FJ, Van den Berg C, van Opstal D, et al. Abnormal karyotypes in semi-direct chorionic villus preparation in women with different cytogenetic risks. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1023 - 40.
49. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn* 1997; 17: 801 - 20.
50. Castellvi-Bel S, Mila M, Soler A, et al. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome: (CGG)_n expansion and methylation of chorionic villus samples. *Prenat Diagn* 1995; 15: 801 - 7.
51. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, et al. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1020 - 5.
52. Boulot P, Deschamps F, Lefort G, et al. Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: technical aspects of 322 cases. *Prenat Diagn* 1990; 10: 93 - 100.
53. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, et al. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1339 - 44.
54. Weiner CP. Cordocentesis for diagnostic indications: two years' experience. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 664 - 8.
55. Hogge WA, Thiagarajah S, Brenbridge AN, et al. Fetal evaluation by percutaneous blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 132 - 6.
56. Jauniaux E, Donner C, Simon P, et al. Pathological aspects of the umbilical cord after percutaneous umbilical blood sampling. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 215 - 8.
57. Chitrit Y, Caubel P, Lusina D, et al. Detection and measurement of fetomaternal hemorrhage following diagnostic cordocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13: 253 - 8.
58. Ludomirsky A, Weiner S, Ashmead GG, et al. Percutaneous fetal umbilical blood sampling: procedure safety and normal fetal hematologic indices. *Am J Perinatol* 1988; 5: 264 - 6.