

ความผิดปกติกำเนิดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

สุภาภรณ์ ดิสนีเวทย์¹
สมจิตร จารุรัตนศิริกุล²
ประสิน จันทรวีทัน³
วาริชา เจนจินดามัย³

Abstract:

Congenital malformations of newborns at Songklanagarind Hospital

Dissaneevate S, Jaruratanasirikul S, Chanvithan P, Janjindamai W.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine

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

Songkla Med J 2003; 21(4): 267-276

Objective: To determine the incidence and types of congenital anomalies in neonates delivered at Songklanagarind Hospital

Material and methods: A retrospective study.

Results: Among a total of 27,061 neonates delivered at Songklanagarind Hospital between January 1988 and December 1999, congenital anomalies were determined in 337 neonates. The overall incidence of congenital anomalies was 1.2%. There were 249 neonates (73.9%) with isolated anomaly and 88 neonates (26.1%) with multiple anomalies. The most common cause of congenital anomalies was chromosomal abnormalities. The incidence of chromosomal abnormalities was 0.2% among which Down syndrome was the most common. Among the isolated anomaly group, musculoskeletal system abnormalities were the most common type of malformation with an incidence of 0.18% followed by facial and urogenital system anomalies, respec-

¹พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์), อาจารย์ หน่วยทารกแรกเกิด ²พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์), ศาสตราจารย์ หน่วยต่อมไร้ท่อ

³พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์), ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 12 มีนาคม 2546 รับลงตีพิมพ์วันที่ 22 ตุลาคม 2546

tively. Syndromes were found in 35 neonates of the multiple anomalies group with an incidence of 0.13%. Prenatal screening for congenital anomalies found only 1.8% in pregnant women aged more than 35 years.

Conclusion: The most common cause of congenital malformation in neonates delivered in Songklanagarind Hospital was chromosomal abnormality. Prenatal diagnosis is very important in terms of counseling and further management. Coverage of rubella vaccine use in Thai children is the strategy for elimination of congenital rubella syndrome.

Key words: congenital malformations, congenital anomalies, chromosome abnormalities, syndrome

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: ศึกษาอุบัติการณ์และชนิดของความพิการแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

วิธีการศึกษา: วิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

ผลการศึกษา: ทารกแรกเกิดซึ่งคลอดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2531 - ธันวาคม พ.ศ. 2542 จำนวน 27,061 ราย เป็นทารกที่มีความพิการแต่กำเนิด 337 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 1.2 พบทารกที่มีความพิการระบบเดียว 249 ราย (ร้อยละ 73.9) ทารกที่มีความพิการร่วมกันหลายระบบ 88 ราย (ร้อยละ 26.1) ลักษณะความพิการแต่กำเนิดที่พบมากที่สุด คือ ความผิดปกติของโครโมโซม มีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.2 โดยพบกลุ่มอาการดาวน์มากที่สุด

ในกลุ่มทารกที่มีความพิการระบบเดียว พบความพิการของระบบกล้ามเนื้อและกระดูกมากที่สุด (ร้อยละ 0.18) รองลงมาได้แก่ ความพิการของใบหน้า (ร้อยละ 0.16) และระบบอวัยวะเพศ (ร้อยละ 0.12) ตามลำดับ ทารกกลุ่มที่มีความพิการร่วมกันหลายระบบ พบว่ามีความผิดปกติที่มีลักษณะเป็นกลุ่มอาการจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 0.13)

การวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดของทารกช่วงก่อนคลอดในมารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี มีเพียงร้อยละ 1.8

สรุป: การศึกษาความพิการแต่กำเนิดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบความผิดปกติของโครโมโซมบ่อยที่สุด การวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ตั้งแต่ระยะก่อนคลอดมีความสำคัญอย่างยิ่งในการให้คำแนะนำและวางแผนดูแลรักษา ทารกที่มีความผิดปกติ และควรณรงค์ให้เด็กไทยทุกคนได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมัน เพื่อป้องกันและลดอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดซึ่งเกิดจากมารดามีการติดเชื้อหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์

คำสำคัญ: ความพิการแต่กำเนิด, ความผิดปกติของโครโมโซม

บทนำ

ความพิการแต่กำเนิดเป็นสาเหตุที่สำคัญของทารกแรกเกิดที่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล เป็นผลให้เกิดภาวะเจ็บป่วยเรื้อรัง ตลอดจนถึงแก่เสียชีวิตได้¹ จากการศึกษาของ Rosano และคณะ ซึ่งรวบรวมสถิติของความพิการแต่กำเนิดจากประเทศในยุโรป อเมริกาเหนือและใต้ เอเชีย และออสเตรเลีย จำนวน 36 ประเทศ พบว่าในช่วงปี พ.ศ. 2533 ถึง 2537 ความพิการแต่กำเนิดเป็นสาเหตุการตายของทารกถึงร้อยละ 20 ในจำนวนนี้พบความพิการของระบบหัวใจและระบบประสาทส่วนกลางเป็นสาเหตุการตายเกือบครึ่งหนึ่งของทารกที่เสียชีวิตจากความพิการแต่กำเนิด²

อุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดพบแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ประเทศสหรัฐอเมริกา มีอุบัติการณ์ของความพิการ

แต่กำเนิดร้อยละ 2-3 ของทารกเกิดมีชีพ³ ในประเทศไทย โรงพยาบาลรามธิบดีรายงานการศึกษานิติเวชของอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดเมื่อปีพ.ศ. 2519 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 2.04⁴ โรงพยาบาลเด็กรายงานเมื่อปี พ.ศ. 2532 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 1.0⁵ และจากการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชปี พ.ศ. 2533-2534 พบอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดร้อยละ 0.96 แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดของทารกแรกเกิดในพื้นที่ภาคใต้ของประเทศไทย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และชนิดของความพิการแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ระหว่าง พ.ศ. 2531 - พ.ศ. 2542

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของทารกแรกเกิดที่มีความพิการแต่กำเนิดซึ่งคลอดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2531 - ธันวาคม พ.ศ. 2542 โดยใช้หลักเกณฑ์ตามระบบ ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems tenth revision) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ชนิดของความพิการแต่กำเนิด และความพิการร่วมหลายระบบของทารกแรกเกิด โดยไม่รวมความผิดปกติชั่วคราวที่อาจพบได้ในทารกแรกเกิดปกติ เช่น positional equinovarus foot, transient heart murmur และความผิดปกติที่อาจพบในทารกเกิดก่อนกำหนดและสามารถรักษาได้ด้วยยา เช่น patent ductus arteriosus ซึ่งมักพบร่วมกับโรค hyaline membrane disease และเก็บข้อมูลของมารดา ได้แก่ อายุ สถานที่ฝากครรภ์ การตรวจวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดก่อนคลอดโดยวิธีการใช้เครื่องเสียงความถี่สูง (ultrasonography) การตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) เพื่อหาความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์และศึกษาเปรียบเทียบจำนวนทารกที่เสียชีวิตในกลุ่มทารกที่มีความพิการระบบเดียวกับทารกที่มีความพิการหลายระบบในคนเดียวกัน ในระหว่างรับการรักษาที่โรงพยาบาลตั้งแต่หลังคลอด โดยใช้สถิติ chi-square test

ผลการศึกษา

ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2531 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2542 มีทารกเกิดทั้งหมด 27,061 ราย ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดจำนวน 337 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 1.2 ทารกเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.4 ต่อ 1 (เพศชาย 196 ราย, เพศหญิง 141 ราย) พบทารกที่มีความพิการระบบเดียวจำนวน 249 ราย (ร้อยละ 73.9) ทารกที่มีความพิการหลายระบบจำนวน 88 ราย (ร้อยละ 26.1)

ค่าเฉลี่ยอายุมารดาของทารกที่มีความพิการระบบเดียวเท่ากับ 28.8 ± 5.5 ปี ค่าเฉลี่ยอายุมารดาของทารกที่มีความพิการหลายระบบเท่ากับ 31.7 ± 6.7 ปี ในขณะที่ค่าเฉลี่ยอายุมารดาของทารกที่มีความพิการหลายระบบซึ่งเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมเท่ากับ 32.9 ± 6.9 ปี โดยในกลุ่มนี้มารดาที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 49 ของมารดาที่บุตรมีความผิดปกติของโครโมโซมทั้งหมด น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยของทารกที่มีความพิการระบบเดียวเท่ากับ $2,866 \pm 525$ กรัม และน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยของทารกที่มีความพิการหลายระบบเท่ากับ $2,563 \pm 748$ กรัม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มารดาของทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดที่อายุน้อยกว่า 35 ปี ส่วนใหญ่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คิดเป็นร้อยละ 45.5 ของจำนวนมารดาที่ทารกมีความพิการแต่กำเนิดในกลุ่มอายุเดียวกัน หรือร้อยละ 35.9 ของจำนวนมารดาที่ทารกมีความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด แต่มารดาที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ส่วนใหญ่ฝากครรภ์ที่คลินิก คิดเป็นร้อยละ 56.3 ของจำนวนมารดาในกลุ่มอายุเดียวกัน หรือร้อยละ 11.9 ของจำนวนมารดาที่ทารกมีความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด มีมารดาที่ไม่เคยฝากครรภ์เลยจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.6 ของจำนวนมารดาที่ทารกมีความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด (ตารางที่ 1)

การวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดของทารกก่อนคลอดพบว่าในกลุ่มมารดาที่อายุน้อยกว่า 35 ปี ได้รับการตรวจวินิจฉัย 26 ราย (โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง) คิดเป็นร้อยละ 7.7 ของทารกพิการแต่กำเนิดทั้งหมด โดยมารดาที่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 42.3 ของมารดาในกลุ่มอายุเดียวกันที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ในกลุ่มมารดาที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพียง 6 ราย (โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง 4 ราย ตรวจน้ำคร่ำ 2 ราย) คิดเป็นร้อยละ 1.8 ของทารกพิการแต่กำเนิดทั้งหมด โดยมารดาที่ฝากครรภ์ที่คลินิกได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 50 ของมารดาในกลุ่มอายุเดียวกันที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด แต่เมื่อศึกษาจำนวนมารดาที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดกับจำนวนมารดาซึ่งฝากครรภ์ที่สถานพยาบาลแห่งเดียวกัน พบว่ามารดาที่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอื่นๆ เช่น โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลเอกชน ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 19.4 และ 14.3 ของมารดาที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และมารดาที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ที่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอื่นๆ ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ความพิการแต่กำเนิดที่พบมากที่สุดคือ ความผิดปกติทางโครโมโซมมีจำนวน 53 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.2 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด หรือร้อยละ 15.7 ของความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด (ตารางที่ 2) โดยความผิดปกติของโครโมโซมที่พบมากที่สุด คือ กลุ่มอาการดาวน์ซินโดรม trisomy 21 (ร้อยละ 54.7) รองลงมาได้แก่ ความผิดปกติของโครโมโซมชนิด trisomy 18 (ร้อยละ 18.9) และ trisomy 13 (ร้อยละ 16.9) ตามลำดับ (ตารางที่ 3) อุตติการณ์และชนิดของความพิการแต่กำเนิดในแต่ละระบบแสดงดังตารางที่ 2 และ 4

ทารกกลุ่มที่มีความพิการร่วมกันหลายระบบในคนเดียวกันพบว่า มีความผิดปกติที่มีลักษณะเป็นกลุ่มอาการ (syndrome)

จำนวน 35 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.13 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด หรือร้อยละ 10.4 ของความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด โดยในจำนวนนี้มีทารกเป็นกลุ่มอาการที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.7 ชนิดของกลุ่มอาการที่สามารถให้การวินิจฉัยได้แสดงดังตารางที่ 5

ทารกที่มีความพิการหลายระบบเสียชีวิตระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่หลังคลอดมีจำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.8 ของทารกพิการแต่กำเนิดทั้งหมด มากกว่าทารกที่มีความพิการระบบเดียวที่เสียชีวิต ซึ่งมีจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 5.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ตารางที่ 1 สถานที่ฝากครรภ์ของมารดาที่คลอดบุตรพิการแต่กำเนิดและจำนวนมารดาที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด

สถานที่ฝากครรภ์	มารดาอายุ < 35 ปี		มารดาอายุ ≥ 35 ปี	
	จำนวนมารดาที่คลอดบุตรพิการแต่กำเนิด	จำนวนมารดาที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด (ร้อยละ)	จำนวนมารดาที่คลอดบุตรพิการแต่กำเนิด	จำนวนมารดาที่ได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอด (ร้อยละ)
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	121	11 (9.1)	23	2 (8.7)
คลินิก	113	9 (8.0)	40	3 (7.5)
โรงพยาบาลอื่น ๆ	31	6 (19.4)	7	1 (14.3)
ไม่ได้ฝากครรภ์	1	-	1	-
รวม	266	26 (9.8)	71	6 (8.5)

ตารางที่ 2 ชนิดของความพิการแต่กำเนิด

ชนิดของความพิการ	จำนวนทารก (ราย)	ร้อยละของความพิการ	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)
- ความผิดปกติของโครโมโซม	53	15.7	0.20
- ความพิการระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	49	14.5	0.18
- ความพิการของใบหน้า	44	13.1	0.16
- กลุ่มอาการ	35	10.4	0.13
- ความพิการของระบบอวัยวะเพศ	34	10.1	0.12
- ความพิการระบบสมองและประสาท	32	9.5	0.12
- ความพิการระบบทางเดินอาหาร	30	8.9	0.11
- ความพิการระบบหัวใจและหลอดเลือด	28	8.3	0.10
- ความพิการของผนังหน้าท้อง	7	2.1	0.03
- ความพิการระบบทางเดินปัสสาวะและไต	6	1.8	0.02
- ความพิการของผิวหนัง	3	0.9	0.01
- ความพิการของทางเดินหายใจ	2	0.6	0.01
- ความพิการอื่น ๆ	14	4.1	0.05
รวม	337	100	1.24

ตารางที่ 3 ลักษณะความผิดปกติของโครโมโซม

ชนิด	จำนวนทารก (ราย)	ร้อยละ
Down syndrome (Trisomy 21)	29	54.7
Trisomy 18	10	18.9
Trisomy 13	9	16.9
6p-	1	1.9
ring 21	1	1.9
11 q-	1	1.9
22 q- (DiGeorge syndrome)	1	1.9
46 XX, t(2q, 5q)	1	1.9
รวม	53	100

ตารางที่ 4 ชนิดของความพิการแต่กำเนิดแยกตามระบบ

ชนิดของความพิการแต่กำเนิด	จำนวนทารก (ราย)
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	49
Talipes equinovarus	14
Polydactyly	13
Talipes calcaneovulgus	7
Congenital hip dislocation	4
Syndactyly	3
Knee subluxation	2
Others	6
ระบบใบหน้า	44
Cleft lip & palate	14
Cleft palate	10
Cleft lip	9
Ear defect	5
Eye defect	4
Bifid uvula	2
ระบบอวัยวะเพศ	34
Hypospadias	23
Undescended testis	11
ระบบสมองและประสาท	32
Meningomyelocele	9
Congenital hydrocephalus	9
Anencephaly	4
Hydranencephaly	4
Microcephaly	3
Craniosynostosis	2
Holoprosencephaly	1

ตารางที่ 4 (ต่อ)

ชนิดของความพิการแต่กำเนิด	จำนวนทารก (ราย)
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	28
โรคหัวใจชนิดไม่เขียว (Acyanotic congenital heart disease)	
Ventricular septal defect (VSD)	3
Patent ductus arteriosus (PDA)	3
Atrial septal defect (ASD)	1
VSD & ASD	1
VSD & ASD & PDA	1
Unknown	4
โรคหัวใจชนิดเขียว (Cyanotic congenital heart disease)	
Complex cyanotic heart disease	3
Tetralogy of Fallot (TOF)	2
Ebstein's anomaly	2
Transposition of great vessels	2
Truncus arteriosus	1
Total anomalous of pulmonary venous return (TAPVR)	1
Hypoplastic left heart disease	1
Pulmonic stenosis	1
Unknown	2
ระบบทางเดินอาหาร	30
Diaphragmatic hernia	8
Esophageal atresia	5
Imperforate anus	6
Hirschsprung disease	4
Intestinal atresia	4
Malrotation & Volvulus	3
ผนังหน้าท้องโผล่	7
Gastroschisis	4
Omphalocele	3
ระบบทางเดินปัสสาวะ	6
Hydronephrosis	4
Kidney anomaly	2
ระบบผิวหนัง	3
Lamella ichthyosis	1
Cavernous hemangioma	1
Skin tag	1
ระบบทางเดินหายใจ	2
Laryngeal defect	1
Laryngomalacia	1
อื่นๆ : Single umbilical artery	14

ตารางที่ 5 ชนิดของกลุ่มอาการ

ชนิดของกลุ่มอาการ	จำนวนทารก (ราย)
Amniotic band disruption	3
Congenital rubella syndrome	3
Noonan syndrome	3
Arthrogryposis multiplex congenita	3
Apert syndrome	2
Potter syndrome	2
Conjoined twins	2
Osteogenesis imperfecta	1
Prader-Willi syndrome	1
CHARGE association	1
Thanatophoric dysplasia	1
Cornelia de Lange syndrome	1
Pierre-Rubin syndrome	1
Poland sequence	1
Microtia-facial palsy-deafness syndrome	1
Unknown	9
รวม	35

วิจารณ์

ความพิการแต่กำเนิดเป็นปัญหาที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของทารกในช่วงปริกำเนิด อุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดพบประมาณร้อยละ 2-5 ของทารกเกิดมีชีวิต^{1, 7-10} และเป็นสาเหตุการตายถึงร้อยละ 20 ของทารกแรกเกิด⁹ จากการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดอยู่ระหว่างร้อยละ 0.9-2.0⁴⁻⁶ ซึ่งใกล้เคียงกับผลของการศึกษาในครั้งนี้ได้ทำในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ซึ่งตั้งอยู่ในพื้นที่ภาคใต้ของประเทศไทย โดยอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิดที่พบเท่ากับร้อยละ 1.2

ความพิการแต่กำเนิดที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ ความผิดปกติทางโครโมโซม พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.2 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด โดยความผิดปกติของโครโมโซมที่พบมากที่สุดคือ กลุ่มอาการดาวน์ชนิด trisomy 21 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด ซึ่งมีค่าสูงกว่าการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาเล็กน้อยคือ พบอุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครโมโซมร้อยละ 0.12-0.13^{4, 6} และอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 0.094 ในต่างประเทศพบอุบัติการณ์ของความผิดปกติทาง

โครโมโซมร้อยละ 0.5-1^{7, 12} และอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการดาวน์ร้อยละ 0.13¹² ซึ่งอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยหลายประการ โดยเฉพาะด้านเชื้อชาติ มีข้อที่น่าสังเกตว่าการศึกษานี้พบความผิดปกติทางโครโมโซมเป็นความพิการที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง คิดเป็นร้อยละ 15.7 ของความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งมักพบความพิการของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก หรือความพิการของระบบสมองและประสาทมากที่สุด^{4, 6, 13} ทั้งนี้อาจเป็นผลจากปัจจัยหลาย ๆ อย่าง ประการหนึ่งที่สำคัญคือ อายุของมารดา ในการศึกษานี้พบมารดาอายุ 49 ของมารดาที่ทารกมีความผิดปกติของโครโมโซมมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และเมื่อเปรียบเทียบกับอายุเฉลี่ยของมารดา พบว่าการศึกษานี้พบค่าอายุเฉลี่ยมารดาของทารกที่มีความพิการระบบเดียว (28.8 ปี) และที่มีความพิการหลายระบบ (31.7 ปี) โดยเฉพาะมารดาที่ทารกมีความผิดปกติของโครโมโซมมีอายุเฉลี่ย 32.9 ปี มากกว่าผลการศึกษาของ พรสวรรค์ วสันต์ และคณะ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของอายุมารดาเท่ากับ 27.3 ปี⁶

ปัจจุบันด้วยความก้าวหน้าของเทคโนโลยีที่ทันสมัย ทำให้สามารถตรวจวินิจฉัยหาความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ได้ตั้งแต่ระยะก่อนคลอด ในทางปฏิบัติถือเอาเกณฑ์อายุของหญิงตั้งครรภ์ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี เมื่อนับที่วันครบกำหนดคลอดเป็นข้อบ่งชี้ประการหนึ่งในการตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) เพื่อหาความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์^{14, 15} นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจหาความผิดปกติของทารกในครรภ์โดยวิธีอื่น ๆ อีกหลายวิธี การใช้เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ในการตรวจหาความผิดปกติและไม่เป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์¹⁶ จึงเป็นที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ประโยชน์ของการวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ได้ตั้งแต่ในระยะแรก ๆ นอกจากช่วยให้แพทย์สามารถอธิบายเกี่ยวกับความผิดปกติของทารกแก่บิดามารดา รวมทั้งช่วยในการตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ในรายที่ทารกมีความพิการอย่างรุนแรงแล้ว ยังมีความสำคัญในการวางแผนดูแลรักษาทารกพิการที่สามารถผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติได้ตั้งแต่ในระยะปริกำเนิดโดยการส่งต่อมารดาไปยังโรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการดูแลรักษาทารกและทารกที่พิการได้ นอกจากนี้ยังช่วยให้สูติแพทย์สามารถเลือกวิธีการคลอดที่เหมาะสมเพื่อลดการกระทบกระเทือนต่อความพิการของทารกและสามารถให้การผ่าตัดแก้ไขความพิการในช่วงเวลาที่เหมาะสม¹⁷ หน่วยบริบาลทารกในครรภ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ให้บริการการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ ด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ตั้งแต่ พ.ศ. 2528

ส่วนใหญ่เป็นการส่งตรวจที่มีข้อบ่งชี้ เช่น เคยมีประวัติทารกพิการแต่กำเนิดมาก่อน ครรภ์แฝดน้ำ ไม่แน่ใจอายุครรภ์ หรือมารดาที่มีความประสงค์จะตรวจ แต่ยังไม่มีความมั่นใจที่จะตรวจคัดกรองเพื่อหาความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ทุกราย (รวมทั้งหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี)¹⁸ และเริ่มให้บริการตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) เพื่อหาความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์ตั้งแต่ พ.ศ. 2531 โดยมีข้อบ่งชี้คือหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี เคยมีประวัติทารกพิการแต่กำเนิดมาก่อนหรือพบว่าทารกในครรภ์มีความพิการจากการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยทำการตรวจน้ำคร่ำในขณะอายุครรภ์ 16 ถึง 18 สัปดาห์ จากการศึกษาของจิตเกษม สุวรรณรัฐ และคณะ พบอุบัติการณ์ของความผิดปกติของโครโมโซมของทารกในครรภ์จากการตรวจน้ำคร่ำ (amniocentesis) ในช่วงเวลา 10 ปี ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สูงถึงร้อยละ 4.5¹⁹ จากการศึกษาพบว่ามารดาได้รับการตรวจวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดก่อนคลอดร้อยละ 9.5 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ พรสวรรค์ วสันต์ และคณะ ซึ่งมารดาได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดร้อยละ 7.7⁶ โดยมารดาที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และคลอดบุตรพิการได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเพียง 6 ราย ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง 4 ราย ตรวจน้ำคร่ำ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.8 ของทารกพิการแต่กำเนิดทั้งหมด สาเหตุที่มารดาอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ในการศึกษาได้รับการวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดก่อนคลอดค่อนข้างน้อยอาจเนื่องจากคุณภาพในการดูแลช่วงฝากครรภ์ยังไม่ดีนัก เห็นได้จากมีมารดาเริ่มฝากครรภ์ครั้งแรกตั้งแต่อายุครรภ์ก่อน 18 สัปดาห์ จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 62) แสดงถึงความเอาใจใส่ของมารดาต่อทารกในครรภ์ แต่ขาดการแนะนำที่ถูกต้องจากแพทย์ ซึ่งส่วนใหญ่ของมารดาในกลุ่มนี้ฝากครรภ์ที่คลินิก (ร้อยละ 50) นอกจากนี้ อาจมีสาเหตุมาจากมารดาบางส่วนมาฝากครรภ์ช้า อายุครรภ์ในช่วงเวลาของการตรวจน้ำคร่ำจึงไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด บางส่วนมีปัญหาด้านค่าใช้จ่าย หรืออาจปฏิเสธการตรวจเพราะไม่เห็นความสำคัญของการตรวจน้ำคร่ำ และสาเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งคือ มารดาส่วนหนึ่งได้ยุติการตั้งครรภ์หลังจากตรวจพบว่าทารกในครรภ์พิการ โดยเฉพาะทารกที่มีความพิการร่วมหลายระบบจากความผิดปกติของโครโมโซม และมีข้อบ่งชี้เกิดว่าเมื่อศึกษาจำนวนมารดาที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดกับจำนวนมารดาซึ่งฝากครรภ์ที่สถานพยาบาลแห่งเดียวกัน พบว่ามารดาที่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอื่นๆ เช่น โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลเอกชน ได้รับการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมากที่สุด ทั้งในกลุ่มมารดาที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และมารดาที่มีอายุมากกว่า

หรือเท่ากับ 35 ปี (ตารางที่ 1) เนื่องจากมารดาในกลุ่มที่ฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลอื่นๆ ในการศึกษาที่มีจำนวนน้อย และส่วนหนึ่งเป็นมารดาซึ่งถูกส่งตัวมาเพื่อรับการรักษาต่อหลังจากได้ตรวจวินิจฉัยพบว่าทารกในครรภ์มีความพิการแต่กำเนิด

การศึกษานี้พบมารดาที่คลอดบุตรมีความผิดปกติของโครโมโซมและได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดทั้งหมด 4 ราย โดยมี 2 ราย ได้รับการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง พบความผิดปกติของไตเป็น hydronephrosis 1 ราย และพบมีผนังหน้าท้องโหว่ (omphalocele) 1 ราย โดยทั้ง 2 ราย ไม่ได้ตรวจน้ำคร่ำภายหลังทารกคลอดพบว่า ทารกที่มีความผิดปกติของไตเป็น trisomy 21 และทารกที่มีผนังหน้าท้องโหว่เป็น trisomy 13 มารดาอีก 2 ราย ได้รับการตรวจโครโมโซมจากน้ำคร่ำ เนื่องจากมีข้อบ่งชี้คือมีอายุมากกว่า 35 ปี รายที่หนึ่ง ตรวจพบโครโมโซมผิดปกติชนิด 46XX, t(2q, 5q) เมื่อเจาะตรวจญาติ พบว่า บิดาและย่ามีโครโมโซมผิดปกติเหมือนของผู้ป่วย ส่วนโครโมโซมของมารดาปกติ แสดงว่ามีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาจากฝ่ายบิดา หลังคลอดทารกรายนี้ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ รายที่สอง ผลการตรวจโครโมโซมจากน้ำคร่ำปกติ แต่หลังคลอดพบว่า ทารกมีความผิดปกติของใบหน้าและหัวใจร่วมกับมีภาวะชักจากระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ จึงส่งเลือดตรวจโครโมโซมโดยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH) พบโครโมโซมผิดปกติเข้าได้กับ DiGeorge syndrome (22q-)

ในกลุ่มทารกที่มีความพิการระบบเดียวพบลักษณะอุบัติการณ์ของความพิการใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมาก็คือ ความพิการของระบบกล้ามเนื้อและกระดูกมากที่สุด และพบความพิการของใบหน้า ความพิการของระบบอวัยวะเพศ ความพิการของระบบสมองและประสาท และความพิการของระบบทางเดินอาหารอยู่ในอันดับต้นๆ⁴⁻⁶ แต่จะแตกต่างจากการศึกษาของจิตเกษม สุวรรณรัฐ และคณะ ที่ศึกษาความพิการแต่กำเนิดของทารกด้วยการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่า ความพิการแต่กำเนิดที่พบมากที่สุดคือ ความพิการของระบบสมองและประสาท¹⁹ สาเหตุของผลการศึกษาที่แตกต่างนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของประชากรที่ทำการศึกษา และประการสำคัญคือมีหญิงตั้งครรภ์บางส่วนยุติการตั้งครรภ์ บางส่วนถูกส่งกลับไปยังโรงพยาบาลที่ส่งต่อการรักษา

อุบัติการณ์ของความพิการระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการการศึกษานี้พบร้อยละ 0.1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของประพุก ศิริบุญ และคณะ ซึ่งพบร้อยละ 0.24 ในต่างประเทศ พบอุบัติการณ์ของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่ตรวจพบในช่วง

ขบวนการสูงกว่าของการศึกษานี้ คือ ระหว่างร้อยละ 0.3-0.8 ทั้งนี้เนื่องจากความความพิการของหัวใจแต่กำเนิดบางชนิดไม่สามารถให้การวินิจฉัยจากการตรวจร่างกายในช่วงอายุวันแรกๆ ของชีวิต แต่จะแสดงอาการและตรวจวินิจฉัยได้ในภายหลัง นอกจากนี้ยังขึ้นกับทักษะและความสามารถของแพทย์ผู้ตรวจด้วย²⁰

จากการศึกษาครั้งนี้พบความผิดปกติเฉพาะของหลอดเลือดแดงสายสะดือ (isolated single umbilical artery) ร้อยละ 0.05 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด หรือร้อยละ 4.1 ของความพิการทั้งหมด ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Bourke และคณะ ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.32 สาเหตุของความแตกต่างอาจเนื่องจาก Bourke และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) โดยสนใจศึกษาเฉพาะความผิดปกติของหลอดเลือดแดงสายสะดือเท่านั้น โอกาสพลาดการวินิจฉัยย่อมน้อยกว่าการศึกษาระยะย้อนหลัง เพราะหลอดเลือดของสายสะดือมีขนาดเล็กต้องมีความตั้งใจและความละเอียดในการตรวจวินิจฉัย ต่างจากความพิการของอวัยวะส่วนอื่นของร่างกายที่เห็นชัดเจนจากภายนอก²¹ ทารกที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงสายสะดือ มักมีความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ในร่างกายร่วมด้วยถึงร้อยละ 50 โดยอวัยวะที่พบความผิดปกติร่วมด้วยบ่อย ได้แก่ ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (ร้อยละ 32) ระบบไต ทางเดินปัสสาวะ อวัยวะเพศ (ร้อยละ 20) ระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 11) และระบบสมองและประสาท (ร้อยละ 11)²² Bourke และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยตรวจหาความผิดปกติของไตด้วยเครื่องตรวจคลื่นความถี่สูง (ultrasonography) ในทารกที่มีความผิดปกติเฉพาะของหลอดเลือดแดงสายสะดือทุกรายในช่วงระยะเวลา 6 ปี ที่ประเทศไอร์แลนด์ พบความผิดปกติของไตร้อยละ 17 ของทารกที่มีความผิดปกติเฉพาะของหลอดเลือดแดงสายสะดือทั้งหมด ดังนั้น ควรตรวจหาความผิดปกติร่วมของอวัยวะระบบอื่นๆ เสมอ ในทารกที่มีความผิดปกติเฉพาะของหลอดเลือดแดงสายสะดือ²¹ ทารกที่มีความพิการร่วมกันหลายระบบในคนเดียวกัน พบอุบัติการณ์ของความพิการที่มีลักษณะเป็นกลุ่มอาการ (syndrome) เท่ากับร้อยละ 0.13 ของทารกแรกเกิดทั้งหมดหรือร้อยละ 10.4 ของความพิการแต่กำเนิดทั้งหมด ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่น^{4, 6} สาเหตุอาจเนื่องจากมีความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา รวมถึงหลักเกณฑ์ในการจำแนกลักษณะของความพิการที่ต่างกัน การศึกษานี้มีทารกเป็นกลุ่มอาการที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จำนวน 9 ราย ในจำนวนนี้บางรายได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและส่งตรวจโครโมโซม แต่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าอยู่ในกลุ่มอาการใด ทารกบางรายแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ได้วิเคราะห์ข้อมูลจากที่มีบันทึกไว้ในเวชระเบียนโดยไม่ได้เห็นผู้ป่วย ดังนั้นการได้อุบัติการณ์ที่ไม่ครบถ้วนอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการที่ไม่สามารถวินิจฉัยความผิดปกติของผู้ป่วยให้เข้ากับกลุ่มอาการได้ในกลุ่มอาการที่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ พบอุบัติการณ์ของความพิการซึ่งเกิดจากมารดาที่มีการติดเชื้อหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์ (congenital rubella syndrome) เท่ากับ 0.11 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ ประพุทธ ศิริบุญย และคณะ ที่พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์ 0.04 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย⁴ แสดงให้เห็นว่า หญิงในวัยเจริญพันธุ์ส่วนหนึ่งในพื้นที่ภาคใต้ยังไม่ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อหัดเยอรมัน อาจเป็นเพราะไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันในช่วงวัยเด็ก และวัยเรียน การให้ความรู้และรณรงค์ให้เด็กไทยได้รับวัคซีนป้องกันโรคตามแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งมีวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันรวมอยู่ด้วย²³ เป็นวิธีที่จะช่วยลดอุบัติการณ์ของความพิการชนิดนี้ได้ เพราะในประเทศพัฒนาพบว่า หลังจากที่มีการฉีดวัคซีนรวมป้องกันโรคหัด หัดเยอรมัน และคางทูม อย่างแพร่หลาย มีผลให้อุบัติการณ์ของโรคหัด คางทูม และความพิการของเด็กจากโรคหัดเยอรมัน แต่กำเนิดลดลงมากกว่าร้อยละ 99²⁴

ทารกที่มีความพิการหลายระบบเสียชีวิตระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่หลังคลอดมากกว่าทารกที่มีความพิการระบบเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) จากการศึกษาพบว่า สาเหตุการตายที่สำคัญของทารกที่มีความพิการระบบเดียวเกิดจากความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรงของระบบอวัยวะที่สำคัญของร่างกาย ได้แก่ ระบบประสาทและสมอง เช่น anencephaly ระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น cyanotic congenital heart disease และระบบที่มีผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ เช่น diaphragmatic hernia ทารกเหล่านี้มักเสียชีวิตภายใน 7 วันแรกหลังคลอด (ร้อยละ 94) ในกลุ่มนี้มีทารกเพียง 1 ราย ที่เสียชีวิตขณะอายุ 104 วัน เนื่องจากผลแทรกซ้อนของการผ่าตัดแก้ไขความพิการ และจากการติดเชื้อ สาเหตุที่ทารกที่มีความพิการหลายระบบเสียชีวิตมากกว่าทารกที่มีความพิการระบบเดียวอาจเนื่องจากทารกที่มีความพิการหลายระบบมักมีความผิดปกติชนิดรุนแรงซึ่งมีผลต่อการทำงานของร่างกายหลายระบบ รวมถึงทารกที่มีความผิดปกติบางชนิด เช่น trisomy 13, trisomy 18 โดยธรรมชาติแล้วโอกาสรอดชีวิตมีน้อยมาก อีกทั้งการพยากรณ์โรคของทารกในกลุ่มนี้มักมีผลของพัฒนาการที่ล่าช้าและระดับสติปัญญาที่ผิดปกติ แนวทางการรักษาจึงเป็นเพียงการประคับประคองตามอาการ รายที่มีความผิดปกติรุนแรงแพทย์จะคุยกับผู้ปกครองเพื่อพิจารณาจำกัดหรือยุติการรักษา ดังนั้น การวินิจฉัยทารกที่มีความพิการร่วมกันหลาย

ระบบอย่างถูกต้องจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะช่วยให้แพทย์สามารถแนะนำบิดา มารดา และครอบครัวให้ทราบถึงลักษณะความผิดปกติ การดำเนินโรค การให้การรักษาที่เหมาะสม การพยากรณ์โรค และการให้คำปรึกษาถึงโอกาสของการเกิดความพิการซ้ำในบุตรคนถัดไป¹⁰ จึงควรตรวจโครโมโซมทุกรายในทารกที่มีความพิการร่วมกันหลายระบบ

ทารกที่มีความพิการระบบเดียวส่วนใหญ่มักเป็นความพิการที่ไม่รุนแรง ไม่มีผลต่อการทำงานของร่างกาย แต่ความพิการแต่กำเนิดที่ดูว่าไม่อันตรายนั้น มีผลกระทบโดยตรง ทั้งทางด้านจิตใจ ความรู้สึกทางด้านอารมณ์ของบิดา มารดา รวมถึงด้านสังคม ครอบครัว และญาติพี่น้องเป็นอย่างมาก ดังนั้น แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทุกคนซึ่งมีส่วนร่วมในการดูแลทารกควรตระหนักถึงผลกระทบดังกล่าว ต้องมีความเห็นอกเห็นใจให้การดูแลรักษา และให้คำแนะนำที่ถูกต้องและเหมาะสม เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถเผชิญปัญหา ฝ่าฟันอุปสรรคต่างๆ อันจะทำให้สามารถดำรงชีวิตอยู่ในสังคมได้อย่างมีความสุข

สรุป

การศึกษาความพิการแต่กำเนิดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์พบความผิดปกติของโครโมโซมบ่อยที่สุด การวินิจฉัยความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ตั้งแต่ระยะก่อนคลอดมีความสำคัญอย่างยิ่งในการให้คำแนะนำและวางแผนการดูแลรักษาทารกที่มีความผิดปกติ และควรรณรงค์ให้เด็กไทยทุกคนได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันเพื่อป้องกันและลดอุบัติการณ์ของความพิการแต่กำเนิด ซึ่งเกิดจากมารดามีการติดเชื้อหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

- Hudgins L, Cassidy SB. Congenital anomalies. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 7th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 2002; 1: 488-509.
- Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 660-666.
- Bianchi DW. Genetic issues presenting in the nursery.

- In: Cloherty JP, Stark AR, eds. Manual of neonatal care. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 81-85.
- Siripoonya P, Tejavej A. Congenital abnormalities in the early neonatal period ten years incidence at Ramathibodi Hospital. J Med Assoc Thai 1980; 63: 544-547.
- ประมวล สุนากร, อนันต์ สุวัฒน์วิโรจน์. Epidemiology of congenital malformation in Thailand. วารสารสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย 2532; 28: 36-49.
- พรสวรรค์ วสันต์, มหัทธนา กมลศิลป์. การศึกษาความพิการแต่กำเนิดในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2533-2534. สารศิริราช 2536; 45: 749-758.
- Schwartz S, Dickerman LH. Genetic aspects of perinatal disease and prenatal diagnosis. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-perinatal medicine: disease of the fetus and infant. 7th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 2002; 1: 80-108.
- Raham GE, Teebi AS. An approach to the dysmorphic infant or child. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, eds. Textbook of clinical pediatrics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 3-38.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). N Engl J Med 1983; 308: 424-431.
- Grahan JM, Otto C. Clinical approach to prenatal detection of human structural defects. Clin Perinatol 1990; 17: 513-546.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations etiologic factors and their role in prevention (second of two parts). N Engl J Med 1983; 308: 491-497.
- Seashore MR. Chromosomal abnormalities in the newborn period. Semin Perinatol 1993; 17: 312-317.
- Himmetogtu O, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. Int J Gynecol Obstet 1996; 55: 117-121.
- Scioscia AL. Prenatal genetic diagnosis. In: Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-fetal Medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; 40-62.
- Bianchi DW, Crombleholme TM. Prenatal diagnostic procedures. In: Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton

- ME, eds. Fetology diagnosis & management of the fetal patient. New York: McGraw-Hill, 2000; 11-33.
16. TerHaar G. Safety of ultrasound. In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW, eds. Textbook of fetal abnormalities. London: Churchill Livingstone, 2000; 7-19.
17. Crombleholme TM, D'Alton M, Cendrom M, Alman B, Goldberg MD, Klauber GT, et al. Prenatal diagnosis and the Pediatric surgeon: The impact of prenatal consultation on perinatal management. J Pediatr Surg 1996; 31: 156-163.
18. จิตเกษม สุวรรณรัตน์, อุ๋นใจ กอนันตกุล, เรืองศักดิ์ สิธนาภรณ์, วิฑิตมา สุนทรสัจ, วิศิษฐ์ ประสาธน์วันกิจ, ทิพวรรณ เลียบสือตระกูล และคณะ. การวินิจฉัยทารกพิการแต่กำเนิดด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง : ประสบการณ์ 5 ปี ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. สงขลานครินทร์เวชสาร 2541; 16: 179-185.
19. Suwanrath C, Kor-anantakul O, Leetanapom R, Suntharasaj I, Liabsuetrakul T, Ratanaprueksachat R. Genetic amniocentesis 10 years experience in Songklanagarind Hospital. Thai J Obstet Gynecol 1999; 12: 105-109.
20. Kessel J, Ward RM. Congenital malformations presenting during the neonatal period. Clin Perinatol 1998; 25: 351-369.
21. Bourke WG, Clarke TA, Mathews TG, O'Halpin D, Donoghue VB. Isolated single umbilical artery: the case for routine renal screening. Arch Dis Child 1993; 68: 600-601.
22. Fauniaux E, Campbell S. Placenta and cord. In: Dewbury K, Meire H, Cosgrove D, eds. Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 435-462.
23. กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ, บรรณาธิการ. คู่มือการใช้วัคซีนสำหรับเด็กไทย พ.ศ. 2543. กรุงเทพมหานคร: พี.เค.ที. พรินติ้ง, 2543.
24. CDC. Measles, mumps and rubella vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 48(RR-8): 1-57.