

## การปลูกถ่าย Hematopoietic stem cell ในครรภ์

สมชาย ธนวัฒนาเจริญ\*

Tanawattanacharoen S. In utero hematopoietic stem cell transplantation. Chula Med J 1996 Aug;40(8): 673-81

*Advanced technology permits early diagnosis of most congenital deficiencies in hematopoietic stem cells (HSC) and numerous metabolic disorders. Postnatal bone marrow-derived HSC has been successfully applied in the treatment of pediatric patients affected with a broad spectrum of congenital disorders and inborn errors of metabolism. There are significant problems with postnatal bone marrow transplantation, however. By the time that most of these children are considered for transplantation, they already have been compromised by their diseases. Other two problems are the need for recipient bone marrow conditioning and suppression using chemotherapy and radiation, and the probability of graft-versus-host disease (GVHD), which is life-threatening condition. Performing the transplant before immunocompetence is well-established, ie, in utero HSC transplantation, may circumvent these difficulties. The combination of fetal immunotolerance and fetal marrow space make the fetus an excellent transplant recipient. Experiments on the mouse, sheep and rhesus monkey have indicated that in utero transplantation is feasible. Human trials are ongoing.*

**Key words :** Bone marrow transplantation, In utero HSC transplantation.

Reprint request: Tanawattanacharoen S, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 10, 1996.

ความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก ซึ่งส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม เป็นสาเหตุการตายและทุพพลภาพในทารกแรกเกิดที่สำคัญ อันก่อให้เกิดผลเสียทางสุขภาพ สังคม และเศรษฐกิจเป็นอย่างมาก ในปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการวินิจฉัยก่อนการคลอด (Prenatal diagnosis) ทำให้สามารถวินิจฉัยความผิดปกติหลายประการของทารกได้รวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น จึงเป็นผลให้สามารถตัดสินใจวางแผนการรักษาที่เหมาะสม หรือตัดสินใจทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงในกรณีที่ความผิดปกตินั้นไม่สามารถรักษาให้หายได้

สิ่งสำคัญประการหนึ่งคือการทำคำปรึกษาแนะนำ<sup>(1)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง หากมีการให้คำปรึกษาแนะนำก่อนการสมรสหรือก่อนตั้งครรภ์ได้ก็จะเป็นประโยชน์อย่างมาก และเมื่อตั้งครรภ์แล้ว ก็จะได้รับคำปรึกษาแนะนำในเรื่องการวินิจฉัยก่อนการคลอดต่อไปตามข้อบ่งชี้ ตลอดจนการให้คำปรึกษาแนะนำแก่คู่สมรสที่มีบุตรซึ่งมีความผิดปกติแต่กำเนิดด้วย ในบางประเทศจะมีการให้ตอบแบบสอบถามเพื่อตรวจคัดกรองก่อนทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด (Prenatal diagnosis questionnaire)<sup>(2)</sup> เพื่อประกอบการพิจารณาด้วย

จากการพัฒนาเทคนิคการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ร่วมกับวิธีการเก็บตัวอย่าง และการพัฒนาด้าน Genetic engineering และ Molecular biology ในปัจจุบันจึงสามารถให้การวินิจฉัยความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกก่อนคลอดได้หลายโรค นำมาสู่การพัฒนาวิธีการรักษาที่ดีขึ้น

### การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (Tissue Transplantation)

ภายหลังจากที่ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายอวัยวะต่างๆ (Organ transplantation) ให้แก่ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของอวัยวะนั้นๆ ก็มีการพัฒนาไปสู่การปลูกถ่ายระดับเซลล์ (Cellular transplantation)

เนื่องจากหากสามารถประสบความสำเร็จจะเกิดประโยชน์หลายประการ กล่าวคือ น่าจะทำได้ง่ายกว่า สามารถเลือกตำแหน่ง ชนิดและปรับปรุงแก้ไขเซลล์ที่จะนำมาปลูกถ่าย ตลอดจนสามารถเก็บรักษาไว้ใช้ภายหลังได้ โดยเซลล์ยังมีชีวิตอยู่ (โดยวิธี Cryopreservation) มีรายงานผลการศึกษาทดลองปลูกถ่าย Hematopoietic stem cells (HSC), pancreatic islet cells และ Hepatocytes อย่างไรก็ตามการศึกษาในเรื่องนี้ยังไม่มี การนำมาใช้ในการรักษาอย่างแพร่หลาย เนื่องจากยังมีข้อจำกัดหลายประการ ยกเว้นกรณีของการปลูกถ่ายไขกระดูก (Bone marrow transplantation) ซึ่งพบว่าใช้รักษาได้ผลดีในหลายๆ โรค<sup>(3-5)</sup> ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ในการปลูกถ่ายไขกระดูกในทารกหลังคลอดอาจมีปัญหามากประการ กล่าวคือทารกที่คลอดแล้วและพร้อมสำหรับการปลูกถ่ายไขกระดูกมักจะมี ความผิดปกติมากแล้วหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคที่เป็นอยู่ ทำให้การรักษาไม่สามารถแก้ไขปัญหาได้ทันทีหรือไม่ได้ผลเต็มที่ นอกจากนี้ยังมีปัญหาเรื่องการเกิด Graft-Versus-Host Disease (GVHD) และการเตรียมไขกระดูกโดยผ่านการฉายรังสีหรือให้เคมีบำบัดเพื่อลดภาวะ GVHD ก็มีผลทำให้เกิดความล้มเหลวในการปลูกถ่ายขึ้น ซึ่งปัญหาดังกล่าวนอกจากทำให้การรักษาไม่ได้ผลดีแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ด้วย

### ทารกในครรภ์ในฐานะผู้รับ (The Fetus as a Host)

ทารกในครรภ์นับเป็นผู้รับในอุดมคติสำหรับการปลูกถ่าย HSC เนื่องจากมีความพร้อมในการรับเซลล์ที่นำมาปลูกถ่ายโดยไม่เกิดการปฏิเสธ (Graft rejection) ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการปลูกถ่าย HSC จะต้องทำก่อนที่ระบบภูมิคุ้มกันจะพัฒนาเต็มที่ และเป็นช่วงที่ไขกระดูกยังไม่เจริญมากนัก เพื่อให้ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายได้อย่างสมบูรณ์ขึ้น เนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องตรวจหา HLA matching ไม่ต้องใช้ยากด

ตารางที่ 1. ความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ที่ให้การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกในทารกหลังคลอด<sup>(6)</sup>

---

1. ความผิดปกติในระบบเม็ดเลือด

1.1 ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

Sickle cell disease,Thalassemia major,Hereditary spherocytosis  
(murine),Fanconi anemia,Pyruvate kinase deficiency (canine)

1.2 ความผิดปกติของ Lymphocytes

Severe combined immunodeficiency disorder (sex linked)  
Severe combined immunodeficiency (adenosine deaminase deficiency)  
Wiskott-Aldrich syndrome

1.3 ความผิดปกติของ Granulocytes

Chronic granulomatous disease,Chediak-Higashi syndrome,  
Infantile agranulocytosis (Kostmann),Cyclic neutropenia (canine),  
Lazy leukocyte syndrome (neutrophil actine deficiency),  
Neutrophil membrane GP-180,Cartilage-hair syndrome

2. Inborn errors of metabolism

2.1 Mucopolysaccharidoses

MPS I	Hurler disease/Hurler-Scheie syndrome
MPS II	Hunter disease
MPS IIIB	Sanfilippo B
MPS IV	Morquio
MPS VI	Maroteaux-Lamy syndrome

2.2 Mucolipidoses

Gaucher disease, Metachromatic leukodystrophy,Krabbe disease,  
Niemann-Pick disease,Beta glucuronidase deficiency (murine),  
Fabry disease,Adrenal leukodystrophy

2.3 ความผิดปกติของ Osteoclast

Infantile osteoporosis

---

ภูมิคุ้มกันซึ่งลดการเกิด Engraftment<sup>(6)</sup> เมื่อพิจารณา  
จากหลักการดังกล่าว จึงมีการศึกษาถึงการปลูกถ่าย  
HSC ในทารกในครรภ์ เพื่อรักษาความผิดปกติแต่

กำเนิดที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ขึ้น ซึ่งเชื่อว่าหากมีการ  
พัฒนาวิธีการให้ดีพอจะสามารถรักษาความผิดปกติดัง  
กล่าวตั้งแต่ในครรภ์ได้หลายโรค

## ทารกในครรภ์ในฐานะผู้ให้ (The Fetus as a Donor)

แหล่งกำเนิด HSC ที่สำคัญซึ่งนำมาใช้ในการปลูกถ่ายให้ทารก ได้แก่

- ดับของทารก
- เลือดจากสายสะดือ
- ไชกระดุกของผู้ใหญ่

เป็นที่ทราบวาระบบภูมิคุ้มกันของทารกมักจะยังไม่พัฒนาเต็มที่ โดยเชื่อว่าระบบภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ในทารกแรกคลอดได้จากมารดา ทารกในครรภ์จะป้องกันตนเองจากสิ่งกระตุ้นภายนอกโดยผ่านกลไกของรก มีการศึกษาพบว่าปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกันของทารกในครรภ์เกิดขึ้นตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 10 สัปดาห์ โดย Lymphocyte ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาดังกล่าวสามารถตรวจพบได้ใน Thymus gland สำหรับในดับของทารกจะพบ Lymphocyte ที่ก่อให้เกิด GVHD ได้เมื่อมีอายุครรภ์อยู่ในช่วง 18 - 20 สัปดาห์ไปแล้ว<sup>(7-9)</sup>

สำหรับ HSC ในคนจะพบครั้งแรกเมื่ออายุครรภ์ 4 สัปดาห์ที่ Yolk sac และต่อมาเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 6 และ 7 สัปดาห์จะพบที่ตับและม้าม ตามลำดับ จนกระทั่งอายุครรภ์ประมาณ 14 - 20 สัปดาห์จะพบ HSC ได้ในไขกระดูก<sup>(6,8)</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าการใช้ HSC จากดับของทารกในช่วงอายุครรภ์ 8-14 สัปดาห์ จะมีข้อดีในการปลูกถ่ายมาก เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันในขณะนั้นยังไม่พัฒนาเต็มที่ จึงมีปัญหาระยะการเกิด GVHD น้อย เท่าที่มีการศึกษามากมายไม่เคยพบว่ามี การเกิด GVHD ในการทำ Fetal liver HSC transplantation เลย<sup>(10-13)</sup>

อย่างไรก็ดี มีข้อจำกัดของการใช้ HSC จากดับของทารกคือ ปัญหาทางด้านจริยธรรม การเตรียมที่มีขั้นตอนที่ยุ่งยาก ปริมาณ HSC ที่ได้ค่อนข้างน้อย ในขณะที่การใช้ HSC จากเลือดจากสายสะดือและไขกระดูกของผู้ใหญ่จะไม่มีปัญหาดังกล่าว<sup>(7)</sup>

ความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ที่อาจให้การรักษาโดยการปลูกถ่าย HSC ในครรภ์ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

## การปลูกถ่าย HSC ในครรภ์ (In Utero HSC Transplantation)

ในปีพ.ศ. 2488 Owen พบว่ามีการถ่ายทอด HSC ระหว่างลูกวัวที่เป็นครรภ์แฝด ทำให้เกิดเป็น Hematopoietic chimerism ขึ้น<sup>(14)</sup> จึงทำให้เกิดความคิดในเรื่องการปลูกถ่าย HSC ให้แก่ทารกในครรภ์เพื่อรักษาโรคบางชนิด จากความคิดดังกล่าวจึงทำให้เริ่มมีการศึกษาขึ้นในสัตว์ทดลองก่อน โดยเริ่มจากสัตว์ที่มีขนาดเล็กคือหนู และขนาดใหญ่ขึ้นตามลำดับคือแกะและลิง

### การศึกษาในสัตว์ทดลอง

ในปีพ.ศ. 2509 Sellers และคณะ ได้รายงานความสำเร็จในการปลูกถ่าย HSC ให้แก่ลูกหนูในครรภ์เป็นครั้งแรก โดยเกิด Engraftment สามารถรักษาโรคโลหิตจางของหนูดังกล่าว และคงอยู่จนหนูตัวนั้นเสียชีวิตไป<sup>(15)</sup>

ในปีพ.ศ. 2525 Zanjani และคณะ ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่าย HSC ในลูกแกะในครรภ์จนเกิด Engraftment แต่แกะตายจากภาวะ GVHD ในภายหลัง<sup>(16)</sup> ต่อมาจึงได้มีการพยายามลดจำนวน T cell ใน HSC ที่จะนำมาปลูกถ่ายลง จนกระทั่งในปีพ.ศ. 2529 Flake และคณะ ได้นำ HSC ที่แยกจากดับของลูกแกะในครรภ์มาใช้ในการปลูกถ่ายจนประสบความสำเร็จโดยไม่เกิดภาวะ GVHD<sup>(17)</sup>

อย่างไรก็ดี ก่อนจะมีการศึกษาในคนมีการศึกษาดังกล่าวในลิง ซึ่งเป็น Nonhuman primate model และประสบความสำเร็จดีโดย Harrison และคณะ ในปีพ.ศ. 2532<sup>(18,19)</sup> หลังจากนั้นยังมีการศึกษาการปลูกถ่าย HSC ในลิงต่อมาอีกระยะหนึ่ง เพื่อหาช่วงเวลาที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายเพื่อนำมาประยุกต์ใช้เมื่อนำมาศึกษาในคน<sup>(3)</sup>

ตารางที่ 2. ความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ที่อาจให้การรักษาโดยการปลูกถ่าย HSC ในครรภ์<sup>(6)</sup>

---

1. ความผิดปกติในระบบเลือด

1.1 ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

Sickle cell disease, Thalassemia major, Fanconi anemia

1.2 ความผิดปกติของ Lymphocytes

Severe combined immunodeficiency disorder (sex linked)

Severe combined immunodeficiency (adenosine deaminase deficiency)

Wiskott-Aldrich syndrome

1.3 ความผิดปกติของ Granulocytes

Chronic granulomatous disease, Chediak-Higashi syndrome,

Infantile agranulocytosis (Kostmann)

2. Inborn errors of metabolism

2.1 Mucopolysaccharidoses

MPS I Hurler disease/Hurler-Scheie syndrome

MPS II Hunter disease

MPS IIIB Sanfilippo B

MPS IV Morquio

MPS VI Maroteaux-Lamy syndrome

2.2 Mucopolipidoses

Gaucher disease, Metachromatic leukodystrophy, Krabbe disease,

Niemann-Pick disease, Fabry disease, Adrenal leukodystrophy

2.3 ความผิดปกติของ Osteoclast

Infantile osteoporosis

---

นอกจากนี้ ในปีพ.ศ. 2535 Zanjani และคณะ ได้ทดลองนำ HSC ที่แยกจากตับของทารกในครรภ์ของคนที่ไปปลูกถ่ายให้กับลูกแกะในครรภ์ พบว่าสามารถเกิด Engraftment ซึ่งคงอยู่ได้และตรวจพบจนลูกแกะมีอายุถึง 2 ปี<sup>(20)</sup>

การศึกษาในคน

ในปีพ.ศ. 2529 Linch และคณะ ได้นำ T cell-depleted maternal bone marrow HSC มา

ปลูกถ่ายให้ทารกในครรภ์ซึ่งเกิดภาวะ Severe hemolytic anemia จาก Rh isoimmunization ทารกมีชีวิตรอดจนคลอดได้ แต่ตรวจไม่พบการเกิด Engraftment ภายหลังคลอด<sup>(21)</sup>

ในปีพ.ศ. 2532 มีรายงานการประสบความสำเร็จในการปลูกถ่าย HSC ให้แก่ทารกในครรภ์สำเร็จเป็นรายแรก โดย Touraine ทำการปลูกถ่าย Fetal liver HSC และ Thymus ให้แก่ทารกในครรภ์ ซึ่งเป็นโรค Bare lymphocyte syndrome (BLS) และพบว่า

เกิด Engraftment 10% หลังจากทารกคลอดมีการปลูกถ่าย Fetal liver HSC ให้อีก 7 ครั้ง แต่พบว่าไม่มีการเกิด Engraftment เพิ่ม<sup>(13,22)</sup>

หลังจากนั้น ในปีพ.ศ. 2533 Touraine ได้ทำการปลูกถ่าย Fetal liver HSC ให้แก่ทารกในครรภ์ที่เป็นโรค Severe combined immunodeficiency (SCID) และ Beta-thalassemia แต่สามารถตรวจพบการเกิด Engraftment ได้โดยวิธี DNA fingerprint analysis เท่านั้น<sup>(13,22)</sup> และในปีเดียวกันนี้ Slavin และคณะได้ปลูกถ่าย Paternal bone marrow HSC ให้แก่ทารกในครรภ์ที่เป็นโรค Metachromatic leukodystrophy 2 ราย และ Beta-thalassemia 1 ราย แต่ไม่เกิด Engraftment เลย<sup>(23)</sup>

ในปีพ.ศ. 2535 ที่ UCSF ได้ทำการปลูกถ่าย HSC โดยใช้ T cell-depleted maternal bone marrow HSC ให้กับทารกในครรภ์ 3 ราย ซึ่งเป็นโรค Alpha-thalassemia, SCID และ Chediak-Higashi syndrome ตามลำดับ ในทารกแรกพบ Microscopic engraftment ซึ่งตรวจยืนยันด้วย วิธี Fluorescent in situ hybridization (FISH) ส่วนใน 2 รายหลังไม่พบการเกิด Engraftment<sup>(6)</sup>

ต่อมาในปีพ.ศ. 2536 Thilaganthan และ Nicolaidis ได้ทำการปลูกถ่าย T cell-depleted maternal bone marrow HSC ให้แก่ทารกในครรภ์ที่เป็น Rh isoimmunization ซึ่งไม่เกิด Engraftment แต่เป็นที่น่าสนใจว่าทารกไม่แสดงปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อของมารดา แต่จะแสดงปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันอย่างเต็มที่กับ Antigen อื่นๆ<sup>(24)</sup>

### อนาคตของการปลูกถ่าย HSC ในครรภ์

เนื่องจากวิวัฒนาการด้านวิธีการวินิจฉัยก่อนการคลอด (Prenatal diagnosis) ทำให้สามารถวินิจฉัยความผิดปกติหลายประการของทารกได้รวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น จึงเป็นที่น่าเชื่อว่าในอนาคตอันใกล้นี้ โรค

ที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ใดก็ตามที่สามารถให้การรักษาโดยปลูกถ่ายไขกระดูกภายหลังทารกคลอด ก็ควรที่จะสามารถให้การรักษาได้ตั้งแต่ทารกยังอยู่ในครรภ์ เพื่อผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น รวมไปถึงการรักษาโดย Gene therapy ด้วย อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในคนที่ผ่านมา พบว่ามีเพียงทารกชายเดี่ยวนั้นที่พบการเกิด Engraftment ซึ่งแสดงผลทางคลินิกภายหลังการรักษา<sup>(13,22)</sup> ยังมีคำถามอีกมากมายที่ต้องการการค้นหาคำตอบในการปลูกถ่าย HSC ให้แก่ทารกในครรภ์ เช่น เวลาที่เหมาะสมในการปลูกถ่าย การเตรียม การทำให้ปราศจากเชื้อ<sup>(25)</sup> การเพาะเลี้ยงถนอมรักษา HSC<sup>(26)</sup> และการจัดตั้ง Fetal tissue bank<sup>(27)</sup> HSC ที่ดีควรมาจากทารกในครรภ์หรือผู้ใหญ่จำนวน HSC ที่เหมาะสม ตลอดจนวิธีการที่สะดวกและเหมาะสมที่สุดในการปลูกถ่าย เช่น มีการศึกษาพัฒนาเทคนิคการปลูกถ่าย HSC ให้ทารกในครรภ์ โดยนำ Embryofetoscapy เข้ามาช่วย พบว่าได้ผลดี<sup>(28)</sup> การศึกษาเพื่อให้ได้คำตอบสำหรับคำถามดังกล่าวจึงเป็นวิถีทางที่จะนำไปสู่ความสำเร็จในการรักษาทารกในครรภ์ที่เป็นโรคด้วยวิธีดังกล่าว ซึ่งหากประสบผลสำเร็จจะสามารถลดภาระต่อทางครอบครัว สังคม และเศรษฐกิจของประเทศชาติเป็นอย่างมาก

### ธนาคารเนื้อเยื่อทารก (Fetal Tissue Bank)

ดังที่กล่าวมาแล้ว การใช้ HSC ที่นำมาจากทารกมีข้อดีหลายประการ แต่ปัญหาสำคัญที่เกิดขึ้นได้แก่ปัญหาด้านจริยธรรม มีความพยายามหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวโดยใช้ HSC จากเลือดจากสายสะดือของทารกแรกคลอด และจัดตั้ง Fetal tissue bank ขึ้น ปัญหาที่ตามมาคือเลือดที่นำมาใช้มีปริมาณจำกัด หากปริมาณ HSC ที่นำมาปลูกถ่ายไม่เพียงพอจะไม่สามารถจัดหาเพิ่มเติมได้<sup>(8,29)</sup>

ต่อมามีการพยายามแยก HSC จากทารกที่เกิดจากการแท้งเองหรือการตั้งครรภ์นอกมดลูกมาใช้

แต่พบว่ามีข้อจำกัดหลายประการที่ทำให้ไม่ประสบความสำเร็จเท่าไรนักเมื่อเปรียบเทียบกับ HSC ที่แยกได้จากทารกที่มาจาก Elective abortion โดยเฉพาะปัญหาเกี่ยวกับการติดเชื้อ Tissue viability และความผิดปกติทางโครโมโซมของทารก<sup>(30)</sup> จึงไม่เป็นที่นิยมแพร่หลายนัก

การใช้ HSC จากตับของทารกจึงเป็นวิธีที่น่าจะได้ผลดีหากสามารถลดปัญหาด้านจริยธรรมได้ สถาบันในประเทศที่ไม่มีข้อจำกัดทางกฎหมายและจริยธรรมมีการจัดตั้ง Fetal tissue bank จากตับของทารกขึ้น แต่ในสถาบันที่มีข้อจำกัดดังกล่าวก็พยายามที่จะจัดตั้ง Fetal tissue bank โดยให้มีข้อบ่งชี้และกฎเกณฑ์ที่ชัดเจนในการทำ Elective abortion และยึดถือปฏิบัติอย่างเคร่งครัด<sup>(31)</sup> ซึ่งหากการจัดตั้ง Fetal tissue bank ดังกล่าวประสบความสำเร็จ ก็จะเป็นการส่งเสริมให้การรักษาทารกในครรภ์ที่เกิดโรคประสบความสำเร็จดียิ่งขึ้นเช่นกัน

### อ้างอิง

1. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 1993 Jan 14 ; 328 (2) : 114-20
2. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Levono KJ. Gilstrap LC 3d. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1993 : 939-58
3. Crombleholme TM, Langer JC, Harrison MR, Zanjani ED. Transplantation of fetal cells. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan; 164 (1pt1): 218-30
4. Parkman R. The application of bone marrow transplantation to the treatment of genetic diseases. *Science* 1986 Jun 13; 232 (4756): 1373-8
5. Krivit W, Whitley CB. Bone marrow transplantation for genetic diseases. *N Engl J Med* 1987 Apr 23; 316 (17): 1085-7
6. Diukman R, Golbus MS. In utero stem cell therapy. *J Reprod Med* 1992 Jun; 37 (6): 515-20
7. Hajdu K, Golbus MS. Stem cell transplantation. *West J Med* 1993 Sep; 159 (3): 356-9
8. Crombleholme TM, Bianchi DW. In utero hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy. *Semin Perinatol* 1994 Aug; 18 (4): 376-84
9. Johnson JM, Elias S. Prenatal treatment: medical and gene therapy in the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 1988 Jun; 31 (2): 390-407
10. Lowenberg B, Dicke KA, Van Bekkum DW, Dooren LJ. Quantitative aspects of fetal liver cell transplantation in animals and man. *Transplant Proc* 1976 Dec; 8 (4): 527-32
11. Touraine JL. In utero transplantation of stem cells in humans. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990; 32 (6): 441-4
12. Touraine JL, Raudrant D, Royo C, Rebaud A, Barbier F, Roncarolo MG, Touraine F, Laplace S, Betuel H, Gebuhrer L. In utero transplantation of hematopoietic stem cells in humans. *Transplant Proc* 1991 Feb; 23 (1pt2): 1706-8
13. Touraine JL. Transplantation of fetal liver stem cells into patients and into human fetuses, with induction of immunologic tolerance. *Transplant Proc* 1993 Feb; 25 (1pt2): 1012-3

14. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 1945; 102: 400-2
15. Sellers MJ, Poloni PE. Experimental chimerism in a genetic defect house mouse *Mus musculus*. *Nature* 1996; 212: 80
16. Zanjani ED, Lim G, McGlave PB, Clapp JF, Mann LI, Norwood TH, Stamatoyannopoulos G. Adult hematopoietic cells transplanted to sheep fetuses continue to produce adult globins. *Nature* 1982 Jan 21; 295 (5846): 244-6
17. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Zanjani ED. Transplantation of fetal hematopoietic stem cells in utero: the creation of hematopoietic chimeras. *Science* 1986 Aug 15; 233 (4765): 776-8
18. Crombleholme TM, Longaker MT, Langer JC, et al. In utero hematopoietic stem cell transplantation in the primate. *Surg Forum* 1988; 39: 564-6
19. Harrison MR, Crombleholme TM, Slotnick NR, Golbus MS, Tarantal AF, Zanjani ED. In utero transplantation of fetal liver hematopoietic stem cells in monkeys. *Lancet* 1989 Dec 16; 2 (8677) 1425-7
20. Zanjani ED, Pallavicini MG, Ascensao JL, Flake AW, Langlois RG, Reitsma M, MacKintosh FR, Stutes D, Harrison MR, Tavassoli M. Engraftment and long-term expression of human fetal hematopoietic stem cells in sheep following transplantation in utero. *J Clin Invest* 1992 Apr; 89 (4): 1178-88
21. Linch DC, Rodeck CH, Jones HM, Brent L. Attempted bone-marrow transplantation in a 17-week fetus. *Lancet* 1986 Dec 20-27; 2 (8521-22): 1453
22. Touraine JL. The fetal liver as a source of stem cells for transplantation into fetuses in utero. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1992; 177: 187-93
23. Slavin S, Naparstek E, Ziegler M, Bach G, Schenker JG, Lewin A. Intrauterine bone marrow transplantation for correction of genetic disorders in man. *Exp Hematol* 1990;18:658
24. Thilaganthan B, Nicolaides KH, Morgan G. Intrauterine bone-marrow transplantation at 12 weeks' gestation. *Lancet* 1993 Jul 24;342 (8865): 243
25. Rice HE, Hedrick MH, Flake AW, Donegan E, Harrison MR. Bacterial and fungal contamination of human fetal liver collected transvaginal for hematopoietic stem cell transplantation. *Fetal Diagn Ther* 1993 Mar-Apr; 8 (2): 74-8
26. Ek S, Ringden O, Markling L, Dahlberg N, Prchera H, Seiger A, Sundstrom E, Westgren M. Effects of cryopreservation on subsets of fetal liver cells. *Bone Marrow Transpl* 1993 May; 11 (5): 395-8
27. Westgren M, Ek S, Bui TH, Hagenfeldt L, Markling L, Pschera H, Seiger A, Sundstrom E, Ringden O. Establishment of a tissue bank for fetal stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 May; 73 (5): 385-8



28. Reece EA, Homko C, Goldstein I, Wiznitzer A. Toward fetal therapy using needle embryofetoscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Apr; 5 (4): 281-5
29. Stephenson J. Medical news & perspectives. Terms of engraftment: umbilical cord blood transplants arouse enthusiasm. *JAMA* 1995 Jun 21;273 (23): 1813-5
30. Branch DW, Ducat L, Fantel A, Low WC, Zhou FC, Dayton DH, Gill TJ 3d. Suitability of fetal tissues from spontaneous abortions and from ectopic pregnancies for transplantation. Human Fetal Tissue Working Group. *JAMA* 1995 Jan 4; 273 (1): 66-8
31. Cohen CB, Jonsen AR. The future of the fetal tissue bank. The National Advisory Board on Ethics in Reproduction. *Science* 1993 Dec 10; 262 (5140): 1663-5