



บทที่ 1

บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์เป็นความผิดปกติซึ่งมีสาเหตุมาจากปรากฏการณ์ nondisjunction ของโครโมโซม 21 ขณะที่พ่อหรือแม่สร้างเซลล์สืบพันธุ์ (โครโมโซม 21 เกินมาจากปกติ) ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติทางร่างกาย เช่น ตาห่าง หน้าแบน เพดานแคบ ฯลฯ สตีปัญญาต่ำ ในปี ค.ศ. 1933 Penrose สรุปว่า อายุของแม่เท่านั้นที่มีความสำคัญต่อการเกิดกลุ่มอาการดาวน์ และมักจะเกิดกับลูกที่คลอดจากแม่ซึ่งมีอายุมาก ต่อมา ปี ค.ศ. 1959 Lejenuc และคณะพบว่ากลุ่มอาการดาวน์เกิดจาก nondisjunction และในปี 1970 Juberg และ Jones พบว่าโครโมโซม 21 ที่เกินมา เกิดจาก nondisjunction ในระยะ meiosis II ของ oogenesis ต่อมาในปี ค.ศ. 1978 Hensson และ Mikkelsen พบว่าโครโมโซม 21 ซึ่งเกินมาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์เกิดจาก nondisjunction ได้ทั้งในระยะ meiosis I และ II ของ oogenesis และ spermatogenesis

แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในประชากรแต่ละประเทศ ได้รับการศึกษาและรายงานไว้แล้วหลายเรื่องโดยเฉพาะในประเทศที่พัฒนาแล้ว ทั้งในยุโรป อเมริกาเหนือ และในทวีปเอเชีย การวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้ เทคนิคที่ใช้ศึกษานับว่ามีความสำคัญมาก ปัจจุบันนี้ได้มีผู้นำเอาเทคนิคทางด้านเซลล์ พันธุศาสตร์ และ molecular genetic มาประยุกต์ใช้ด้วยกัน ในการศึกษาแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 (Bricarelli และคณะ, 1988) ทำให้สามารถวิเคราะห์หาแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ได้ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

จากผลการตรวจทางด้านเซลล์พันธุศาสตร์ จากห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2523-2528 พบว่าจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีมากกว่า 50 % ของจำนวนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม ดังตารางที่ 1 เนื่องจากความผิดปกติดังกล่าวมีอุบัติการณ์สูง จึงทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นจำนวนมาก แต่ในประเทศไทยยังไม่มีผู้ใดทำการศึกษาถึงแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์

ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่น่าจะศึกษาวิจัยเรื่องนี้ เพื่อนำข้อมูลไปเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรอื่นๆ ในการวิจัยครั้งนี้ ใช้เทคนิคทางด้านเซลล์พันธุศาสตร์ โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) จากเลือดของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ รวมทั้งเลือดของพ่อและแม่ของผู้ป่วย แล้วใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซม (banding technique) ในการวิเคราะห์ ผลที่ได้จากการศึกษาจะมีความสำคัญมากในการใช้เป็นข้อมูลในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม (genetic counseling) แก่ครอบครัวผู้ป่วย หรือแก่ครอบครัวที่มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรค รวมทั้งทราบสาเหตุของการเกิดโรคว่ามีสาเหตุมาจากพ่อหรือแม่ของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางเซลล์พันธุศาสตร์ จากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลต่าง ๆ ในประเทศไทย

ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาล	ปี พ.ศ. ที่รวบรวม	จำนวนผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของโครโมโซม	% ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์
ราชานุกูล	2524-2528	295	97
จุฬาลงกรณ์	2523-2528	241	67.6
ศิริราช	2524-2528	181	53
เชียงใหม่	2520-2528	114	64.9
สงขลานครินทร์	2529-2529	51	77
พระมงกุฎ	2528-2529	8	50

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาแหล่งกำเนิดของโครโมโซม 21 ซึ่งเกินมามีมาจากพ่อหรือแม่ของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์
2. เพื่อศึกษาว่าการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดในระยะ meiosis I หรือ II ในกระบวนการ oogenesis หรือกระบวนการ spermatogenesis
3. เพื่อศึกษา polymorphism ของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์

ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการดาวน์ ว่ามีสาเหตุความผิดปกติมาจาก พ่อหรือแม่ของผู้ป่วย และความผิดปกตินั้นเกิดขึ้นในระยะใดของกระบวนการ oogenesis หรือ spermatogenesis ซึ่งข้อมูลที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานทางด้าน มนุษย์พันธุศาสตร์ นอกจากนี้ยังทราบลักษณะ polymorphism ของโครโมโซม 21 ใน ผู้ป่วยด้วย

ขอบเขตของการศึกษา

ศึกษาจากการสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ ประมาณ 60 คน พ่อผู้ป่วยประมาณ 60 คน แม่ผู้ป่วยประมาณ 60 คน จากโรงพยาบาลราชานุกูล และ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การตรวจสอบเอกสาร

1866 John Longdon Down ชาวอังกฤษเป็นคนแรกที่อธิบายถึงลักษณะของ รูปแบบที่แน่นอนของกลุ่มอาการดาวน์โดยอาศัยจากการสังเกตในคนไข้ที่มีลักษณะปัญญาอ่อน ซึ่งมีอาการภายนอกคือ มีรอยย่นที่หัวตา หางตาชี้ขึ้น รูปหน้าแบน ลักษณะลายมือผิดปกติ กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก ลำตัวสั้นเหมือนรูปปั้น แต่ปัจจุบันพบว่ากลุ่มอาการดาวน์จะมีความผิดปกติมากขึ้น ทั้งในระดับอนุ และในทางชีวเคมี 50% ของผู้ป่วยอาการดาวน์จะมีอาการ หัวใจพิการแต่กำเนิด (Patterson, 1987) ส่วนใหญ่สมองเล็ก และจะพัฒนามาเป็นต้อ กระจก หรือมีปัญหาในการมองเห็นแบบอื่น ๆ เพราะมีความพิการของเลนส์ในลูกตา ทางด้าน ชีวเคมีมีปริมาณ purine เพิ่มมากขึ้น มีความบกพร่องทางระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ติดเชื้อ ได้ง่าย ประมาณ 20-50% ของผู้ป่วยจะมีอาการของโรค Leukemia ร่วมด้วย (Patterson, 1987) ผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ ส่วนใหญ่จะมีอายุสั้น เมื่อปี 1929 อายุ เฉลี่ยของคนพวกนี้ประมาณ 9 ปี ประมาณปี 1980 มีการบริการทางการแพทย์ดีขึ้น ทำให้เพิ่ม อายุเฉลี่ยของคนพวกนี้มากกว่า 30 ปี และปัจจุบัน 25 % ของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ มีอายุ ถึง 50 ปี (Patterson, 1987)

1930 Adrian Bleyer และ P.J. Wardenburg พบว่าสาเหตุของการเกิด กลุ่มอาการดาวน์อาจเชื่อมโยงกับการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม (nondisjunction) ในระหว่างกระบวนการ meiosis ขณะนั้นยังไม่มีใครนับโครโมโซมของคนได้สำเร็จ จนกระทั่ง

ในปี 1950 Joe Hin Tjio และ Levan สามารถนับโครโมโซมของคนได้ 46 แท่ง และพบว่ากลุ่มอาการดาวน์มีความสัมพันธ์กับการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม (chromosomal nondisjunction) เป็นความจริง ซึ่งในปี 1959 Jerome Lejeune และคณะ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีความผิดปกติแบบ chromosomal nondisjunction (มีโครโมโซมทั้งหมด 47 แท่ง) ซึ่งมีโครโมโซม 21 เป็น 3 แท่ง

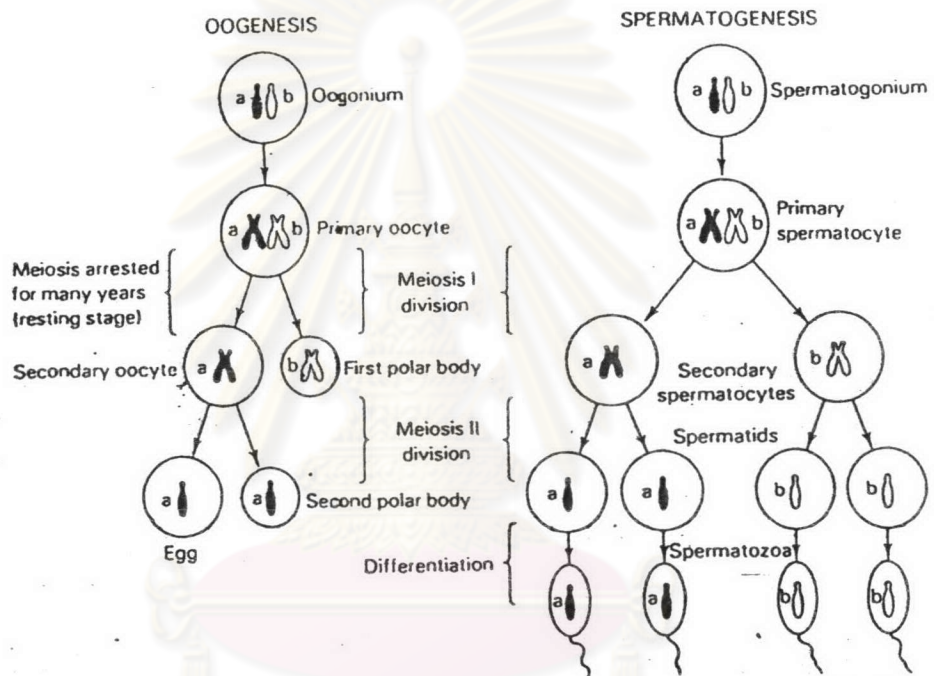
การเกิด chromosomal nondisjunction เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการ oogenesis ในแม่ และกระบวนการ spermatogenesis ในพ่อ ซึ่งอาจเกิดได้ทั้งในระยะ meiosis I และ meiosis II

กระบวนการ oogenesis

เริ่มแรกของกระบวนการ oogenesis นั้น oogonium เจริญไปเป็น primary oocyte ($2n$) ซึ่ง primary oocyte แต่ละเซลล์จะมีการแบ่งนิวเคลียสแบบ meiosis โดย first meiotic division ได้ secondary oocyte (n) 1 เซลล์ กับ first polar body (n) ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าอีก 1 เซลล์ เซลล์ทั้งสองนี้จะเริ่มเจริญตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา ค้างอยู่จนทารกคลอดออกมาเจริญเข้าสู่วัยสาว เมื่อได้รับการกระตุ้นจากฮอร์โมน FSH (follicle stimulating hormone) จากต่อมใต้สมอง จึงมีการแบ่งเซลล์ต่อ เข้าสู่ meiosis II โดย secondary oocyte แบ่งตัวต่อไปได้ ootid 1 เซลล์ และ secondary polar body ซึ่งต่อมา ootid จะเจริญเป็นไข่ที่พร้อมจะได้รับการผสม ส่วน secondary polar body จะสลายตัวไปในที่สุด

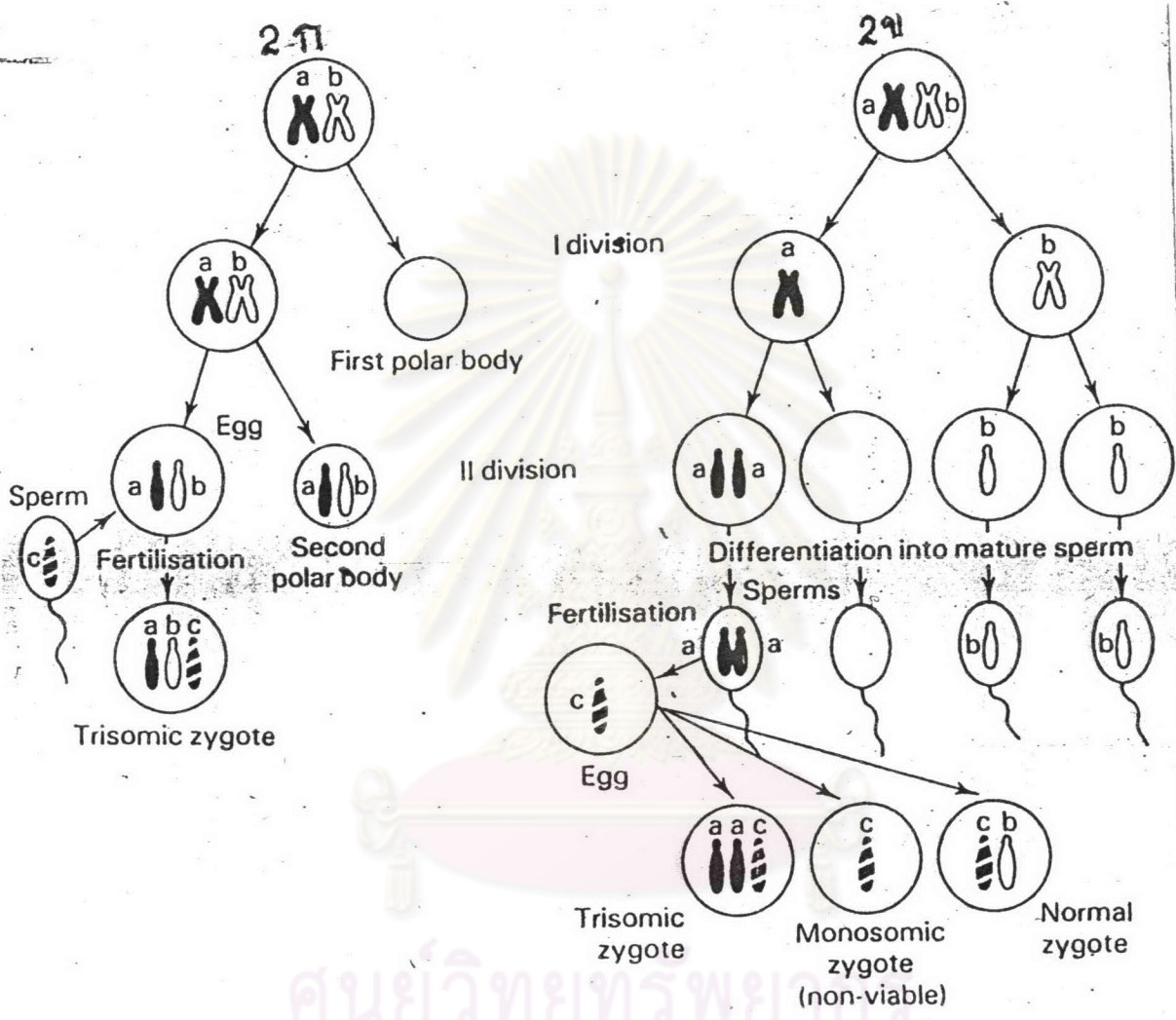
กระบวนการ spermatogenesis

เริ่มแรกของกระบวนการ spermatogenesis นั้น spermatogonium เจริญไปเป็น primary spermatocyte ($2n$) แต่ละเซลล์จะแบ่งนิวเคลียส แบบ meiosis โดย first meiotic division ได้ secondary spermatocyte (n) 2 เซลล์ หลังจากนั้นจึงแบ่งตัวต่อไปเข้าสู่ระยะ meiosis II ได้ spermatid 4 เซลล์ และมี spermiogenesis เกิดขึ้น แต่ละเซลล์จะเจริญกลายเป็น spermatozoa



ภาพที่ 1 แสดงแบบแผนของกระบวนการ oogenesis และกระบวนการ spermatogenesis ในสภาพปกติ (จาก Current Approaches to Down's Syndrome หน้า 28)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 2 แสดงแบบแผนของกระบวนการ oogenesis และกระบวนการ spermatogenesis ในสภาวะที่ผิดปกติ ซึ่งทำให้เกิดการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม

ภาพที่ 2 ก. แสดงการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมซึ่งเกิดขึ้นในกระบวนการ oogenesis ระยะ meiosis I

ภาพที่ 2 ข. แสดงการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมซึ่งเกิดขึ้นในกระบวนการ spermatogenesis ระยะ meiosis II

(จาก Current Approaches to Down's Syndrome หน้า 29)

สาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่ง Lejune และคณะ (1959) ได้อธิบายว่า มีผลมาจากการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม (chromosomal nondisjunction) คู่ที่ 21 ซึ่งอาจเกิดขึ้นระหว่างการแบ่งเซลล์ ทั้งในระยะ meiosis I และระยะ meiosis II ของกระบวนการ oogenesis และกระบวนการ spermatogenesis ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2 ก. และรูปที่ 2 ข. มีผลให้เกิดลักษณะ trisomy 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์

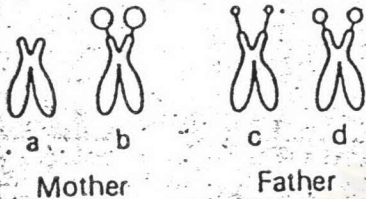
รูปที่ 2 ก. แสดงให้เห็นโครโมโซม 21 ทั้ง 2 แท่ง เกิดการไม่แยกออกจากกันในระยะ meiosis I ในการเจริญเติบโตของ primary oocyte ไปเป็น ovum ดังนั้นใน first polar body จึงไม่มีโครโมโซม 21 อยู่ เมื่อเข้าสู่ระยะ meiosis II จะมีโครโมโซม 21 อยู่เซลล์ละ 2 แท่ง คือแท่ง "a" และแท่ง "b" เมื่อไข่ได้รับการปฏิสนธิกับสเปิร์ม (fertilized) จะเกิด trisomic zygote ซึ่งโครโมโซม 21 ทั้ง 3 แท่ง จะมีจุดกำเนิดที่แตกต่างกัน ("a", "b" และ "c")

รูปที่ 2 ข. แสดงกระบวนการ spermatogenesis ซึ่งมีการแบ่งเซลล์อย่างปกติ ในระยะ meiosis I ปรากฏการณ์ของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม (chromosomal nondisjunction) เกิดขึ้นในระยะ meiosis II ซึ่งในที่สุดมีผลทำให้ได้สเปิร์มที่ปกติ 2 เซลล์ sperm ที่ไม่มีโครโมโซม 21 1 เซลล์ และสเปิร์มที่มีโครโมโซม 21 เกินมา 1 แท่ง 1 เซลล์ เมื่อไปผสมกับไข่ปกติจะทำให้ได้ trisomic zygote ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดกลุ่มอาการดาวน์ จะเห็นได้ว่า zygote ที่เป็น trisomy 21 จะมีโครโมโซม 21 ซึ่งมีแหล่งกำเนิดจาก 2 แหล่ง ซึ่งจะมีโครโมโซมที่เหมือนกันทุกอย่าง 2 แท่ง และอีกแท่ง จะมีความแตกต่างกันบ้างตามลักษณะ polymorphism ของโครโมโซม "a", "b" และ "c"

ลักษณะ polymorphism ของโครโมโซมคู่ที่ 21

ในการย้อมแถบโครโมโซมแบบ Q-banding จะพบลักษณะ polymorphism ของโครโมโซม 21 เช่น ลักษณะขนาดของ satellite, ความยาวของก้านชู satellite (stalk), การติดสีบริเวณเซนโตรเมียร์ (centromeric region) ซึ่งเห็นได้จากการเรืองแสงของโครโมโซมบริเวณนั้น เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดเรืองแสงฟลูออเรสเซนส์ จากการศึกษาโดยใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมแบบ Q-band สามารถจำแนกลักษณะ polymorphism ของโครโมโซม 21 ได้ 4 แบบ ดังต่อไปนี้ (แสดงในภาพที่ 3)

Parental marker chromosomes



Combinations found in trisomic offspring

1. This trisomic child has 'c' from the father and 'a', 'b' from the mother indicating a failure which occurred in the first meiotic division in the mother.

2. This trisomic child has 'a' from the mother and 'c', 'd' from the father indicating a failure which occurred in the first meiotic division in the father.

3. This trisomic child has father's 'c' chromosome and two identical 'b' chromosomes from the mother indicating a failure which occurred in the second meiotic division in the mother.

4. This trisomic child has mother's 'a' chromosome and two identical 'c' chromosomes from the father indicating a failure which occurred in the father's second meiotic division.

(Combinations in normal offspring: ac, ad, bc, bd)

ภาพที่ 3 แสดง polymorphism แบบต่าง ๆ ของโครโมโซม 21
(จาก Current Approaches to Down's Syndrome
หน้า 31)

1. ไม่มี satellites
2. มี satellites ขนาดใหญ่
3. มี satellites ขนาดเล็ก อยู่บน stalk ที่ยาว
4. มี satellites ขนาดกลาง

จากการศึกษาโดยใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซม (Lieznerski และ Lindsten, 1972) สามารถวิเคราะห์แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ว่ามาจากการสร้างเซลล์สืบพันธุ์ในพ่อหรือแม่ของผู้ป่วย ปรากฏการณ์การไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมเกิดขึ้นในระยะใดของการแบ่งเซลล์แบบ meiosis (เปรียบเทียบภาพที่ 2 และภาพที่ 3) โดยอาศัยกฎง่าย ๆ 3 ข้อ ดังนี้คือ

1. ถ้าผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีโครโมโซม 21 ทั้ง 3 แท่งแตกต่างกัน ปรากฏการณ์ของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม เกิดขึ้นในระยะ meiosis I
2. ถ้าผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์มีโครโมโซม 21 สองแท่งเหมือนกันอีก 1 แท่งแตกต่างออกไป ปรากฏการณ์ของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม เกิดขึ้นในระยะ meiosis II
3. เปรียบเทียบโครโมโซม 21 ทั้ง 3 แท่ง ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ กับโครโมโซม 21 ในพ่อและแม่ของผู้ป่วย สามารถวิเคราะห์ได้ว่าปรากฏการณ์ของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมเกิดขึ้นในกระบวนการสร้างเซลล์สืบพันธุ์ในพ่อหรือในแม่ของผู้ป่วย

การศึกษาถึงแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 (ตารางที่) ศึกษาเป็นครั้งแรกโดย Grouchy เมื่อปี 1970 ในปีเดียวกันนี้ Juberg และ Jones ก็ได้ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ด้วยโดยเสนอผลงานเกี่ยวกับ marker chromosome ที่ผิดปกติ เขาเสนอว่า nondisjunction สามารถเกิดขึ้นได้ในกระบวนการ oogenesis ที่ระยะ meiosis II ต่อมา Liezneoski และ Lindsten (1972) ได้รายงานผลการศึกษาลงถึงแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ไว้ 1 ราย ซึ่งพบว่า nondisjunction เกิดจากกระบวนการ oogenesis ที่ระยะ meiosis I จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 2 ราย ต่อมา ในปี 1973 ได้มีผู้สนใจศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้กันมาก และมี

รายงานเสนอไว้หลายฉบับเช่น Kajii และ Niikawa ได้รายงานผลการศึกษาไว้ 1 ราย ซึ่งได้ผลตรงกับรายงานของ Lieznarski และ Lindsten แต่ Mutton (1973) ได้รายงานผลการศึกษาของเขาพบว่าสาเหตุการเกิดการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ที่เกินมาเกิดจาก oogenesis ในระยะ meiosis II โดยรายงานจากการศึกษาในผู้ป่วย กลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่จาก 1 ครอบครัว Punnett และ Kistenmacher (1973) ได้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่ผู้ป่วย จำนวน 10 ครอบครัว แต่สามารถตรวจสอบผลได้เพียง 2 ราย พบว่าแหล่งกำเนิดของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I 1 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II 1 ราย แต่ในปีเดียวกัน Robinson (1973) ซึ่งได้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่ จำนวน 12 ครอบครัว พบว่ามี 4 ราย ที่สามารถตรวจสอบโครโมโซมได้ ซึ่งทั้ง 4 รายนี้มีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I ทั้งหมด Sasaki และ Hava (1973) ได้รายงานผลการศึกษาไว้ในผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II ซึ่งได้ผลเหมือนกับรายงานผลของ Uchida (1973) ที่วิเคราะห์ผลได้จากผู้ป่วย 1 ราย ในการศึกษาจากผู้ป่วย 20 ราย

ต่อมาในปี ค.ศ. 1975 Bott, Sekhon และ Lubs ศึกษาแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ 59 ราย พบว่า 3 ราย เกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis II อีก 4 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II นอกนั้นวิเคราะห์โครโมโซมไม่ได้ Detrillaur (1975) พบว่าในผู้ป่วย 2 ราย เกิดจากกระบวนการ oogenesis ทั้ง 2 ราย โดยระยะ meiosis I 1 ราย และเกิดในระยะ meiosis II 1 ราย Emberger และ Taib (1975) รายงานผลการศึกษาจากผู้ป่วย 1 ราย พบว่าเกิดจาก oogenesis ในระยะ meiosis II Hara และ Sasaki (1975) ศึกษาในผู้ป่วย 33 ราย ได้รายงานว่า มีผู้ป่วย 3 ราย ที่แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม เกิดจากกระบวนการ oogenesis โดยเกิดในระยะ meiosis I 1 ราย ในระยะ meiosis II 2 ราย ส่วนอีก 1 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II และวิเคราะห์โครโมโซมไม่ได้ในผู้ป่วย 29 ราย ส่วน Giraud Mattei และ Mattei (1975) ทำการศึกษาในผู้ป่วยจากประเทศฝรั่งเศสพร้อมทั้งพ่อ

และแม่ จำนวน 32 ครอบครัว ได้รายงานครอบครัวที่วิเคราะห์โครโมโซมได้เพียง 3 ราย ซึ่งสาเหตุของการเกิดการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 นั้นเกิดจากกระบวนการ oogenesis ทั้งหมด โดยเกิดในระยะ meiosis I 1 ราย เกิดในระยะ meiosis II 2 ราย

ในปี ค.ศ. 1976 Kajii และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาค้นคว้าจากผู้ป่วยที่วิเคราะห์โครโมโซมได้ 3 ราย พบว่าทั้งหมดมีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I ซึ่งตรงกับรายงานการศึกษาของ Moore และคณะ (1976) ที่ได้รายงานไว้ในผู้ป่วย 1 ราย แต่ Schmidt, Dar และ Nitowsky (1976) ซึ่งได้ศึกษาในผู้ป่วย 40 ครอบครัว ได้รายงานผลการศึกษาค้นคว้าจากผู้ป่วย 23 ราย พบว่า 22 ราย เกิดจาก oogenesis ในระยะ meiosis I และอีก 1 ราย เกิดจาก spermatogenesis ในระยะ meiosis I นอกจากนี้ในปีเดียวกันยังมีรายงานของ Wagenbichler (1976) จากประเทศออสเตรีย ได้ศึกษาในผู้ป่วยถึง 70 ราย จากผลที่ศึกษาพบว่า 34 ราย มีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ซึ่งเกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I, 16 ราย ในระยะ meiosis II, 6 ราย และนอกจากนี้เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis อีก 12 ราย โดยแยกเป็น ในระยะ meiosis I 8 ราย ระยะ meiosis II 4 ราย

ในปี ค.ศ. 1977 Magenis และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาค้นคว้าจากประเทศสหรัฐอเมริกาถึงแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ 31 ราย พบว่า 24 ราย เกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I 23 ราย ในระยะ meiosis II 1 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis 7 ราย ซึ่งเกิดในระยะ meiosis I 5 ราย เกิดในระยะ meiosis II 2 ราย Niikawa และคณะ (1977) ได้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ 7 ราย โดยรายงานผลการศึกษาไว้ 4 ราย ซึ่งเกิดจากกระบวนการ oogenesis ทั้งหมด แต่เกิดในระยะ meiosis I 3 ราย เกิดในระยะ meiosis II 1 ราย

ต่อมาปี ค.ศ. 1978 Hansson และ Mikkelsen ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ 72 ราย แต่รายงานไว้ 22 ราย โดยพบว่าเกิดจาก กระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I

9 ราย ในระยะ meiosis II 6 ราย เกิดจาก spermatogenesis 7 ราย โดยเกิดในระยะ meiosis I 3 ราย เกิดในระยะ meiosis II 4 ราย แต่ Schmidt, Sakola และ Nitowsky (1978) ได้รายงานผลการศึกษาได้จากผู้ป่วย 1 ราย มีสาเหตุของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในกลุ่มอาการดาวน์ เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II แต่รายงานผลการศึกษาของ Verma และ Dosik (1978) ซึ่งรายงานผลการศึกษาของผู้ป่วย 1 ราย เหมือนกันพบว่าเกิดจาก spermatogenesis ในระยะ meiosis I

ในปี ค.ศ. 1979 Mattei และคณะ จากประเทศฝรั่งเศส ได้ศึกษาในผู้ป่วย 61 ราย ได้รายงานผลการศึกษาไว้ 42 ราย พบว่า 34 ราย เกิดจาก oogenesis โดยเกิดในระยะ meiosis I 29 ราย เกิดในระยะ meiosis II 5 ราย ส่วนอีก 8 ราย เกิดจาก spermatogenesis ในระยะ meiosis I และในระยะ meiosis II อย่างละ 4 รายเท่า ๆ กัน

การศึกษาเกี่ยวกับแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในกลุ่มอาการดาวน์ เท่าที่ผ่านมาตั้งแต่ปี 1970 จนถึงปี 1977 ส่วนใหญ่การศึกษาได้ประยุกต์ใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมด้วยสี quinacrine ซึ่งเรืองแสงฟลูออเรสเซนต์ โดยศึกษาถึง heteromorphism ของโครโมโซม 21 (De Grouchy 1970), Juberg และ Jones (1970), Lieznerski และ Lindsten (1972), Uchida (1973), Sasaki และ Hara (1973), Robinson (1973) และ Magenis และคณะ (1977), Hansson และ Mikkelsen (1978), Mattei และคณะ (1979) จนกระทั่งถึงปี ค.ศ. 1980 Mikkelsen และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยพร้อมทั้งพ่อและแม่ของผู้ป่วย จำนวน 110 ครอบครัว จากประเทศเดนมาร์กโดยประยุกต์ใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมหลาย ๆ แบบ คือ Q-banding, NOR-banding และ G-banding และได้รายงานผลการศึกษาไว้ในผู้ป่วย 73 ราย ในจำนวนนี้ 61 รายมีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ oogenesis โดยเกิดในระยะ meiosis I 49 ราย ในระยะ meiosis II 12 ราย อีก 12 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis I 10 ราย ในระยะ meiosis II 2 ราย และในปีเดียวกัน Roberts และ Callow ก็ได้ใช้เทคนิค Q-band ในการตรวจสอบหาแหล่ง

กำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ โดยใช้วิธีเพิ่มความเข้มข้นในระดับต่าง ๆ กัน ในการอัดรูป แล้ววิเคราะห์ผลจากรูปถ่าย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยรวมทั้งพ่อและแม่ของผู้ป่วยจำนวน 20 ราย แต่วิเคราะห์ผลได้ชัดเจนเพียง 9 ราย โดยเกิดจากกระบวนการ oogenesis 5 ราย ซึ่งเกิดในระยะ meiosis I 4 ราย ในระยะ meiosis II 1 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis 4 ราย ซึ่งเกิดในระยะ meiosis I 1 ราย ในระยะ meiosis II 3 ราย

ในปี ค.ศ.1981 Jacobs และ Mayer ศึกษาในผู้ป่วยรวมทั้งพ่อและแม่ 45 ครอบครัว ซึ่งมีทั้งผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ และผู้ป่วยซึ่งแท้งจากครรภ์มารดา โดยย้อมโครโมโซมด้วย dichloromethoxy acridine และ spermidine mixture โดยดูจาก heteromorphism และ satellite association จากผลการศึกษาสามารถวิเคราะห์ผลการตรวจโครโมโซมได้ 16 ราย แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วย 14 ราย เกิดจากกระบวนการ oogenesis เกิดในระยะ meiosis I 11 ราย ในระยะ meiosis II 3 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ทั้ง 2 ราย ในระยะ meiosis II ส่วนผลการศึกษาของ Jongbloet และ Hamers (1981) ได้รายงานผลการศึกษาไว้ 64 ราย จากการศึกษาในผู้ป่วย 100 ราย พบว่า 51 ราย เกิดจากกระบวนการ oogenesis โดยเกิดในระยะ meiosis I 35 ราย เกิดในระยะ meiosis II 16 ราย ส่วนอีก 13 ราย เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis I 6 ราย เกิดในระยะ meiosis II 7 ราย และในปี 1981 ในประเทศสหรัฐอเมริกา Manning และ Goodman ได้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์รวมทั้งพ่อและแม่ จำนวน 15 ครอบครัว โดยการใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมแบบ Q-band โดยการย้อมโครโมโซมด้วย quinacrine hydrochloride โดยวิเคราะห์โครโมโซมได้ผล 12 ราย 10 ราย (66.7%) มีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมเกิดจากกระบวนการ oogenesis ในระยะ meiosis I ทั้งหมด อีก 2 ราย (33.3%) เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis II ทั้งหมด

Jongbloet Mulder และ Hamers (1981) จากประเทศเนเธอร์แลนด์ ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่ จำนวน 287 ครอบครัว ในแถบยุโรปพบว่า แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 เกิดจากกระบวนการ oogenesis ระยะ meiosis I 63% ระยะ meiosis II 17% ส่วนอีก 20% เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis แต่รายงานผลการศึกษาของ Mazo และคณะในปีเดียวกัน (1982) พบว่าจากการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่ จำนวน 48 ครอบครัว มีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม เกิดจากกระบวนการ oogenesis 20 ราย ในระยะ meiosis I 17 ราย ระยะ meiosis II 3 ราย และเกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ในระยะ meiosis I 6 ราย ในระยะ meiosis II 1 ราย

ในปี ค.ศ. 1983 Hamers และคณะ ได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์พร้อมทั้งพ่อและแม่ จำนวน 100 ราย พบว่า 20% ของผู้ป่วยมีแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 มาจากกระบวนการ spermatogenesis ซึ่งเกิดในระยะ meiosis I และ ระยะ meiosis II ครึ่งต่อครึ่ง ส่วนอีก 80% เกิดจากกระบวนการ oogenesis ซึ่ง 2 ใน 3 ของจำนวนนี้เกิดในระยะ meiosis I และ 1 ใน 3 เกิดในระยะ meiosis II

ในปี ค.ศ. 1983 นี้ Juberg และ Mowrey ได้รวบรวมผลการศึกษาจากประเทศต่าง ๆ ตั้งแต่ปี 1970 ถึง 1982 และนำมาวิเคราะห์รวมกัน สรุปว่า แหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ 79.1% เกิดจากกระบวนการ oogenesis และ 29.9% เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis ซึ่งข้อมูลทั้งหมดส่วนใหญ่ศึกษาวิเคราะห์โดยอาศัยเทคนิค Q-banding โดยศึกษาจาก polymorphism และ heteromorphism ของโครโมโซม 21

ต่อมาในปี ค.ศ. 1984 Davies และคณะ ใช้เทคนิคทาง molecular polymorphism ศึกษาเกี่ยวกับการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ ซึ่งจะทำได้วิเคราะหโครโมโซมได้มากขึ้น โดยใช้ DNA probe วิเคราะห์กับ DNA บนโครโมโซม 21 และศึกษาจาก polymorphism ของโครโมโซม 21 ด้วย

ต่อมาจึงได้มีผู้สนใจนำเทคนิคทางด้านเซลล์พันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้กับเทคนิคทางด้าน molecular polymorphism มาศึกษาวิจัยเพื่อหาแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม โดยในปี 1988 Stewart และคณะ จากประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ประยุกต์ใช้เทคนิคทางด้านเซลล์พันธุศาสตร์ โดยใช้การย้อมแถบโครโมโซมแบบ Q-banding ย้อมด้วย dichloromethoxyacridine/spermine และเทคนิคทางด้าน molecular polymorphism มาศึกษาแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์ พร้อมทั้งพ่อและแม่ของผู้ป่วย 5 ครอบครัว การใช้เทคนิคทางด้าน molecular polymorphism สามารถตรวจสอบโครโมโซม ได้ทั้ง 5 ราย โดย 3 ราย ให้ผลตรงกับการตรวจสอบทางเซลล์พันธุศาสตร์ เทคนิคทางด้าน molecular polymorphism สามารถตรวจสอบได้ถึงระดับการเกิด crossing over จากผลการตรวจสอบโครโมโซมทั้ง 5 ราย พบว่า 1 ราย (20%) เกิดการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม 21 จากกระบวนการ spermatogenesis และอีก 4 ราย (80%) เกิดจากกระบวนการ oogenesis และในปีเดียวกันนี้ Bricarcelli และคณะ จากสถาบันมะเร็งในสหรัฐอเมริกา ได้ศึกษาโดยใช้วิธีคล้าย ๆ กับ Stewart และคณะ คือใช้เทคนิคทางเซลล์พันธุศาสตร์ควบคู่กับเทคนิคทางด้าน molecular polymorphism พบว่าผลของแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซม เกิดจากกระบวนการ oogenesis 70.2% เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis 29.8%

ในประเทศรัสเซียมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988 โดย Davidenkova, Butomo และ Kovaleva พบว่าแหล่งกำเนิดของการไม่แยกออกจากกันของโครโมโซมในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน์เกิดจากกระบวนการ oogenesis 66% เกิดจากกระบวนการ spermatogenesis 34% และมีการรายงานผล 84 ราย จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 140 ครอบครัว

ขณะนี้ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้มาก่อนเลย จึงยังไม่มีรายงานผลการศึกษาทางด้านนี้ ดังนั้นการศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงเป็นการบุกเบิกงานวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้เป็นครั้งแรกในประเทศไทย