



บทที่ 4

อภิปรายผลการศึกษา

ผลที่ได้จากการตรวจสอบโครโมโซมของเด็กทารกแรกเกิดอย่างต่อเนื่อง จำนวน 964 ราย พบว่ามี 7 รายที่แสดงความผิดปกติของโครโมโซม (0.73%) โดย 4 รายมีความพิการแต่กำเนิดร่วมด้วย ซึ่งในจำนวนนี้มี 2 ราย ที่มีความผิดปกติรุนแรงมากจนเสียชีวิตในเวลาต่อมา และมี 3 ราย ที่ทารกคลอดออกมามีความปกติทุกอย่าง แต่ผลจากการตรวจสอบโครโมโซมกลับพบว่ามีความผิดปกติ (ตารางที่ 2) ความผิดปกติดังกล่าวเข้าใจว่า คงไม่รุนแรงหรืออาจจะเป็นลักษณะ polymorphism ก็ได้

อายุของ บิดา-มารดา ของเด็กทารก (โดยเฉพาะมารดา) จะมีความสัมพันธ์กับลักษณะความผิดปกติของโครโมโซมที่พบในบางกลุ่มอาการเท่านั้น จากตารางที่ 2 จะเห็นว่า มีเพียงกรณีของกลุ่มอาการแบบดาวน์ เท่านั้นที่พบใน บิดา-มารดา ที่มีอายุมาก ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยมีรายงานไว้ นอกจากนี้แล้วกลับพบในบิดา-มารดา ที่มีอายุน้อย ที่เป็น เช่นนี้อาจเป็นไปได้ที่ความผิดปกติในกลุ่มอาการดังกล่าว ไม่ได้เกี่ยวข้องกับอายุของบิดา-มารดา สาเหตุการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมใน บิดา-มารดา อายุน้อยนี้ ผู้ศึกษาคิดว่าน่าจะมีสาเหตุมาจากสิ่งแวดล้อม ซึ่งอาจจะมาจากทั้งสิ่งแวดล้อมภายในร่างกายของมารดา เช่นระบบฮอร์โมน และอาจจะมาจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น สารเคมีต่าง ๆ รังสี และ ยารักษาโรค ที่ได้รับเข้าไปในร่างกาย ซึ่งในกรณีหลังนี้ คิดว่าเป็นปัจจัยที่น่าให้ความสนใจ เพราะว่า สิ่งแวดล้อมของโลกกำลังถูกปนเปื้อนและถูกคุกคามไปด้วยสารพิษและสารเคมีที่มนุษย์เราผลิตขึ้นมา จึงเป็นเหตุให้มนุษย์เรามีโอกาสสัมผัสกับสารเคมีมากขึ้นซึ่งเมื่อถูกสะสมไว้ในร่างกายอาจมีผลต่อสภาวะพันธุกรรม (โครโมโซม) ภายในร่างกายของเราก็ได้และอาชีพของ บิดา-มารดา ของเด็กทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติก็พบว่า ส่วนใหญ่จะประกอบอาชีพรับจ้างทั่วไป

ความสัมพันธ์ระหว่างอายุของบิดามารดากับความผิดปกติของโครโมโซมของทารกจากตารางที่ 1 เมื่อจำแนกอายุของบิดามารดาที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปกับที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีแล้วพบว่า กรณีมารดาที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปมีอยู่ทั้งหมด 50 คนนั้น มีลูกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมแบบ autosomal aneuploid อยู่ 1 คน ในขณะที่มารดาที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี มีอยู่ทั้งหมด 914 คน มีลูกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมเพียง 2 คน ซึ่งเมื่อใช้ค่า chi-square ทดสอบอัตราการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมแบบ autosomal aneuploid ของลูกในมารดาทั้ง 2 กลุ่มอายุแล้ว พบว่า มีความแตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($\chi^2 = 4.85$; $p = 0.027$) แสดงให้เห็นว่า อายุของมารดาเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมแบบ autosomal aneuploid ในทางตรงกันข้าม กรณีบิดาที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ที่มีอยู่ 155 คนนั้น ไม่มีลูกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมแบบ autosomal aneuploid เลย ในขณะที่บิดาที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีที่มีอยู่ 810 คนนั้น มีลูกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมแบบ autosomal aneuploid อยู่ 3 คน เมื่อใช้ค่า chi-square ทดสอบอัตรา การเกิดความผิดปกติของโครโมโซมแบบนี้ของลูกในบิดาทั้ง 2 กลุ่มอายุแล้ว พบว่า กลับไม่มีความแตกต่างกัน ($\chi^2 = 0.58$; $p = 0.447$) แสดงว่าอายุของบิดาไม่ได้เป็นปัจจัยที่ เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมแบบนี้เลย

จำนวนเด็กทารกแรกเกิดที่ถูกตรวจสอบโครโมโซมทั้งหมด 964 ราย จากการเก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือเด็กจำนวน 1,000 ราย ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับ บิดามารดาและเด็กทารกจะถูกบันทึกและวิเคราะห์ หลังจากที่ได้ทำการตรวจโครโมโซม ของเด็กเรียบร้อยแล้ว ทั้งนี้เพื่อขจัดปัญหาเกี่ยวกับ อคติ หรือ การลำเอียง (bias) ใน การวิเคราะห์โครโมโซม ภายหลังจากที่ทราบข้อมูลเกี่ยวกับอายุหรือประวัติของบิดา มารดา หรือลักษณะที่ผิดปกติต่าง ๆ ของทารกหลังคลอด ในการเก็บตัวอย่างเลือดทารกในระยะ แรกของการวิจัยก็ประสบกับปัญหาบ้าง ทั้งนี้เพราะตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษามีจำนวนมาก และเก็บทุกรายที่คลอด โดยในแต่ละวันจะมีทารกคลอดประมาณ 8-15 คน ซึ่งมีทั้งที่คลอด ปกติ (vaginal delivery) และคลอดโดยการผ่าออกทางหน้าท้อง (Caesarean section) กระนั้นก็ตามผู้ศึกษาได้พยายามแก้ไขโดยการเก็บรายชื่อคนไข้ที่คลอดในแต่ละ วัน จากสมุดบันทึกการคลอดประจำวัน หากยังไม่ได้เลือดของเด็กทารกคนใดจะแจ้งให้ กุมารแพทย์ช่วยเจาะเลือดเด็กทารกโดยใช้แคปิลลารี ทิวบ์ (capillary tube)

ความร่วมมือของบิดามารดาของเด็กทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซมค่อนข้างมีน้อย แม้ว่าผู้ศึกษาและทางโรงพยาบาลจะได้พยายามติดต่อให้บิดามารดานำเด็ก มาตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย มีบางรายที่ผู้ศึกษาได้ติดตามผลการศึกษา กรณี ราย ที่เป็น Turner syndrome แบบ mosaic หลังจากเด็กอายุได้ 1 ปี พบว่าเด็กมีการ เจริญเติบโตช้ากว่าปกติ, ตัวเล็กและเตี้ย เมื่อทำการเจาะเลือดตรวจซ้ำ ก็พบว่ามีโคร โมโซมผิดปกติเหมือนที่ตรวจครั้งแรก ในการศึกษาครั้งนี้พบความผิดปกติทางด้านโครงสร้าง 2 แบบ คือ แบบแรกเป็น อินเวอร์ชัน (inversion) ของโครโมโซม วาย (Y-chromosome) และแบบที่ 2 เป็น ดับเบิล นอร์ (double NOR) ซึ่งการย้ายแถบ

โครโมโซมแบบ G-band ทำให้เราสามารถจำแนกได้ว่า โครโมโซมที่ผิดปกตินั้นเป็นโครโมโซมคู่ที่เท่าไร ซึ่งถ้าหากเราใช้เทคนิคเดิม (solid or conventional staining) จะไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่าจะบอกได้เพียงกรุปของโครโมโซมเท่านั้น ในรายที่เป็นอินเวอร์ชันของโครโมโซมวายนั้น การย้อมแถบโครโมโซมแบบ C-band ทำให้เราสามารถชี้เฉพาะลงไปได้ว่า ส่วนของโครโมโซมวายนที่เกิดอินเวอร์ชันนั้นจะเกี่ยวข้องเฉพาะส่วน C - negative เท่านั้นไม่ได้เกี่ยวข้องกับส่วน C - positive เลย และเมื่อย้อมด้วยเทคนิค distamycin A-DAPI banding (Lawrence et al, 1982) จะมองเห็นชัดเจมมากยิ่งขึ้น pericentric inversion ของโครโมโซม มีผู้รายงานไว้ว่า ความผิดปกติแบบนี้ไม่ก่อให้เกิดอาการผิดปกติทางร่างกายแต่อย่างใด (Verma et al, 1982, Magenis and Donlon, 1982) ซึ่งจัดเป็น polymorphism อย่างหนึ่งที่พบได้ในประชากรทั่วไป normal variant ของโครโมโซมวายนแบบหนึ่งที่มีคนรายงานไว้ คือ ลักษณะ satellite Y chromosome (Schmid et al, 1984)

ในรายที่เป็น Roberts syndrome โครโมโซมของคนไข้จะมีพฤติกรรมที่เรียกว่า "premature sister chromatid and centromeric separation" กล่าวคือ มีการแยกตัวของซิสเตอร์โครมาทิด (sister chromatid) และเซนตริโอเมอร์ (centromere) เร็วกว่าปกติ ทำให้โครโมโซมในระยะเมตาเฟสมีลักษณะคล้ายทางรถไฟ (railroad - tract appearance) เกี่ยวกับเรื่องนี้ยังไม่มีคำอธิบายที่บังเอิญให้แน่ชัดว่า พฤติกรรมดังกล่าวเกิดขึ้นโดยสาเหตุอะไร (German, 1979) ในปี ค.ศ. 1982 Zengollern และ Hitrec ได้แสดงความคิดว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนตัว ที่มีลักษณะการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ซึ่งสามารถตรวจสอบหาความผิดปกติโดยอาศัยเทคนิคทางเซลล์พันธุศาสตร์ ในการศึกษาครั้งนี้ ได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยรายนี้ตรวจซ้ำกับ control 2 ครั้ง เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งแต่ละครั้งก็ยังไม่พบผลการตรวจเหมือนเดิม ลักษณะทางคลินิกของทารกที่เป็นโรค Roberts syndrome นี้ เหมือนกับที่มีผู้รายงานไว้ทุกอย่าง คือ มีความผิดปกติของร่างกายหลายอย่าง ศรีษะเล็กและเป็นรูป trefoil - shape แขนขาผิดปกติ เป็นต้น

เฮตเตอร์โอมอร์ฟิซึมเป็นคำเทคนิคที่ใช้อธิบาย morphologic chromosome variant ในขณะที่โพลิมอร์ฟิซึม (polymorphism) มักใช้อธิบายเกี่ยวกับ genetic variant chromosome variant ที่พบในการศึกษาครั้งนี้พบ 29 คน จาก 964 คน

คิดเป็นประมาณ 3.01% chromosome variant พบมากในโครโมโซมวาย (Yqh+) โครโมโซมคู่ที่ 9 (9qh+), โครโมโซมคู่ที่ 14 (14ph+), โครโมโซมคู่ที่ 16 (16qh+) และโครโมโซมคู่ที่ 22 (22ph+) นอกจากนี้ยังพบบ้างในโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 15 ซึ่งโครโมโซมที่แสดงลักษณะ polymorphism นี้ จะย้อมติด C-positive เมื่อย้อมด้วยวิธี C-banding ลักษณะ chromosome variant ดังกล่าวนี้อาจพบได้ในประชากรทั่วไปซึ่งจะไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของร่างกายแต่อย่างไร และสามารถถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้

ลักษณะ polymorphism ที่พบในแต่ละคนจะถูกถ่ายทอดตามกฎของเมนเดล โดยปกติแล้วเราจะพบลักษณะ polymorphism ในบริเวณส่วนเซนโตรเมียร์ โครโมโซมคู่ที่ 1, 9, 16 และส่วนแขนยาวของ Y-chromosome (Semi and Teer, 1982) รวมทั้งส่วนแขนสั้นของโครโมโซมในกลุ่มอโครเซนตริก (acrocentric chromosome) (โครโมโซมคู่ที่ 13, 14, 15, 21 และ 22) ซึ่งส่วนนี้เป็นส่วนที่มีกลุ่มเบสซ้ำ ๆ กัน (highly repetitive DNA sequence) (Cohen, 1984) ความสำคัญของลักษณะ polymorphism ทางคลินิก ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันดี มีบางคนเชื่อว่า ลักษณะนี้จะทำให้เพิ่มความแปรปรวนของโครโมโซมและทำให้โครโมโซมไม่อยู่ตัว

Shabtai และ Halbrecht 1982 พบว่า อุบัติการณ์ของลักษณะ polymorphism ในโครโมโซมกลุ่มอโครเซนตริก จะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบประสาทอย่างมีนัยสำคัญ

ประโยชน์ของลักษณะ polymorphism ที่พบในแต่ละเชื้อชาติจะมีความสำคัญต่อการศึกษาทางประชากรพันธุศาสตร์ เกี่ยวกับความเป็นมาของเชื้อชาติ การอพยพถิ่นฐาน มีการรายงานว่ามีอุบัติการณ์ของ inversion heteromorphism ในโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 9 ในคนอเมริกันผิวดำ (black American) สูงกว่าในคนคอเคเซียนอเมริกัน (Caucasian American) (Cohen, 1984)

ค่าอุบัติการณ์ 7.30 ต่อ 1,000 ที่ได้นั้น เมื่อเทียบกับค่าอุบัติการณ์ที่ได้จากการศึกษาในแถบยุโรปและอเมริกาแล้ว ดังตารางที่ 4 จะเห็นว่ามีความใกล้เคียง โดยปกติแล้วค่าอุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซมทางด้านจำนวน (aneuploidy chromosome abnormalities) จะไม่มีความแตกต่างกันในชั้นที่ทำการศึกษา แม้จะใช้เทคนิคในการศึกษาแตกต่างกันก็ตาม ยกเว้นค่าอุบัติการณ์ความผิดปกติทางด้านโครงสร้างจะพบสูงขึ้น หากใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมแบบต่าง ๆ มากขึ้น

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบจำนวนและเปอร์เซ็นต์ค่าผิดปกติทางโครโมโซมของโครโมโซมในทารกแรกเกิดที่ศึกษาในต่างประเทศ 7 แห่งกับการศึกษาครั้งนี้.

	Sex chromosome aneuploidies			Autosomal trisomies				Structural abnormalities			Sample size			
	Male	Female	Total	+13	+18	+21	total	Balanced	Unbalanced	Total	others	Male	Female	total
Edinburgh(UK)	23(0.29)	7(0.18)	30(0.26)	0(0.00)	2(0.02)	17(0.15)	19(0.16)	22(0.19)	5(0.04)	27(0.23)	2(0.02)	7,849	3,831	11,680
Arhus(Denmark)	14(0.24)	11(0.2)	25(0.22)	1(0.01)	1(0.01)	16(0.14)	18(0.16)	36(0.32)	12(0.11)	48(0.43)	2(0.02)	5,761	5,387	11,148
London(Canada)	5(0.47)	0(0.00)	5(0.24)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.10)	2(0.10)	1(0.05)	2(0.10)	3(0.14)	0(0.00)	1,066	1,015	2,081
Winnipeg(Canada)	12(0.17)	6(0.09)	18(0.13)	1(0.01)	3(0.02)	14(0.10)	18(0.13)	25(0.18)	2(0.01)	27(0.19)	3(0.02)	7,176	6,763	13,939
Boston(U.S.A.)	23(0.17)	-	-	0(0.00)	0(0.00)	13(0.14)	13(0.14)	30(0.22)	11(0.08)	41(0.30)	1(0.01)	13,751	0	13,751
New Haven(U.S.A.)	7(0.32)	4(0.18)	11(0.25)	1(0.02)	1(0.02)	3(0.07)	5(0.01)	6(0.14)	0(0.00)	6(0.14)	0(0.00)	2,176	2,177	4,353
Moscow(USSR)	3(0.12)	3(0.12)	6(0.24)	0(0.00)	0(0.00)	4(0.16)	4(0.16)	5(0.20)	3(0.12)	8(0.32)	3(0.12)	1,303	1,197	2,500
Bangkok(Thailand)**	1(0.11)	1(0.11)	2(0.22)	1(0.11)	1(0.11)	1(0.11)	3(0.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.22)	502	462	964

* Young et al, 1984.

** Study for some part of Bangkok. (Pramongkutklao hospital only)

ในแถบยุโรปและอเมริกาที่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซม ในทารกแรกเกิด เช่น อังกฤษ, คานาดา, รัสเซีย, อเมริกา และเดนมาร์กก่อนปี ค.ศ. 1975 จะเห็นว่าไม่มีรายงานได้ใช้เทคนิคการย้อมแถบโครโมโซมศึกษาเลย ยกเว้นรายงานของเดนมาร์กช่วงปี ค.ศ. 1980-1982 ที่ใช้เทคนิคย้อมแถบโครโมโซมศึกษา กล่าวโดยสรุปแล้ว ค่าอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางด้านจำนวนของโครโมโซมที่ศึกษาใน ในทารกแรกเกิดทุกรายอย่างต่อเนื่อง จะมีค่าใกล้เคียงกันในทุก ๆ ประเทศที่รายงาน ไม่ว่าจะใช้เทคนิคย้อมแถบโครโมโซมหรือใช้เทคนิคธรรมดา เช่นเดียวกับรายงานผลการ ศึกษาครั้งนี้ ในขณะที่อุบัติการณ์ความผิดปกติทางด้านโครงสร้างของโครโมโซมก็จะสูงหรือ ต่ำ ขึ้นอยู่กับเทคนิคที่ใช้ศึกษา ถ้าใช้เทคนิคย้อมแถบโครโมโซม ก็จะได้ค่าอุบัติการณ์ความ ผิดปกติทางด้านโครงสร้างสูง ถ้าใช้เทคนิคย้อม conventional stain ก็จะได้ค่าอุบัติ ณ์การต่ำ

ในประเทศไทย สมัยก่อนความรู้ทางด้านพันธุศาสตร์เกี่ยวกับมนุษย์ได้รับความ สนใจน้อย สถาบันของรัฐที่เปิดบริการตรวจโครโมโซมก็มีเพียงไม่กี่แห่ง การศึกษา หาข้อมูลทางด้านมนุษย์พันธุศาสตร์ (Human Genetic) เพิ่งจะได้รับความสนใจเมื่อไม่ นานมานี้เอง การศึกษาหาค่าอุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซมโดยใช้เทคนิคการย้อม แถบโครโมโซมยังไม่มีใครศึกษา การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ ผู้ศึกษาจะต้องใช้ความอดทน สูง และค่าใช้จ่ายในการศึกษาค่อนข้างสูงด้วย จะอย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากการศึกษาก็ มีประโยชน์มาก สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมต่อผู้ ป่วยหรือครอบครัวที่มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรค

ยั้ง ค่าอุบัติการณ์ที่ได้จากการศึกษานี้ขึ้น เป็นค่าที่ได้มาจากการศึกษาใน ประชากรเพียงบางส่วนเท่านั้น จึงนับได้ว่า เป็นค่าที่ยังไม่สมบูรณ์อยู่มาก กระนั้นก็ตาม ด้วยเวลาและเงินทุนที่มีอยู่อย่างจำกัด ผลที่ได้จากการศึกษาก็คงจะมีผู้สนใจมองเห็น ความสำคัญและทำการวิจัยค้นคว้าในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่กว่านี้หรือในหลาย ๆ แห่ง ของประเทศ เพื่อที่ประเทศไทยเราจะ ได้มีค่าอุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซมที่ สมบูรณ์สามารถใช้อ้างอิงในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์แก่ประชาชน ได้ดียิ่งขึ้น