

# ความผิดปกติทางโครโมโซมของการรกในครรภ์

วิเชียร มโนเลิศเทเวศ, พ.บ.\*

## บทคัดย่อ

ความผิดปกติทางโครโมโซม เป็นหนึ่งในสี่กลุ่มใหญ่ของความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในมนุษย์ ในกลุ่มนี้โรคที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ aneuploidy ซึ่งเป็นความผิดปกติทางจำนวนและกลุ่มที่สำคัญ ได้แก่ Trisomy 21, 18, 13 ปัจจัยเสี่ยงของมารดาที่ทำให้เกิดโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ การตั้งครรภ์เมื่ออายุเกิน 35 ปี มารดาที่มีภาวะดังกล่าว หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดโรคของทารกในครรภ์ ควรได้รับการปรึกษาทางพันธุศาสตร์ และทำการวินิจฉัยก่อนคลอด ซึ่งสามารถกระทำได้หลายวิธี เช่น การเจาะตรวจน้ำคร่ำ และการทำ chorionic villus sampling (cvs) ซึ่งเป็น invasive techniques และทำกันมาเป็นเวลานาน เมื่อเร็วๆ นี้ มีการใช้ซีรัมมารดาตรวจดูค่าของสารชีวเคมี 3 ชนิด ได้แก่  $\alpha$ -fetoprotein, unconjugated estriol และ hCG ร่วมกับอายุมารดา เพื่อตรวจคัดกรองโรค Trisomy 21, 18 ในกลุ่มมารดาอายุน้อยกว่า 35 ปี ตลอดจนการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด ในไตรมาสแรกเพื่อวินิจฉัยกลุ่มโรค Trisomy ก็แพร่หลายมากขึ้น ทั้งสองวิธีหลังนี้เป็น noninvasive techniques และใช้ในการคัดกรองโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## Abstract Fetal chromosomal abnormalities

Wichian Manolerdtawon, M.D.\*

Fetal chromosomal abnormalities are one of four broad etiologic categories of genetic disorders found in human. Among this group, aneuploidy—abnormalities of chromosome number, is the most common chromosome aberration seen in clinical practice, and Trisomy 21, 18 and 13 are the only aneuploidy abnormalities of significance in newborns. The high-risk population for these diseases is women older than the age of 35 (i.e. women of advanced maternal age).

These women or other groups who have significant risk factors for fetal abnormalities, should obtain genetic counseling and prenatal diagnosis which can be performed via many techniques. The invasive procedures amniocentesis and chorionic villus sampling (CVS) have long been used for prenatal diagnosis. Maternal serum screening using  $\alpha$ -fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG combined with maternal age has been recently applied to the population younger than 35 years old for screening Trisomy 21 and 18. Now transvaginal sonography in the first trimester for detection of Trisomy is also widely utilized. The latter two are non-invasive procedures which can be used effectively and efficiently.

(MJS 1999, 1, 46 – 52)

\* ภาควิชาสูติศาสตร์รีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

## บทนำ

วิชาพันธุศาสตร์ ได้เริ่มเข้ามามีบทบาทและเป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งของวิชาสัตวศาสตร์-นรีเวชวิทยาสมัยใหม่ การศึกษาค้นคว้าถึงความผิดปกติทางพันธุกรรมของทารกในครรภ์ได้ก้าวหน้าไปมาก การวินิจฉัยโรคต่างๆ สามารถทำได้มากขึ้นและทำได้รวดเร็วขึ้น แม้ว่าทารกจะเริ่มตั้งครภ์ในระยะเริ่มต้น ปัจจัยเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ต่อการรักษาของสูติแพทย์ โดยทำให้สามารถให้คำแนะนำ หรือคำปรึกษาแก่มารดา และทำให้การเสนอหนทางเลือกปฏิบัติ เป็นไปอย่างรวดเร็วและกระจ่างชัดมากขึ้น

ความผิดปกติของพันธุกรรมในมนุษย์ สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 4 กลุ่มด้วยกัน ได้แก่ ความผิดปกติทางโครโมโซม, ความผิดปกติของยีนเดี่ยว, ความผิดปกติของหลายยีนร่วมกับสิ่งแวดล้อม และ ความผิดปกติจากสิ่งแวดล้อม การเข้าใจถึงความผิดปกติเหล่านี้จะเป็นปัจจัยเบื้องต้นที่จะเข้าใจถึงการวินิจฉัยและการรักษา

### กลุ่มความผิดปกติทางโครโมโซม

อาจพบความผิดปกติได้ทั้งทางจำนวน และทางโครงสร้าง โดยจะเป็นที่ autosomal chromosome หรือ sex chromosome ก็ได้ ความผิดปกติทางจำนวนที่เป็น autosomal chromosome ที่สำคัญและพบบ่อย ได้แก่ Trisomy 21 (Down Syndrome), Trisomy 18 (Edward's Syndrome) และ Trisomy 13 (Patau's Syndrome) ส่วนความผิดปกติทางจำนวนที่เป็น sex chromosome ได้แก่ 45, x (Turner Syndrome), 47, xxy (Klinefelter Syndrome) และ 47, xyy ในทั้งหมดนี้ Trisomy 21 เป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด และเป็นปัญหาสำคัญมากกว่าโรคอื่น

ส่วนความผิดปกติทางโครงสร้างที่พบบ่อย ได้แก่ การขาดหายไปของโครโมโซมเป็นบางส่วน เช่นการขาดหายไปของ short arm ของโครโมโซม 5 (โรค Cri du chat) ทารกที่เกิดมาจะมีเสียงร้องเหมือนแมว แต่ความพิการทางสติปัญญาพบน้อยเพียง 1.5 ต่อ 1000 เท่านั้น ความผิดปกติทางโครงสร้างอีกชนิดหนึ่ง ได้แก่ Translocation เป็นการสับเปลี่ยนของโครโมโซมส่วนใด

ส่วนหนึ่งระหว่างโครโมโซมที่ไม่ใช่คู่เดียวกัน ซึ่งมักพบในคู่ที่ 13, 14, 15, 21 หรือ 22 โรคที่สำคัญ ได้แก่ Translocation 14-21 ซึ่งเป็น Down Syndrome อีกชนิดหนึ่งพบเพียงร้อยละ 2-3 ของโรคนี้ มักเกิดกับมารดาอายุน้อย และสามารถถ่ายทอดจากบิดามารดาไปสู่บุตรได้โดยถ้ามารดาเป็นพาหะ พบความเสี่ยงในทารกได้ร้อยละ 15 แต่ถ้าบิดาเป็นพาหะจะพบความเสี่ยงเพียงร้อยละ 1-2<sup>1</sup>

### กลุ่มความผิดปกติของยีนเดี่ยว

โรคในกลุ่มนี้ จะมีการถ่ายทอดแบบ Mendelian และสามารถเขียนแบบแผนการถ่ายทอด (pedigree) ได้ อุบัติการณ์พบน้อยเพียงร้อยละ 1<sup>2</sup> ของทารกแรกเกิด การแบ่งกลุ่มขึ้นอยู่กับว่าเป็นยีนเด่น หรือยีนด้อย และอยู่บนโครโมโซมเพศหรือไม่ ความเสี่ยงในทารกสามารถคำนวณได้อย่างเด่นชัดโดยการเขียน pedigree

กลุ่มแรกที่จะกล่าวถึงได้แก่ Autosomal Dominant Inheritance ยีนที่ควบคุมเป็นยีนเด่น และไม่ได้อยู่บนโครโมโซมเพศ ดังนั้นความเสี่ยงของทารกค่อนข้างสูง ถ้าบิดาหรือมารดา เป็นโรคหรือเป็นพาหะ บุตรชายและบุตรหญิงมีโอกาสเกิดโรคได้เท่ากัน ตัวอย่าง เช่น โรค Huntington chorea, Marfan Syndrome, Neurofibromatosis, Achondroplasia, Familial hypercholesterolemia, Hereditary spherocytosis, Cleft lip with lip pits, Acute intermittent porphyria, Von Willebrand disease, Adult-type polycystic kidney disease, Tuberosus sclerosis, Crouzon disease, Gilbert disease, Noonan syndrome, Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis เป็นต้น

กลุ่มที่สอง ได้แก่ Autosomal Recessive Inheritance ยีนที่ควบคุมเป็นด้อยและไม่ได้อยู่บนโครโมโซมเพศ ความเสี่ยงของทารกจึงน้อยกว่ากลุ่มแรก และบุตรชายมีโอกาสเกิดโรคได้เท่ากับบุตรหญิง ส่วนใหญ่จะพบผู้เป็นพาหะมากกว่าผู้เป็นโรค และมักมีประวัติแต่งงานกันในครอบครัว ตัวอย่างเช่น Cystic fibrosis, Sickle cell anemia, Tay-Sachs disease, Phenylketonuria, Thalassemia, Albinism, Adrenogenital syndrome, Wilson disease เป็นต้น

กลุ่มที่สาม ได้แก่ X-linked Inheritance ซึ่งมัก

เป็น X-linked recessive ยีนที่ควบคุมเป็นยีนด้อยและอยู่บนโครโมโซม X บุตรชายทุกคนที่มียีนนี้อยู่จะเป็นโรค ส่วนบุตรหญิงจะเป็นพาหะของโรค การถ่ายทอดเกิดเฉพาะจากมารดาที่เป็นพาหะไปสู่บุตรชายที่เป็นโรค ไม่มีการถ่ายทอดจากบิดาที่เป็นโรคไปสู่บุตรชายเลย ตัวอย่างของโรคกลุ่มนี้ เช่น Hemophilia A, Hemophilia B, Duchenne muscular dystrophy, G-6-PD, Agammaglobulinemia, Androgen insensitivity syndrome, X-linked hydrocephalus, Chronic granulomatous disease, Hunter syndrome, Color Blindness, Diabetes insipidus เป็นต้น

### กลุ่มความผิดปกติของหลายยีนร่วมกับสิ่งแวดล้อม

โรคในกลุ่มนี้จะมีลักษณะการถ่ายทอดในครอบครัว แต่ไม่สามารถเข้ากฎของ Mendelian inheritance และไม่พบความผิดปกติทางโครโมโซม นอกจากนี้ยังมีสภาวะแวดล้อมเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย อุบัติการณ์ของการเกิดโรคซ้ำ พบได้ร้อยละ 2-5 กลไกการเกิดโรคอธิบายจากการมียีนหลายๆ ตัวมาควบคุมลักษณะเล็กๆ หลายๆ ลักษณะ สะสมรวมกันจนเกิดโรคได้ สำหรับความเสี่ยงของทารกจะเกิดโรคมามากหรือน้อย ขึ้นอยู่กับจำนวนสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคโดยเฉพาะพวก first-degree relatives และความรุนแรงของโรคในสมาชิกนั้น ตัวอย่างของโรคเช่น Clift lip/palate, Neural tube defects, Congenital hip dislocation, Hirschprung's disease, Pyloric stenosis, Peptic ulcer disease, Congenital heart defects, Hypertension, Club foot, Scoliosis, Hydrocephalus, Endometriosis, เป็นต้น

### กลุ่มความผิดปกติจากสิ่งแวดล้อม

โรคในกลุ่มนี้ ไม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม แต่เป็นผลจากการได้รับสารหรือยาบางชนิดที่เป็น teratogen ในระหว่างตั้งครรภ์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutation) หรือโครโมโซม (Chromosomal nondisjunction and breakage) หรือรบกวนการแบ่งตัวของเซลล์ หรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์

และเนื้อเยื่อในร่างกาย เช่น nucleic acid เอ็นไซม์, และกลไกการส่งผ่านเข้าออกเซลล์ ส่วนปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดโรค ได้แก่ ความจำเพาะของยาแต่ละชนิด, ระยะเวลาการได้รับยาในขณะตั้งครรภ์ ความแตกต่างของมารดาและทารกเอง และการได้รับยาาร่วมกันหลายอย่าง ในเรื่องของระยะเวลาการรับยานั้นถ้าได้รับในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์อาจเกิดการแท้งบุตรหรือทารกไม่พบความผิดปกติใดก็ได้ (all or nothing)<sup>3</sup> และช่วงเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางโครโมโซมมากที่สุด ได้แก่ ช่วงกลางจนถึงท้ายๆ ของไตรมาสแรก หลังจากนั้นตั้งแต่เดือนที่สี่เป็นต้นไป จะเป็นความผิดปกติของขนาด ทารกทั้งตัวหรืออวัยวะใดอวัยวะหนึ่งแทน ซึ่งจะไม่เห็นความผิดปกติจากภายนอก และมักไม่เกิดความผิดปกติกับสมองหรืออวัยวะสืบพันธุ์

### ข้อบ่งชี้ในการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

สตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะดังต่อไปนี้ ควรจะได้รับคำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ เพื่อหาหนทางที่เหมาะสมในการวินิจฉัยโรคทารกในครรภ์ และวางแผนการรักษา

- 1) ตั้งครรภ์ขณะอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี
- 2) มีบุตรคนก่อนพบความผิดปกติทางโครโมโซม
- 3) ตนเองหรือสามีมีความผิดปกติทางโครโมโซม
- 4) มีการแท้งบุตรซ้ำๆ หลายครั้งมาก่อน
- 5) ในครอบครัวมีประวัติของโรคปัญญาอ่อน
- 6) มีโรคหรือสงสัยว่าจะเป็นโรคที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาก่อน
- 7) ได้รับสารหรือยาที่เป็นอันตรายขณะตั้งครรภ์
- 8) บุตรคนอื่นมีความพิการแต่กำเนิด

ในข้อบ่งชี้ทั้งหมดนี้ กลุ่มที่พบมากที่สุด ได้แก่ การตั้งครรภ์ขณะมารดาอายุมากโดยพบถึงร้อยละ 85 และพบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคในกลุ่ม Trisomy ส่วนในกลุ่มที่มีโรคที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้น ถ้าเป็นโรค Mendelian disorders ก็สามารถที่จะวินิจฉัยระหว่างตั้งครรภ์ได้โดยการวิเคราะห์ทาง DNA ของเซลล์ที่ได้จากการเจาะน้ำคร่ำ หรือเซลล์จากการทำ chorionic villus sampling (CVS) ตัวอย่างของโรคได้แก่ Sickle cell anemia, Cystic fibrosis, Tay-Sachs disease, Thalassemia และอื่นๆ ส่วนถ้าเป็นโรคผิดปกติของหลายยีนร่วมกับสิ่งแวดล้อม (Polygenic-

multifactorial) การวินิจฉัยก่อนคลอด กระทำได้หลายวิธีด้วยกันขึ้นอยู่กับโรคที่สงสัย เช่น โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (โรค Hydrocephalus), การตรวจ fetal echocardiography (โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด) หรือ การตรวจเจาะน้ำคร่ำ (โรค Neural tube defects)

ในส่วนของ การได้รับยาหรือสารที่เป็นอันตรายขณะตั้งครรภ์นั้น บิดามารดาของทารกจะต้องได้รับทราบ ว่า การวินิจฉัยด้วยวิธีการเจาะน้ำคร่ำหรือการทำ CVS จะไม่เกิดประโยชน์อันใด การเจาะน้ำคร่ำตรวจดูระดับ  $\alpha$ -fetoprotein อาจมีประโยชน์ในบางกรณีเท่านั้น เช่น โรค neural tube defects ซึ่งพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 1-2 ในมารดาที่รับยา Valproic acid ในช่วงสามเดือนแรกของการตั้งครรภ์ และการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงก็อาจจะตรวจพบความผิดปกติทางกายวิภาคบางอย่างของทารกได้ แต่ในกรณีที่ตรวจไม่พบความผิดปกติก็ไม่ได้ยืนยันแน่นอนว่าทารกจะปลอดภัยจากสารที่ได้รับระหว่างตั้งครรภ์ สำหรับตัวอย่างของยาที่เป็นอันตรายได้แก่

- Hydantoins ซึ่งเป็นยากันชักที่ใช้กันมากที่สุด ถ้าได้รับในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ทารกอาจพบความผิดปกติของใบหน้า, ปากแหว่ง, เพดานโหว่, หัวใจพิการแต่กำเนิด การเจริญเติบโตช้า ซึ่งพบความผิดปกติเหล่านี้ได้ร้อยละ 30 และพบความผิดปกติที่เป็นรุนแรงได้ร้อยละ 10 ของทารกที่ได้รับยา<sup>4</sup>

- Valproic acid เป็นยากันชักอีกตัวหนึ่ง ทำให้เกิดความผิดปกติของทารกได้ลักษณะเดียวกับ hydantoins แต่ส่วนที่สำคัญได้แก่ กระดูกสันหลังส่วนล่างจะมีการเจริญผิดปกติ พบว่าร้อยละ 1 ของทารกที่ได้รับยาในไตรมาสแรกจะเกิด lower lumbo-sacral myelomeningocele<sup>5</sup> ได้

- Isotretinoin (Accutane) ซึ่งใช้รักษาสิวทำให้เกิดการเจริญเติบโตช้าของสมองและหัวใจในทารกได้ ลักษณะที่เป็นเอกลักษณ์ของยานี้ คือทารกจะไม่มีหูชั้นนอก ความเสี่ยงของความพิการเหล่านี้พบร้อยละ 25 ถ้าได้รับยาในไตรมาสแรก

- Lithium ซึ่งใช้รักษาโรค bipolar disorders ทางจิตเวชทำให้เกิดหัวใจพิการแต่กำเนิดในทารก โดยพบความเสี่ยงร้อยละ 10 ถ้าได้รับยาในไตรมาสแรก และเมื่อเร็วๆ นี้พบว่าทำให้เกิดโรค Ebstein's anomaly

ได้ร้อยละ 1 ซึ่งแทบจะไม่พบเลย ถ้าไม่ได้รับยานี้ขณะตั้งครรภ์<sup>6</sup>

- Alcohol เป็นสารสำคัญตัวหนึ่งที่ทำให้ทารกเกิดปัญญาอ่อนได้ มารดาที่ดื่ม alcohol ตลอดการตั้งครรภ์ จะทำให้ทารกมีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์, คีระเล็ก, หน้าตาผิดปกติ, สติปัญญาที่มีการพัฒนาช้าได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีตัวเลขแน่นอนถึงจำนวนของ alcohol ที่จะทำให้เกิดโรคในทารก และยังไม่พบความเสี่ยงที่ชัดเจนในกรณีที่ดื่มบ้างเป็นครั้งคราวในขณะตั้งครรภ์

- Vitamin A เป็นตัวประกอบตัวหนึ่งที่ใช้รักษาสิวในวัยรุ่น ปัจจุบันใช้กันมากจนอาจถึงระดับที่สามารถเป็นอันตรายแก่ทารกในครรภ์ได้คือเกิน 25,000 IU การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ให้ข้อเสนอแนะว่าระดับที่ต่ำเพียง 10,000 IU ก็อาจเป็นอันตรายได้แล้วแต่ยังไม่มีหลักฐานยืนยันแน่ชัด<sup>8</sup>

## เทคนิคที่ใช้ในการวินิจฉัยก่อนคลอด (Prenatal Diagnosis)

การวินิจฉัยทารกในครรภ์ว่ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือไม่ สามารถกระทำได้หลายวิธี เช่น การตรวจเจาะน้ำคร่ำ (Amniocentesis) การทำ chorionic villus sampling (CVS), การตรวจคัดกรองโดยใช้สารชีวเคมีจากซีรัมของมารดา, การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

## การตรวจเจาะน้ำคร่ำ (Amniocentesis)

สามารถกระทำได้ดีที่สุดในช่วงอายุครรภ์ 15-16 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่สัดส่วนของเซลล์ที่มีชีวิตต่อเซลล์ที่ไม่มีชีวิตมากที่สุด และมดลูกสามารถคลำได้ทางหน้าท้อง อีกทั้งปริมาณน้ำคร่ำที่เจาะจะมีปริมาณเพียงพอและปลอดภัยต่อทารก ปัจจุบันเริ่มมีการทำในช่วงท้ายของไตรมาสแรก แต่ความปลอดภัยยังไม่เป็นที่ยอมรับกันอย่างสากล<sup>9,10</sup> ก่อนเจาะน้ำคร่ำควรรู้คลื่นเสียงความถี่สูงตรวจดูก่อน เพื่อประโยชน์ในการยืนยันอายุครรภ์, ดูบริเวณที่รกเกาะ, ดูตำแหน่งของทารก และความผิดปกติที่อาจตรวจพบ, ดูจำนวนทารก และการมีชีวิตอยู่, ดูบริเวณของน้ำคร่ำที่จะเจาะ และดูความผิดปกติของมดลูกและปีกมดลูก บริเวณที่เจาะควรหลีกเลี่ยงส่วน

ของสายสะดือ และตำแหน่งที่สายสะดือติดกับรก

สำหรับอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้นั้นพบน้อย ในมารดาได้แก่การติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำพบเพียง 1 ใน 1000 ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้แท้งบุตรได้ ส่วนในทารกได้แก่เกิดการแท้ง, อันตรายจากปลายเข็ม, รกลอกตัว, เจ็บครรภ์ก่อนกำหนด สำหรับความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกพบได้ร้อยละ 1<sup>11</sup>

### การทำ Chorionic Villus Sampling

กระทำได้ตั้งแต่อายุครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก ประมาณ 10-12 สัปดาห์ ซึ่งมีข้อดีคือ ในกรณีที่ทารกผิดปกติ สามารถทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงได้ง่ายมากขึ้น ลดอัตราเสี่ยงของมารดา, ลดการสิ้นเปลือง และผลทางด้านจิตใจจะดีกว่ากระทำในช่วงไตรมาสที่สอง เซลที่ได้จากการทำ CVS นี้ สามารถให้ข้อมูลทางโครโมโซมหรือ DNA ได้เช่นเดียวกับการเจาะน้ำคร่ำ เพียงแต่ไม่สามารถตรวจ  $\alpha$ -fetoprotein ได้ด้วยเท่านั้นและจากรายงานพบว่า วิธีนี้ปลอดภัยกว่า และผลที่ได้แม่นยำกว่าวิธีตรวจเจาะน้ำคร่ำ<sup>12,13</sup> อัตราการสูญเสียทารกก็ไม่ไ้มากกว่ากัน แต่เมื่อเร็วๆ นี้ มีข้อกังวลเกี่ยวกับความพิการทางแขนขา (limb reduction defect) ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากการทำ CVS ได้<sup>14</sup> แต่ยังไม่ม่หลักฐานหรือข้อสรุปที่แน่นอน<sup>15</sup>

### การตรวจคัดกรองกลุ่มโรค Trisomy โดยใช้สารชีวเคมีจากซีรัมมารดา

Down syndrome (Trisomy 21) เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มทารกปัญญาอ่อนที่มีสาเหตุมาจากการผิดปกติทางพันธุกรรม โดยทั่วไปพบอุบัติการณ์ได้ 1 ใน 700 ของทารกที่เกิด ความผิดปกติที่เกิดขึ้นจะมีหลายอย่าง ทารกทุกรายจะมีปัญญาอ่อน, ร้อยละ 40 พบหัวใจพิการแต่กำเนิด บางรายอาจพบความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร หรือระบบกล้ามเนื้อและกระดูกได้ มารดาที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคนี้ ได้แก่กลุ่มที่มีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป จึงควรได้รับการตรวจเจาะน้ำคร่ำหรือการทำ CVS ทุกรายเพื่อวินิจฉัยตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ อย่างไรก็ตามทั้งสองวิธีนี้เป็น invasive techniques มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียทารกได้, ราคาแพง และมี sensitivity โดยทั่วไปเพียงร้อยละ 20-25

เท่านั้น อีกประมาณร้อยละ 80 ของทารกที่เป็น Down syndrome ยังไม่สามารถได้รับการวินิจฉัย

ปัจจุบันได้มีการใช้ซีรัมของมารดา เข้ามาเพื่อช่วยคัดกรอง (screening test) ทหารดามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดทารก Down syndrome โดยเฉพาะในกลุ่มอายุน้อยกว่า 35 ปี โดยใช้ค่า  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) ซึ่งค่าที่สูงขึ้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับโรค neural tube defects ส่วนค่าที่ต่ำลงจะมีความสัมพันธ์กับทารกที่เป็น Down syndrome<sup>16</sup>, ค่า unconjugated estriol (uE3) ที่ต่ำลง<sup>17,18</sup> กับค่า human chorionic gonadotropin (hCG) ที่สูงขึ้น<sup>19</sup> ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับทารก Down syndrome เช่นกัน

ในปี 1992, Haddow et al ได้รายงานว่าการใช้การตรวจคัดกรองด้วยตัวบ่งชี้หลาย ๆ อย่างร่วมกัน (อายุมารดา, AFP, uE3, hCG) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ<sup>20</sup> ต่อมาได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบันจนเป็นข้อแนะนำว่าในมารดาตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี อายุครรภ์ตั้งแต่ 15-18 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจซีรัมเพื่อคัดกรองหาความเสี่ยงของโรค Down syndrome ในทารกโดยต้องได้รับการยืนยันอายุครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง เนื่องจากค่าที่ตรวจได้มีความผันแปรตามอายุครรภ์ด้วย และในมารดาที่มีความเสี่ยงสูง จะทำการตรวจเจาะน้ำคร่ำเพื่อยืนยันการวินิจฉัยที่แน่นอนต่อไป สำหรับมารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี ไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้มาทดแทนการตรวจทางเซลล์วิทยาจากการเจาะน้ำคร่ำหรือ CVS เว้นแต่มารดาบางรายไม่ต้องการทำการเจาะน้ำคร่ำหรือ CVS เนื่องจากเป็น invasive techniques หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมก่อนตัดสินใจก็อาจจะทำการตรวจซีรัมก่อนก็ได้

นอกจาก Trisomy 21 แล้ว การใช้ซีรัมของมารดายังสามารถใช้ตรวจคัดกรองโรค Trisomy 18 ในทารกได้ด้วย Trisomy 18 มีอุบัติการณ์เพียง 1 ใน 10 ของ Trisomy 21 คือพบเพียง 1 ใน 8000 ของทารกที่เกิด แต่มีความรุนแรงของโรคมมากกว่า ทารกที่เกิดมาจะมีอาการผิดปกติหลาย ๆ อย่างเช่น หัวใจพิการแต่กำเนิด, neural tube defect, ความผิดปกติของใบหน้า (ปากแหว่ง, เพดานโหว่), อาจพบ omphalocele และความพิการทางแขนขาได้ ส่วนใหญ่ทารกจะเสียชีวิตในครรภ์<sup>21</sup> ที่เกิดมามีชีวิตก็มักจะมีอายุได้ไม่นาน และเสียชีวิตในเวลา

ต่อมา ระหว่างอยู่ในครรภ์จะพบทารกทำผิดปกติและเกิดภาวะ fetal distress ระหว่างเจ็บครรภ์ได้โดยพบอุบัติการณ์สูง<sup>22,23</sup> ทำให้มารดาต้องได้รับการผ่าตัดคลอด ซึ่งจะเป็นผลเสียทางจิตใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากทารกจะเสียชีวิตในเวลาต่อมา

ในการใช้ซีรัมของมารดาเพื่อคัดกรองโรค Trisomy 18 นั้น Canick et al<sup>24</sup> ได้รายงานไว้ว่า ระดับที่ต่ำมากๆ ของ AFP และ uE3, hCG ทั้งสามตัวจะมีความสัมพันธ์กับทารก Trisomy 18 ในปี 1992 Palomaki et al<sup>25</sup> รายงานว่า ส่วนใหญ่ของ Trisomy 18 (ประมาณร้อยละ 60-80) สามารถตรวจพบได้ก่อนคลอดโดยใช้ค่า AFP, uE3, hCG และเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้ใช้ค่าทั้งสามนี้ร่วมกับอายุมารดา พบว่าสามารถตรวจคัดกรอง Trisomy 18 ได้ อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น และสามารถนำมาใช้ในการปฏิบัติได้<sup>26</sup>

ส่วนในกรณีของ Trisomy 13 ซึ่งความรุนแรงของโรคและลักษณะอาการเหมือนกับ Trisomy 18 แต่พบอุบัติการณ์น้อยกว่ามากคือประมาณ 1 ใน 20,000 ของเด็กเกิดมีชีวิตนั้น พบว่าไม่สามารถใช้ซีรัมของมารดามาตรวจคัดกรองโรคนี้ได้เนื่องจากค่าตัวบ่งชี้ทั้งสามได้แก่ AFP, uE3, และ hCG ในมารดาที่มีทารกเป็นโรคไม่แตกต่างกับหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป<sup>27</sup>

### การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม Trisomy ในช่วงไตรมาสแรก

ในปัจจุบันการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของทารกตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรก สามารถตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างของทารกได้ร้อยละ 50 ของทารกที่ผิดปกติทั้งหมดและตรวจพบความผิดปกติทางโครโมโซมได้ถึงร้อยละ 75<sup>28</sup> โดยการตรวจ nuchal translucency ซึ่งเป็นแอ่งน้ำที่ผิดปกติบริเวณด้านหลังของคอทารก ซึ่งถ้ามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. จะพบความสัมพันธ์กับการเกิดโรค Trisomy 21, 18, 13 และแม้ว่าภาวะนี้จะหายไปเมื่ออายุครรภ์มากขึ้น ความผิดปกติทางโครโมโซมก็ยังคงอยู่<sup>29</sup> Szabo-etal รายงานว่าการพบ nuchal fold ที่หนาผิดปกตินี้จะพบทารกเป็น Trisomy ได้ 1 ใน 3 ในกลุ่มที่มารดาอายุน้อยกว่า 35 ปี และเพิ่มขึ้นเป็น 1 ใน 2 ในกลุ่มมารดาที่อายุมากกว่า 35 ปี<sup>30</sup> และการ

ไม่พบการหนาตัวของ nuchal fold ในช่วงไตรมาสแรก ความเสี่ยงของทารกที่จะมีโครโมโซมผิดปกติจะลดลงเหลือ 1 ใน 426 ในกลุ่มมารดาที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และเหลือ 1 ใน 1226 ในกลุ่มมารดาที่อายุมากกว่า 35 ปี ตามลำดับ

## สรุป

จากความรู้ความเข้าใจพื้นฐานเกี่ยวกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของทารกในครรภ์ที่มีสาเหตุจาก 4 ปัจจัยหลักอันได้แก่ ความผิดปกติทางโครโมโซม, ความผิดปกติของยีนเดี่ยว, ความผิดปกติของหลายยีนร่วมกับสิ่งแวดล้อมและความผิดปกติที่เกิดจากสิ่งแวดล้อมนั้น ทำให้แพทย์จำเป็นต้องหาวิธีการต่างๆ มาเพื่อใช้วินิจฉัยทารกในครรภ์ว่ามีความผิดปกติใด ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงหรือข้อบ่งชี้ต่างๆ ของมารดาที่จะชักนำให้เกิดความผิดปกตินั้น วิธีการบางอย่างก็เป็น invasive techniques เช่น การตรวจเจาะน้ำคร่ำหรือการทำ chorionic villus sampling จึงกระทำต่อเมื่อมารดามีข้อบ่งชี้ที่สำคัญเท่านั้น เช่น ตั้งครรภ์ขณะอายุเกิน 35 ปี ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดโรค Trisomy หรือมีประวัติโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัว เป็นต้น ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการที่เป็น noninvasive techniques เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เพื่อหวังผลในด้านความปลอดภัยและการครอบคลุมให้ทั่วทุกกลุ่มของมารดา วิธีการนี้ได้แก่การใช้ซีรัมของมารดาเพื่อตรวจคัดกรองโรค Down syndrome และ Trisomy 18 ในกลุ่มมารดาตั้งครรภ์อายุน้อยกว่า 35 ปี และการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงตรวจทางช่องคลอดในช่วงไตรมาสแรก เพื่อวินิจฉัยโรคกลุ่ม Trisomy เป็นต้น ในอนาคตคาดว่าวิธีการวินิจฉัยทารกในครรภ์จะสามารถครอบคลุมและปลอดภัยมากขึ้นเรื่อยๆ อันจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และผู้ตั้งครรภ์เป็นอย่างยิ่ง

## เอกสารอ้างอิง

1. Lister TJ, Frota-Pessoa O. Recurrence risks for Down syndrome. Hum Genet. 1980 ; 55 : 203.
2. Simpson JL. Genetic counseling and prenatal diagnosis. In : Gabe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Obstetrics : Normal and problem pregnancies. 2 nd ed. New York : Churchill

- Livingstone, 1991 ; 269.
3. Wilson JG, Fraser FC. Handbook of teratology : General principles and etiology, vol 1. New York : Plenum Press, 1977.
  4. Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvery MAS, et al. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr.* 1976 ; 89 : 662.
  5. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991 ; 324 : 674-7.
  6. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during the first trimester. *Lancet.* 1992 ; 339 : 530-3.
  7. Alcohol and the fetus-Is zero the only option ? Editorial. *Lancet.* 1983 ; 1 : 682-3.
  8. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1369-73.
  9. Elejalde BR, Elejalde MM, Acuna JM. Prospective study of amniocentesis performed between weeks 9 and 16 gestation : its feasibility, risks, complications and use in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990 ; 35 : 188.
  10. Verp MS, Simpson JL. Amniocentesis for prenatal diagnosis. In : Filkins k, Russo J, eds. *Human prenatal diagnosis.* 2 nd ed. New York : Marcel Dekker, 1990 ; 305.
  11. Watson WJ, Chescheir NC, Katz VL, Seeds JW. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein : a review. *Obstet Gynecol.* 1991 ; 78 : 123-30.
  12. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med.* 1989 ; 320 : 609.
  13. Canadian CVS Group. Multicentre randomized clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. *Lancet.* 1989 ; 1:1.
  14. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet.* 1991 ; 337 : 762.
  15. Jackson L, Wapner R, Barr-Jackson M. Chorionic villus sampling (CVS) is not associated with an increased incidence of limb reduction defects. *Am J Hum Genet.* 1993 ; 53 : A94.
  16. Merkatz IK, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha- fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 ; 148 : 886-94.
  17. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum estriol in Down syndrome pregnancies. *Am J Hum Genet.* 1987 ; 41 : A269.
  18. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 ; 95 : 330-3.
  19. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987 ; 7 : 623-30.
  20. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Prenatal Screening for Down Syndrome with the Use of Maternal Serum Markers. *N Engl J Med.* 1992 ; 327 : 588-93.
  21. Hook EB, Topol BB, Cross PK. The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively : new data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47,+21 and some other abnormal karyotypes. *Am J Hum Genet.* 1989 ; 45 : 855-61.
  22. Schneider AS, Mennuti MT, Zackai EH. High cesarean section rate in trisomy 18 births: a potential indication for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 ; 140 :367-70.
  23. Saller DN, Oyer CE, Star J, Canick JA. A Normative study of obstetrical complications associated with Trisomy 18. *J Perinatol.* 1996 ; 16 : 117-20.
  24. Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenatal Diagnosis.* 1990 ; 10 : 546-8.
  25. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Canick JA, Saller DN, Panizza DS. Prospective trial of a screening protocol to identify trisomy 18 using maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin. *Prenatal Diagnosis.* 1992 ; 12 : 925-30.
  26. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, Wald NJ, Kennard A, Canick JA, Saller DN, Blitzer MG, Dickerman JH, Fisher R, Hansmann D, Luthy DA, Summers AM, Wyatt PP. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha -fetoprotein, unconjugated estriol, and human chorionic gonadotropin. *Prenatal Diagnosis.* 1995 ; 15 : 713-23.
  27. Blitzer MG, Saller DN, Schwartz S, Andrews JM, Canick JA, Blakemore K. No specific maternal serum screening pattern associated with trisomy 13 pregnancies. *Am J Hum Gen.* 1992 ; 51 : A 1000.
  28. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA. et al. Pilot screening for fetal malformations : possibilities and limits of transvaginal sonography. *J Ultrasound Med.* 1995 ; 14 : 575-80.
  29. Pandya PP, Snijders KJM, Johnson S, Nicolaidis KH. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 ; 5 : 381-3.
  30. Szabo J, Gellén J, Szemere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 ; 5 : 26-9.