ISSN 0858-5695

สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร

OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL BULLETIN

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ปีที่ 8 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2542

Schering
(Bangkok) Ltd.

SCHERING

สตรีวัยหมดประจำเดือน

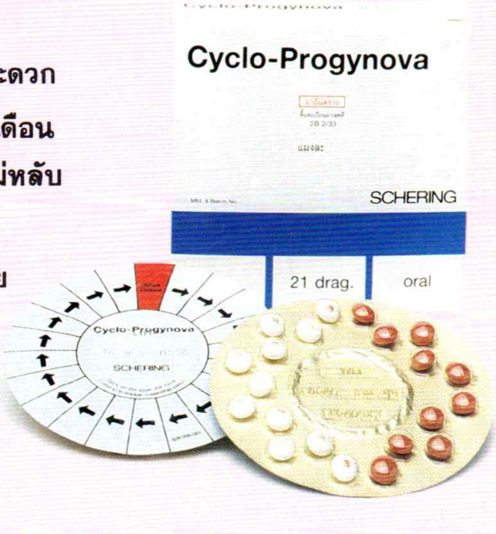
MENOPAUSE

CYCLO-PROGYNOVA

Estradiol valerate / Norgestrel

Hormones for her well-being

- เป็นการให้ฮอร์โมนทดแทนชนิดเดียวกับในร่างกายของผู้หญิง คือ estradiol
- รับประทานเพียงครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ใช้ง่าย และสะดวก
- มีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการของวัยหมดประจำเดือน ได้อย่างรวดเร็ว เช่น อาการร้อนวูบวาบ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ
- ปรับรอบระดูให้มาปกติ และสม่ำเสมอ[1]
- การให้ฮอร์โมนทดแทน HRT โดยมีโปรเจสโตเจนร่วมด้วย ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเยื่อบุผนังมดลูก[2]
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน[3]
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด[4]



References
1. K. Panyakamlerd et al, J Med Assoc Thai, May, 1996
2. P. Kenemans et al, Practical HRT, 1996,181-190
3. K. Limpapaphayom et al, J Med Assoc Thai, Nov, 1995
4. Chee J. Kim et al, Arch Intern Med/ Vol 156, Aug 12/26, 1996

รายละเอียดเพิ่มเติมโปรดติดต่อ

บริษัท เชริง (กรุงเทพฯ) จำกัด
ตู้ ป.ณ. 106 ไปรษณีย์ไทรเลขหลักสี่ กรุงเทพฯ 10210
สายตรง บริการลูกค้าฝ่ายการตลาด
โทร. 984-4222

INTRODUCING A NEW PRESENCE IN POSTMENOPAUSAL HEALTH

"I AM THE SOUL OF PRESERVATION. I AM A GREAT SOURCE OF STRENGTH. I CAN WEATHER THE STORM AND FACE UP TO THE CHALLENGE WITHOUT COMPROMISE."

SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)
"Raloxifene HCL"

HELP KEEP HER BODY IN STEP WITH HER SPIRIT

Medical breakthroughs and better health education have greatly increased the life span of women. Throughout the world, women typically live six to seven years longer than men.

Eli Lilly and Company is committed to not only helping women live longer lives but also to making those lives healthier. Lilly is committed to research, education, advocacy and leadership in women's health issues.

With the gift of longer and healthier lives, women can continue to be committed to family, careers, leisure time, and personal interests.

TM Lilly

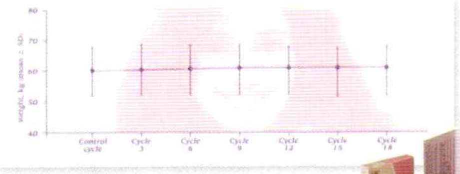
THERE'S LIFE AFTER MENOPAUSE

For more information, please contact
Eli Lilly Asia, Inc; Thailand
Grand Amarin Tower,14th flr,1550 New Petchburi Road,
Makasan,Rachtavee,Bangkok 10320 Tel. 207-0920

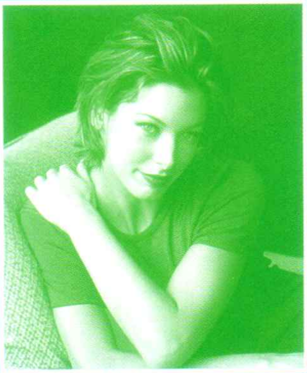
Oral Contraceptives Family of Products

Minulet*

(75 μg gestodene and 30 μg ethinyl estradiol)

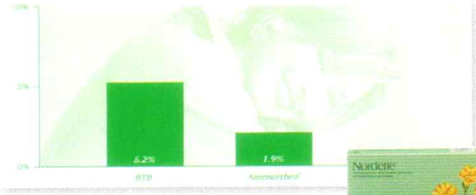


Optimum cycle control without weight gain.



Nordette*

(150 μg levonorgestrel and 30 μg ethinyl estradiol)



Time tested performance in cycle control and tolerability.

Trinordiol*

(Triphasic levonorgestrel and ethinyl estradiol)

Mimics the natural cycle for improved acceptability.

Further information is available on request. ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ฆศ.117/2542

WYETH-AYERST Worldwide Leader in Women Health Care

191 Silom Rd., 23th Floor, Silom Complex Building, Bangkok 10500. Tel. 231-3710 Fax: 231-3709

สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร
OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL BULLETIN

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
THE ROYAL THAI COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

THE COMPLETE RANGE

PRE-NAN
Infant formula designed to meet the nutritional needs of low birthweight infants.

NAN 1- Nan1 is a whey-predominant starter infant formula fortified with iron. Nan 1 contains the nutritional needs of infants from birth onwards.

NAN 2- The most modern and scientifically balanced follow-up formula, providing balanced nutrition for older infants aged 6 months to 3 years.

Nestlé

Nestle Consumer Services P.O. Box 191 Banngkok 10000, Thailand
Tel. (662) 256-9838 Fax: (662) 256-9839

สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร

OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL BULLETIN

ISSN 0858-5695

เอกสารทางวิชาการเพื่อเผยแพร่สำหรับสมาชิกราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เจ้าของ

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

คณะที่ปรึกษา

นพ.วิทูร	โอสถานนท์	นพ.สมหมาย	ถุงสุวรรณ	นพ.ไพโรจน์	วิทูรพณิชย์
นพ.มนูญ	จันทรวิมล	นพ.กำแหง	จาตุรจินดา	นพ.วินิต	พัวประดิษฐ์
นพ.นิกร	ดุสิตสิน	นพ.ประมวล	วีรุตมเสน	นพ.เอนก	อารีพรรค
นพ.สุพร	เกิดสว่าง	นพ.ทวีพงษ์	สุวรรณโคต		

บรรณาธิการ

นพ.วิทยา ถิฐาพันธ์

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.เยื้อน	ตันนิรันดร	นพ.นเรศร	สุขเจริญ
นพ.นพดล	สโรบล	นพ.สุรศักดิ์	ฐานีพานิชสกุล

กองบรรณาธิการ

นพ.การุณ	เก่งสกุล	นพ.ภิเศก	ลุมพิกานนท์	นพ.หเทิญ	ถิ่นธารา
นพ.กำธร	พฤกษานานนท์	นพ.ยงยุทธ	เหราบัตย์	นพ.อภิชาติ	โอพารรัตนชัย
นพ.เกยูร	สถาพรพงษ์	นพ.เรืองศิลป์	เชาวรัตน์	นพ.อุดม	เชาวรินทร์
นพ.ชาติชัย	ศรีสมบัติ	นพ.วีระ	นิยมวัน	นพ.อภิธาน	พวงศรีเจริญ
นพ.ธีระ	ทองสง	นพ.วีระพล	จันทร์ดียิ่ง	นพ.อนุวัตร	รุ่งพิสุทธิพงษ์
พญ.นฤมล	ชรากร	นพ.ศุภวิทย์	มุตตามระ	นพ.โอภาส	ไทยพิสุทธิกุล
พญ.นันทา	อ่วมกุล	พญ.สุภัชชา	ชาญวิเศษ	นพ.อร่าม	โรจนสกุล
นพ.นิมิต	เตชไกรชนะ	นพ.แสงชัย	พฤทธิพันธุ์		
นพ.ประทักษ์	โอประเสริฐสวัสดิ์	พญ.สฤกพรรณ	วิไลลักษณ์		

สำนักงาน

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

สำนักงานชั้นที่ 8 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320

โทร. 7165721-22, 7166661-4 ต่อ 8000-2 โทรสาร. 7165720, 7166661-4 ต่อ 8003

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

คณะกรรมการบริหาร

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ปี พ.ศ. 2540-2542

1. รศ.พญ.กอบจิตต์	ลิมปพยอม	ประธาน
2. รศ.นพ.พิชัย	เจริญพานิช	รองประธาน
3. รศ.พญ.อรวรรณ	คีรีวัฒน์	เลขาธิการ
4. น.อ.พญ.สุภัชชา	ชาญวิเศษ	รองเลขาธิการ คนที่ 1
5. พญ.พรสม	หุตะเจริญ	รองเลขาธิการ คนที่ 2
6. พ.อ.พญ.ทิพย์สุรีย์	นาคประสิทธิ์	เหรัญญิก
7. รศ.นพ.สุวชัย	อินทรประเสริฐ	ประธานอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ
8. รศ.พญ.วิบูลพรรณ	ฐิตะดิลก	ประธานอนุกรรมการจัดการประชุมฯ
9. รศ.นพ.วีระพล	จันทร์ดียิ่ง	ประธานอนุกรรมการฝ่ายนโยบายและพัฒนาสังคม
10. รศ.นพ.สมเกียรติ	ศรีสุพรรณดิฐ	ประธานอนุกรรมการศึกษาเกี่ยวกับมะเร็ง
11. รศ.นพ.ไพโรจน์	วิทูรพณิชย์	ประธานอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก
12. ศ.นพ.เอนก	อารีพรค	ประธานอนุกรรมการจัดทำวารสาร
13. รศ.นพ.ภิเศก	ลุมพิกานนท์	ประธานกรรมการวิเทศสัมพันธ์
14. ศ.พญ.ชวนชม	สกนธวัฒน์	ประธานกรรมการอนามัยการเจริญพันธุ์
15. รศ.นพ.ชัยรัตน์	คุณาวิกติกุล	กรรมการกลาง

พัฒนาการใหม่ในการดูแลรักษาสตรีวัยหมดระดู

นพ.กระเษียร ปัญญาคำเลิศ
พญ.สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์
นพ.นิมิตร เตชไกรชนะ
พญ.กอบจิตต์ ลิมปพยอม

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวัดความหนาของน้ำที่สะสมใต้ผิวหนังบริเวณคอทารกเพื่อตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์

ผศ.พญ.ฐิติมา สุนทรสัจ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

PREIMPLANTATION GENETIC DIAGONOSIS

ผศ.พญ.มณี รัตนไชยานนท์
รศ.นพ.สมบูรณ์ คุณาธิคม

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

	หน้า
พัฒนาการใหม่ในการดูแลรักษาสตรีวัยหมดระดู	1
การวัดความหนาของน้ำที่สะสมใต้ผิวหนัง บริเวณคอทารกเพื่อตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์	19
PREIMPLANTATION GENETIC DIAGONOSIS	28

พัฒนาการใหม่ในการดูแลรักษาสตรีวัยหมดระดู
(NEW DEVELOPMENT IN THE MANAGEMENT OF THE MENOPAUSE)

นพ.กระเษียร ปัญญาคำเลิศ
พญ.สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์
นพ.นิมิต เตชไกรชนะ
พญ.กอบจิตต์ ลิมปพยอม
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในปัจจุบันถึงแม้จะยังคงมีความแตกต่างในแง่ของความคิดเห็นเกี่ยวกับวัยหมดระดูว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์แต่อย่างใด หรือเป็นโรคทางต่อมไร้ท่อ (Endocrine disorder) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการเยียวยารักษาทางการแพทย์โดยเฉพาะก็ตาม แต่เมื่อพิจารณาอย่างถ่องแท้แล้วจะเห็นว่าทั้งสองแนวคิดล้วนมีส่วนถูกต้อง ขึ้นกับว่าจะพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของวัยหมดระดูในประชากรกลุ่มใด สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูทุกรายไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางเสื่อมในลักษณะเดียวกันทั้งหมด บางรายยังคงมีสุขภาพกายและใจที่สมบูรณ์ มีอัตราการเปลี่ยนแปลงไปอย่างช้าๆ ซึ่งมักจะเป็นรายที่มีพื้นฐานทางพันธุกรรมที่ดี และมีวิถีการดำเนินชีวิตที่เหมาะสม แต่สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูบางรายกลับมีการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและจิตใจมากมาย เช่น มีการกร่อนของเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว, มีอาการของวัยหมดระดู (ร้อนวูบวาบ, เหงื่อออก, หมดความต้องการทางเพศ ช่องคลอดแห้ง ฯลฯ) อย่างมากจนต้องการการดูแลรักษาทางการแพทย์ ขณะเดียวกันก็มีสตรีบางกลุ่มที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงอยู่ระหว่างสองกลุ่มแรก ซึ่งก็ยังเป็นข้อสงสัยของแพทย์โดยทั่วไปว่าสมควรจะให้การรักษาด้วยยาหรือไม่

จากความหลากหลายของกลุ่มประชากรสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูข้างต้นจะเห็นได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของร่างกายในวัยหมดระดูนั้นขึ้นกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม การดูแลรักษาทางการแพทย์นั้นก็อาจพิจารณาแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มโดยถือเอาประโยชน์ที่จะได้จากการรักษาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ของสตรีแต่ละรายเป็นเกณฑ์ในการพิจารณา ดังนั้น จะเห็นได้ว่าสตรีในกลุ่มแรกซึ่งมีสุขภาพที่สมบูรณ์และมีการเปลี่ยนแปลงในอัตราที่ช้า ก็สมควรจะส่งเสริมให้ดำเนินชีวิตโดยมีพฤติ-

กรรมสุขภาพที่เหมาะสมต่อไป โดยไม่ต้องอาศัยยาต่างๆ ส่วนกลุ่มที่สองซึ่งมีสุขภาพที่ไม่สมบูรณ์ และมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในทางเสื่อมอย่างรวดเร็วก็เป็นกลุ่มที่จะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปัญหา หรือภาวะทุพพลภาพที่จะเกิดได้ในอนาคต สำหรับกลุ่มที่สามซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงในอัตราระหว่างสองกลุ่มแรกก็คงขึ้นอยู่กับการพิจารณาเป็นกรณีไปถึงประโยชน์ที่จะได้และความเสี่ยงหรืออาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ทั้งนี้อาจจะพิจารณาปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพให้เหมาะสม และตรวจติดตามดูการเปลี่ยนแปลงต่อไปสักระยะ ซึ่งในกรณีที่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นไปในทางเสื่อมมากขึ้นก็สมควรพิจารณาให้การดูแลรักษาต่อไป

ในส่วนของการรักษาภาวะวัยหมดระดูด้วยยานั้น ที่ใช้กันมากในปัจจุบันก็คือเรื่องของฮอร์โมนทดแทน ซึ่งยังมีความแตกต่างกันในวิธีการและรายละเอียดของการรักษาของแพทย์แต่ละท่าน ซึ่งในความเป็นจริงแล้วก็มีหลักเกณฑ์พอที่จะใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาได้ถึงแม้จะไม่สามารถกำหนดรายละเอียดโดยเฉพาะเจาะจงลงไปเลยทีเดียว อย่างไรก็ตาม เรื่องการใช้ฮอร์โมนทดแทนในทางเวชปฏิบัติคงไม่ใช่หัวข้อหลักที่จะกล่าวในบทความนี้ ปัญหาหนึ่งที่เป็นข้อกังขาและคลางแคลงใจของทั้งแพทย์ผู้ให้การรักษาและสตรีผู้รับบริการก็คือผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาวิจัยมากมาย รวมทั้งมีการรวบรวมงานวิจัยเพื่อที่จะหาข้อสรุป ประเภท Meta-analysis[1-5] ก็ยังไม่สามารถสรุปความเห็นได้ว่า ฮอร์โมนก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมหรือไม่ แต่จากหลักฐานข้อมูลเท่าที่ปรากฏในเบื้องต้นพบว่าฮอร์โมนทดแทนไม่น่าจะเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (Carcinogen) แต่อาจเป็นสารที่ช่วยเร่งให้เซลล์มะเร็งที่มีอยู่แล้วลุกลามเร็วขึ้น (Growth promoting factor)[6-8] อย่างไรก็ตามยังมีแพทย์และผู้รับบริการบางรายที่หลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนไม่ว่ากรณีใดๆ เนื่องจากเกรงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผลกระทบอื่นๆ ที่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในวัยหมดระดู ด้วยเหตุดังกล่าวจึงเป็นที่มาและเหตุผลของการคิดค้นหาสารทั้งที่มีในธรรมชาติและสังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ เพื่อให้มีประสิทธิผลในการป้องกันรักษาปัญหาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในวัยหมดระดู โดยไม่ต้องพะวงเกี่ยวกับผลของฮอร์โมนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อไม่นานมานี้ได้มีงานตีพิมพ์และการบรรยายเกี่ยวกับสารหรือยาดังกล่าวมากมาย ที่สำคัญคือเรื่องของ Selective estrogen receptor modulators ที่เรียกชื่อย่อว่า SERMS Bisphosphonates และ Phytoestrogen, ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดที่สำคัญพอสังเขป เพื่อเป็นความรู้ และแนวทางสำหรับนำไปใช้ในทางปฏิบัติต่อไป

Selective Estrogen Receptor Moduators (SERMs)

แนวคิดในการรักษาสตรีวัยหมดระดูด้วยฮอร์โมนทดแทน โดยเฉพาะอย่างยิ่งฮอร์โมน Estrogen เป็นแนวคิดหลักทั่วๆ ไป ทาง Endocrinology ที่ให้สารฮอร์โมนในรายที่ต่อมไร้ท่อนั้นๆ ไม่สามารถผลิตฮอร์โมนได้พอเพียง เช่น การให้ Insulin ในรายที่เป็นเบาหวาน การให้ Thyroid extract ในรายที่เป็น Hypothyroidism เมื่อสตรีเข้าสู่วัยหมดระดู รังไข่หยุดสร้างฮอร์โมน Estrogen ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและปัญหาต่างๆ ตามมา จึงเป็นแนวคิดเดียวกันที่จะให้ฮอร์โมนเสริมในส่วนที่ขาดไป การให้ฮอร์โมน Estrogen มีผลดีในด้านการกระตุ้น (Agonist) เนื้อเยื่อหลายระบบในร่างกาย[9] เช่น ป้องกันการกร่อนของกระดูกเนื่องจาก Estrogen ยับยั้งการทำงานของเซลล์ Osteoclast ไม่ให้สลายเนื้อกระดูก, ป้องกันไม่ให้ระดับ Total cholesterol, Low density lipoprotein (LDL) cholesterol สูงขึ้น ในขณะเดียวกันก็ช่วยให้ High density lipoprotein (HDL) cholesterol เพิ่มขึ้น และยังมีผลในการป้องกันการหดเกร็ง

หลอดเลือดต่างๆ ซึ่งผลรวมทั้งหมดที่เกิดตามมาคืออาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน นอกจากนี้ การได้รับ Estrogen ยังช่วยบรรเทาอาการต่างๆ ในวัยหมดระดู[10] ได้แก่ ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมาก หงุดหงิด นอนไม่หลับ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ผลของ Estrogen ต่ออวัยวะในระบบต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้นเป็นอวัยวะในส่วน Non-reproductive system สำหรับผลของ Estrogen ต่ออวัยวะใน Reproductive system ได้แก่ เต้านม, มดลูก มีผลในทางกระตุ้น เช่น ทำให้เต้านมขยายใหญ่ขึ้น เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น ฯลฯ ซึ่งในประการหลังนี้เป็นผลอันไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะหาสารที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นที่ออกฤทธิ์คล้าย Estrogen (Agonist) ในอวัยวะเป้าหมาย คือกลุ่ม Non-reproductive system ได้แก่ กระดูก หลอดเลือดและหัวใจ แต่มีผลต่อต้านฤทธิ์ของ Estrogen (Antagonist) ในอวัยวะส่วน Reproductive system เพื่อรักษาผลอันพึงประสงค์ของ Estrogen คือการป้องกันการกร่อนของกระดูก การช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ในขณะเดียวกันก็ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ของ Estrogen ที่มีต่อมดลูกและเต้านม ปัจจุบันได้มีการค้นพบสารที่มีชื่อโดยรวมว่า Selective estrogen receptor modulators ที่เรียกกันชื่อย่อว่า “SERMs” ซึ่งมีโครงสร้างทางชีวเคมีต่างไปจาก Estrogen แต่สามารถออกฤทธิ์คล้าย Estrogen (agonist) หรือต้าน Estrogen (antagonist) โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง Estrogen receptor α(ER α) และ/หรือ Estrogen receptor β (ER β) แตกต่างกันไปในเนื้อเยื่อเป้าหมายแต่ละแห่ง[11,12]

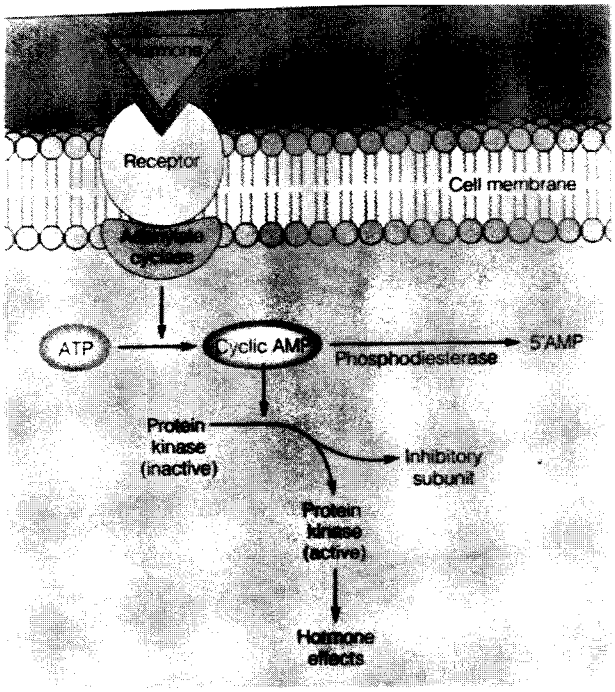
ก่อนที่จะเข้าสู่เรื่อง SERMs สมควรที่จะทบทวนเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของสารประเภทฮอร์โมนเพื่อเป็นพื้นฐานความเข้าใจไว้เล็กน้อย เมื่อกล่าวถึงเรื่องฮอร์โมน (hormones นั้น คงจะแบ่งออกได้หลักๆ ตามตำแหน่งการจับกับ Receptor ได้ 2 ประเภท คือ

1. ฮอร์โมนที่จับกับ Receptor ตรง Cell membrane ได้แก่ Catecholamine และ Polypeptide hormone ซึ่งต้องอาศัย Second messenger คือ Cyclic AMP (ดังรูปที่ 1)[13,14] (ตัวฮอร์โมนเองถือเป็น Primary messenger

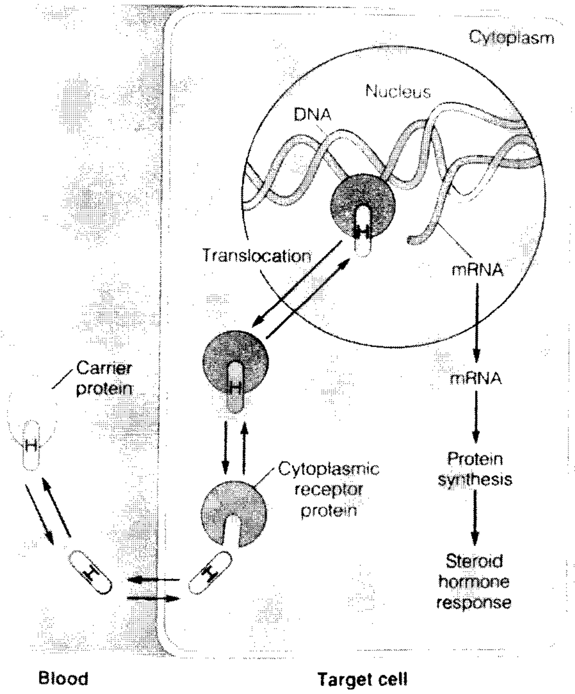
2. ฮอร์โมนที่สามารถผ่าน Cell membrane เข้าไปจับกับ receptor ใน cytoplasm หรือ Nucleus ได้แก่ Steroid hormones เช่น estrogen, progesterone, testosterone และ Thyroid hormone[14] มาพิจารณาถึง Estrogen ซึ่งเป็น Steroid hormone, Estrogen จะเข้าสู่ Cytoplasm และจับกับ Estrogen receptor (ER -ดังรูปที่ 2)[13] เกิดเป็น Hormone-receptor complex ซึ่งจะมีการปรับเปลี่ยนรูปร่าง และลักษณะ (Conformational change/Dimerization) ให้สามารถผ่าน Nuclear membrane เข้าสู่ Nucleus ไปจับกับ DNA ได้ ต่อจากนั้นจะมีการสร้าง messenger RNA (Transcription) โดย messenger RNA จะออกจาก Nucleus มาที่ Cytoplasm และเกิดการสร้าง Protein (Translation) Protein ที่ถูกสร้างโดยกระบวนการกระตุ้นจากฮอร์โมนดังกล่าวก็จะมีผลต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายทำให้เกิดเป็นฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้นๆ

เมื่อย้อนกลับมาพิจารณาขั้นตอนที่ Hormone-receptor complex เข้าไปจับกับ DNA เพื่อให้เกิด Transcription นั้น บน DNA จะต้องมีตำแหน่งที่เรียกว่า Hormone response element (HRE) ต่างๆ เช่น Estrogen response element(ERE), raloxifene response element (RRE)[15,16] ฯลฯ Steriod hormone ที่เข้าไปจับกับ Receptor ใน Cytoplasm และเกิด Hormone-receptor complex และสามารถผ่านเข้าไปใน Nucleus จับกับ DNA ตรง Hormone reponse element ได้ก็จะเกิดกระบวนการ

รูปที่ 1. ฮอร์โมนจับกับ Receptor ตรง Cell membrane ซึ่งต้องอาศัย Second messenger คือ Cyclic AMP



รูปที่ 2. ฮอร์โมนสามารถผ่าน Cell membrane เข้าไปจับกับ Receptor ใน Cytoplasm และเกิดเป็น Hormone-receptor complex สามารถผ่านเข้าไปใน Nucleus จับกับ DNA จนเกิดกระบวนการ Transcription สร้าง Messenger RNA, (MRNA) และสามารถสร้าง Protein โดยกระบวนการ Translation ต่อไปได้



ตามมาที่ทำให้แสดงฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้น สารหรือฮอร์โมนที่มีผลกระตุ้นในลักษณะนี้ในทุกๆ เนื้อเยื่อเช่นเดียวกันหมดก็เรียกว่า Agonist เช่น Estrogen agonist แต่สารหรือฮอร์โมนใดก็ตามเมื่อจับหรือแย่งจับกับ receptor ของฮอร์โมนนั้นๆ ใน Cytoplasm แล้วไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ป้องกันไม่ให้ Hormone-receptor complex สามารถจับกับ hormone response element บน DNA ได้ ก็จะทำให้ไม่ออกฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้น ถ้าสารดังกล่าวมีผลต่อต้านในทุกๆ เนื้อเยื่อเราเรียกว่า Pure antagonist เช่น Pure antiestrogen (ICI 182780) อย่างไรก็ตาม มีสารบางชนิดที่ออกฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้น (Agonist) ในบางเนื้อเยื่อ แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งในอีกเนื้อเยื่อหนึ่ง (Antagonist) เราเรียกสารประเภทนี้ว่าเป็น Mixed agonist-antagonist[17]

SERMs ที่กล่าวถึงแต่แรกนั้นจัดอยู่ในประเภท Mixed agonist-antagonist ซึ่งชื่อเต็มของ SERMs ก็บอกความหมายของตัวมันเองอยู่แล้วว่าเป็นตัวที่ปรับเปลี่ยน (Modulator) Receptor ของ Estrogen ใน Cytoplasm(ER) แล้วแต่เนื้อเยื่อ (Selective) สำหรับรายละเอียดว่าทำไมมีกลไกต่างกันในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดคงไม่กล่าวละเอียด ณ ที่นี้ ซึ่งถ้าผู้อ่านสนใจสามารถค้นหาได้จากวารสารทางการแพทย์ต่างๆ[11,12,15,17-19] ในส่วนของ Estrogen receptor (ER) นั้น นอกจาก ER α ซึ่งค้นพบกันมานานแล้วในปัจจุบันมีการค้นพบ ER β โดยพบ ER α และ ER β ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกายที่แตกต่างกันไป[12] ตัวอย่างเช่นจะพบ ER α ได้มากในเนื้อเยื่อของเต้านม มดลูก และตับ แต่จะพบ ER β ได้มากในเนื้อเยื่อของระบบหัวใจและหลอดเลือด, กระดูก, ปอด, ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ฮอร์โมน Estradiol จะจับกับ ER α ได้มากกว่า ER β, Tamoxifen ซึ่งเป็น SERMs รุ่นแรกจับกับทั้ง ER α และ ER β ในขณะที่ Raloxifene จะจับกับ ER β ได้มากกว่า ER α[12]

Tamoxifen เป็น SERMS รุ่นแรก (First generation) ที่ถูกนำมาใช้ในการป้องกันการกลับมาเกิดขึ้นใหม่ของมะเร็งเต้านมในรายที่ได้ให้การผ่าตัดรักษาไปแล้ว ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนว่าได้ผลในการป้องกันจริง[20,21] นอกจากนี้ ผลพลอยได้ที่เกิดจากการใช้ Tamoxifen เป็นระยะเวลานาน พบว่าสามารถป้องกันการกร่อนของกระดูก และช่วยให้ไขมันเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดี คือช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันได้[19,22] เช่นเดียวกับ Estrogen อย่างไรก็ตาม พบว่าผลต่อมดลูกกลับมีผลในทางกระตุ้น (Agonist) ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น ซึ่งมีแนวโน้มจะเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในระยะยาวได้[20,21,23,24] ด้วยเหตุนี้จึงมีความพยายามที่จะหา SERMs รุ่นที่สอง (Second generation) เพื่อให้คงผลดีของ Tamoxifen โดยไม่ให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อมดลูก Raloxifene จึงถูกพัฒนาขึ้นมา โดยมีผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง และมนุษย์ในเบื้องต้น[11,19,25-27] (Clinical trial) ซึ่งพบว่า Raloxifene เพิ่มความหนาแน่นของเนื้อกระดูก ช่วยให้ไขมันเปลี่ยนแปลงไปในทางป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน โดยไม่กระตุ้นให้เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น และพบว่าลดอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ครึ่งหนึ่ง relative risk 0.50 (0.1-2.0) เมื่อไม่นานมานี้มีผลการศึกษาล่าสุดในสตรีกว่าเจ็ดพันราย (MORE study-Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation)[26] ซึ่งมีโครงการเป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่าภายหลังสองปี กลุ่มที่ใช้ Raloxifene มีอุบัติการการหักของกระดูกสันหลังต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ Raloxifene กว่าร้อยละ 50 (Vertebral fracture, relative risk 0.48, confidence interval 0.28-0.84) ในขณะที่อุบัติการของมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่ใช้ Raloxifene ต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ใช้ Raloxifene พบ 1.4/1,000 กลุ่มควบคุม พบ 4.0/1,000,$P<0.001$) สำหรับผลข้างเคียงจากการใช้ Raloxifene ที่อาจพบได้ ได้แก่

อาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) ซึ่งพบได้มากกว่ากลุ่มควบคุม (25%VS18%) หรืออาการตะคริวที่ขา ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-6 สำหรับผลต่อการเกิดการแข็งตัวของเลือด (Venous thromboembolism) พบได้ 2.9/1,000 (Patient-years) ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราที่พบได้ในผู้ที่ใช้ฮอร์โมนทดแทน อย่างไรก็ตาม ผลของ Raloxifene ต่ออวัยวะในบางระบบ เช่น สมอง และระบบประสาทส่วนกลาง ยังไม่ปรากฏผลอย่างชัดเจนว่าเป็นอย่างไร ผลในระยะยาวต่ออวัยวะระบบต่างๆ จะมีผลเช่นเดียวกับผลในระยะสั้นหรือไม่ คงเป็นเรื่องที่ต้องติดตามต่อไป รวมถึงการพิจารณาถึงประโยชน์ของยาในด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (Health economics) ในระยะยาวเช่นกัน

Bisphosphonates

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบได้บ่อยในสตรีวัยหมดระดู ซึ่งเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนและเป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนในวัยหมดระดูสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุนได้ แต่ในสตรีบางคนไม่สามารถทนฤทธิ์ข้างเคียงของฮอร์โมนเอสโตรเจนได้หรือมีข้อบ่งห้ามของการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน ดังนั้น จึงมียาชนิดอื่นที่คิดค้นขึ้นมาเพื่อป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน ยาจำพวก Bisphosphonates ก็เป็นอีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานถึงประสิทธิภาพในการป้องกันรักษาโรคกระดูกพรุน

ผลของ bisphosphonates ต่อเนื้อกระดูก

Bisphosphonates มีผลต่อแคลเซียมฟอสเฟต คือสามารถที่จะจับกับผลึกของแคลเซียมฟอสเฟตได้เป็นอย่างดี ทำให้หยุดยั้งการสร้างและการรวมตัวกันของแคลเซียมฟอสเฟต รวมทั้งยังป้องกันไม่ให้ผลึกของแคลเซียมฟอสเฟตละลายออกไปอีกด้วย[28] การที่ Bisphosphonates มีผลต่อแร่ธาตุของกระดูกนี้ทำให้สามารถใช้เป็นสารที่หยุดยั้งการสลายเนื้อกระดูก (Bone resorption) ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ Bisphosphonates ต่อการสลายเนื้อกระดูก (Bone resorption) ยังไม่ชัดเจนนัก แต่พบว่า Bisphosphonates สามารถยับยั้งการทำงานของ Osteoclast ได้โดยตรง เริ่มจากเข้าไปจับกับผลึกของ Apatite เมื่อมีการสลายเนื้อกระดูก Bone resorption) จะถูกปล่อยออกมาสะสมบริเวณใต้ต่อ Osteoclast ทำให้เกิด[29]

1. ลดการทำงานของ Osteoclast โดย

- **1.1** ลดการสร้างกรด
- **1.2** ลด Lysosomal enzyme และ enzyme อื่นๆ ลง
- **1.3** ลดการสร้าง Prostaglandin
- **1.4** เพิ่ม Membrane permeability

2. ลดจำนวนของ Osteoclast โดย

- **2.1** ลด Recruitment
- **2.2** เพิ่มการตายของ Osteoclast

ส่วนกลไกการออกฤทธิ์อีกด้านหนึ่งคือ กระตุ้น Osteoblast ให้หลั่งสารที่ยับยั้ง Recruitment ของ Osteoclast และทำให้ Osteoclast มีอายุสั้นลง อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัดว่ากลไกการออกฤทธิ์โดยตรงต่อ Osteoclast หรือโดยอ้อมผ่านทาง Osteoblast นั้นมีความสำคัญมากกว่ากัน ถ้าให้ Bisphosphonates ในปริมาณมากจะทำให้ยับยั้งการเสริมสร้างแร่ธาตุในเนื้อกระดูกและก่อให้เกิดโรค Rickets และ Osteomalacia ได้[29]

Pharmacokinetics

การดูดซึม Bisphosphonate ส่วนใหญ่อยู่บริเวณลำไส้เล็กแต่ถูกดูดซึมไม่ดีนัก โดยสามารถดูดซึมได้น้อยกว่า 1% จนถึง 10%[30] และจะถูกดูดซึมลดลงเมื่อรับประทานพร้อมอาหารโดยเฉพาะอาหารประเภทที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ[31] เมื่อ Bisphosphonates ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดแล้วจะเข้าไปจับกับกระดูกมากกว่าร้อยละ 60 ที่เหลือจะถูกขับออกทางปัสสาวะอย่างรวดเร็วดังนั้น Bisphosphonates จึงอยู่ในกระแสเลือดได้ไม่นานโดยมี Half-life ในกระแสเลือดประมาณ 0.5-2 ชั่วโมง[32]

ผลของ Bisphosphonates ต่อโรคกระดูกพรุน

จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการให้ Bisphosphonates แต่ละชนิดโดยวิธีต่างๆ กันนั้นสามารถชลอการสูญเสียเนื้อกระดูกได้ (ตารางที่ 1) ทั้งยังสามารถเพิ่มความหนาแน่นของเนื้อกระดูกอีกด้วย ในสตรีวัยหมดระดูการให้ Clodronate, etidronate, tiludronate และ pamidronate สามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกและเพิ่มปริมาณแร่ธาตุในกระดูกอีกเล็กน้อย[34] ส่วนการรับประทาน Alendronate วันละ 10 มิลลิกรัม นาน 2 ปี พบว่าสามารถเพิ่มความหนาแน่นเนื้อกระดูกของกระดูกสันหลังและกระดูกข้อสะโพก ร้อยละ 7 และ 5 ตามลำดับ[35]

ตารางที่ 1. ฤทธิ์ในการยับยั้งการสลายของเนื้อกระดูกของ Bisphosphonates แต่ละชนิด[33]

Bisphosphonates	50% inhibition in vitro (mol/l)	Relative potency	
		in vitro	in vivo
Etidronate	$1.0x10^{6}$	1	1
Clodronate	$1.5x10^{7}$	8	10
Pamidronate	$3.0x10^{9}$	550	100
Alendronate	$2.0x10^{9}$	700	700
Ibandronate	$3.5x10^{10}$	5000	4000

การยับยั้งการสลายของเนื้อกระดูก (Bone resorption) นั้นจะอยู่ในระดับคงที่เมื่อให้ Bisphosphonates นานถึงระยะเวลาหนึ่งซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่ได้รับ[36] และเมื่อหยุดยาพบว่าฤทธิ์ต่อการยับยั้งการสลาย เนื้อกระดูก (Bone resorption) ก็จะหมดไปด้วย แสดงว่าเมื่อ Bisphosponates ฝังตัวอยู่ในกระดูกแล้วจะมีสภาพที่ไม่มีฤทธิ์ (Inactive) ซึ่งจะไม่ทำให้การหมุนเวียนของกระดูก (Bone turnover) ลดลงจนกระทั่งทำให้กระดูกเปราะขึ้น[34]

การป้องกันรักษาโรคกระดูกพรุนด้วย Bisphosponates[34]

1. Alendronate ให้รับประทานวันละ 10 มิลลิกรัม

2. Clodronate รับประทานวันละ 400 มิลลิกรัม นาน 1 เดือนทุกสามเดือนหรือรับประทานติดต่อกันก็ได้

3. Etidronate รับประทานวันละ 400 มิลลิกรัม นาน 14 วัน ทุกสามเดือน

4. Pamidronate รับประทานอาหารวันละ 150 มิลลิกรัม หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30 มิลลิกรัม ทุกสามเดือน

ผลข้างเคียงของ Bisphosphonates[34]

1. อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น แน่นท้อง ปวดท้อง ท้องเสีย มักพบในชนิดรับประทาน เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยแต่ไม่รุนแรง

2. ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ โดยเฉพาะถ้าใช้ร่วมกับ Aminoglycosides

3. เป็น Osteomalacia เฉพาะในผู้ที่เป็น Paget's disease ซึ่งต้องใช้ Etidronate ในขนาดที่สูงกว่าปกติและเป็นระยะเวลานาน

4. มีไข้สูงขึ้นประมาณ 1-2 องศาเซลเซียส และจะหายไปภายใน 3 วัน แม้ว่ายังใช้ยาอยู่ พบได้ใน Bisphosphonates หลายตัวโดยเฉพาะ Pamidronate ยกเว้น Etidronate และ Clodronate จะไม่พบฤทธิ์ข้างเคียงนี้[37]

5. Ocular adverse reaction เช่น Anterior uveitis, episcleritis, scleritis, conjunctivitis มักพบใน Pamidronate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ[38]

Phytoestrogens

Phytoestrogens เป็นสารประกอบจากพืชที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน มีการรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1926[39] สารที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตเจนนอกจากพบในพืชหลายร้อยชนิด[40] ยังอาจสร้างได้จากสัตว์หรือจุลชีพต่างๆ เช่น เชื้อรา และอาจพบในสารเคมีบางชนิด เช่น ยาฆ่าแมลง รวมทั้ง DDT ด้วย[41,42] สามารถแบ่งสารที่ออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ สารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์[43]

1. สารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ แบ่งเป็น

1.1 เอสโตเจนจากรังไข่ (ovarian estrogens)

1.2 เอสโตเจนจากเชื้อรา (mycoestrogens) ได้แก่ Resorcylic and lactones สร้างจาก Molds ซึ่งเป็นสารที่พบปนเปื้อนอยู่กับ Cereal crops

1.3 เอสโตรเจนจากพืช (phytoestrogens) ได้แก่

***1.3.1 Isoflavonoids* แบ่งเป็น 2 ชนิด**

1.3.1.1 Isoflavones พบมากในถั่วเหลือง (Soy) และผลิตภัณฑ์ที่แปรรูปมาจากถั่วเหลือง เช่น เต้าหู้ นมถั่วเหลือง

1.3.1.2 Coumestans พบมากในถั่วงอก (Soybean sprouts) และถั่วชนิด Clover

1.3.2 Lignans พบในเมล็ดพืชชนิดต่างๆ เช่น เมล็ดลินิน (Flaxseed) เมล็ดทานตะวัน ข้าวสาลี ข้าวบาเลย์ นอกจากนี้ยังพบในผักและผลไม้หลายชนิด เช่น กระเทียม หัวหอม แครอท แอปเปิล ลูกแพร์ เชอรี่ น้ำมันพืช รวมทั้งพบในเบียร์ที่ทำจากพืชจำพวก Hops หรือวิสกี้เบอบัน (Bourbon) ที่ทำจากข้าวโพด

2. สารที่เกิดจากการสังเคราะห์ ได้แก่

2.1 Growth promoters เช่น Diethylstilbestrol

2.2 สารจำพวกสารเคมี (Xenoestrogen) เช่น ยาฆ่าแมลง รวมทั้ง DDT

ในธรรมชาติ Phytoestrogens กลุ่ม Isoflavones มีสารที่สำคัญอยู่ 2 ชนิดคือ Genistein และ Daidzein[43] สำหรับกลุ่ม Lignans ก็มีสารที่สำคัญ 2 ชนิดเช่นกันคือ Enterolactone และ Enterodiol[43-45] ส่วน Coumestrol ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม Coumestans[46] ไม่ค่อยมีความสำคัญนัก เนื่องจากพบสารกลุ่มนี้ในอาหารที่รับประทานค่อนข้างน้อย Phytoestrogens ไม่ว่าจะเป็นชนิด Isoflavonoids หรือ Lignans จะอยู่ในรูปของ Conjugated glycosides[47] เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกแบคทีเรียบริเวณลำไส้ใหญ่ตอนต้นหลั่งเอนไซม์ Glycosidase ย่อยให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (Active form) ดังแสดงในรูปที่ 3[45]

รูปที่ 3. แสดงการเปลี่ยนรูปของ Phytoestrogens ในทางเดินอาหารให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์[45]

Biochanin A	→	Genistein	→	*P*-Ethylphenol + Dihydrogenistein
Formononetin	→	Daidzein	→	Equol + *O*-Desmethylangolensin
Matairesinol	→	Enterolactone		
Secoisolariciresinol	→	Enterodiol	→	Enterolactone

Phytoestrogens ในรูป Active form จะออกฤทธิ์ทางชีวภาพคล้ายเอสโตรเจน และยังมีฤทธิ์อื่นๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายอีกมากมายดังจะได้กล่าวต่อไป สารพวกนี้เมื่อถูกดูดซึมผ่านลำไส้แล้วจะมีส่วนหนึ่งผ่าน Portal vein เข้าสู่ตับ (Enterohepatic circulation) และขับออกมาทางน้ำดี[48] บางส่วนจะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้าสู่ร่างกายและขับออกทางปัสสาวะ[49]

กลไกการออกฤทธิ์ของ Phytoestrogens

Phytoestrogens มีฤทธิ์เอสโตรเจนมากน้อยต่างกัน โดยจะมีความแรง (Biological potency) ค่อนข้างต่ำ[44,46,50] เมื่อเปรียบเทียบกับฤทธิ์ของ Estradiol จึงถือว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์เอสโตรเจนอ่อนๆ สำหรับความแรงของ Phytoestrogens แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับ Estrodiol ดังแสดงในตารางที่ 2[50]

ในสารอาหารชนิดหนึ่งๆ อาจประกอบด้วยสารจำพวก Phytoestrogens หลายชนิดด้วยสัดส่วนที่แตกต่างกันไป กระบวนการเผาผลาญอาหารจำพวก Phytoestrogens ในแต่ละคนก็แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจขึ้นกับจำนวนแบคทีเรีย (Bacterial flora) ในลำไส้ใหญ่ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนสารเหล่านี้ให้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้ดี[51,52]

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบความแรงของ Phytoestrogens ชนิดต่าง ๆ[50]

Substance	Potency
Estradiol	100.0000
Coumestrol	0.2020
Genistein	0.0840
Equol	0.0610
Diadzein	0.0130
Formononetin	0.0006

มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนประโยชน์ของ Phytoestrogens ในอาหารต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น รักษาอาการของวัยหมดระดู ป้องกันและรักษาภาวะช่องคลอดแห้ง ป้องกันโรคกระดูกพรุน รวมทั้งโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า Phytoestrogens อาจช่วยป้องกันมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น โดยที่ Phytoestrogens จะออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่างๆ ดังนี้

1. ฤทธิ์เอสโตรเจน และฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (Estrogenic vs antiestrogenic effects)

ผลของ Phytoestrogens ที่รู้จักกันดีจากรายงานเมื่อปี ค.ศ. 1946 คือ การทำให้ฝูงแกะในทวีปออสเตรเลียเป็นหมัน จากการกินถั่วชนิด Red clover ปริมาณมาก ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ Equol โดยแบคทีเรียในลำไส้ ทำให้แกะได้รับเอสโตรเจนในปริมาณที่สูงเกิดเป็นหมันได้[53] สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด การที่ Phytoestrogens มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจนนั้น ขึ้นอยู่กับเซลล์หรืออวัยวะแต่ละระบบและปริมาณของเอสโตรเจนที่มีอยู่ในร่างกายด้วย (Endogenous estrogen)[54]

2. ยับยั้งเอนไซม์ในขบวนการผลิตฮอร์โมนจำพวก Steroid

2.1 ยับยั้งเอนไซม์ Aromatase

เอนไซม์ Aromatase ทำหน้าที่เปลี่ยนฮอร์โมนแอนโดรเจนให้เป็นเอสโตรเจน เช่น Androsteinedione เป็น Estrone หรือ Testosterone เป็น Estradiol ในสตรีวัยหมดระดูแหล่งของเอสโตรเจนในร่างกายที่สำคัญคือ Estrone ที่ได้จากการเปลี่ยน Androsteindione โดยเอนไซม์ Aromatase ที่เซลล์ไขมัน และกล้ามเนื้อ ซึ่งพบว่าเอนไซม์นี้มีการทำงานเพิ่มขึ้นในสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม[55] Phytoestrogens ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Aromatase ทำให้ร่างกายมีเอสโตรเจนน้อยลงมีผลยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านมได้[54]

2.2 ยับยั้งเอนไซม์ 17β-hydroxysteroid dehydrogenase

เอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่เปลี่ยนกลับไปมาระหว่างสาร 2 กลุ่มคือกลุ่ม 17-Ketosteroids และกลุ่ม 17-Hydroxysteroids เช่น การเปลี่ยน Estrone ไปเป็น Estradiol ซึ่งมีฤทธิ์สูงสุดในกลุ่มของฮอร์โมนเอสโตรเจน พบว่า Phytoestrogens ยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้ ทำให้ร่างกายมี Estradiol น้อยลง[56]

3. ยับยั้ง Tyrosine - specific protein kinase

Tyrosine kinase มีความสำคัญต่อการทำงานของ Receptors ของ Growth factors ต่างๆ เช่น Epidermal growth factor, Platelet-derived growth factor, Insulin และ Insulin-like growth factor ซึ่งมีบทบาทสำคัญในขบวนการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์[57] Phytoestrogen บางชนิดมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase จึงถูกนำมาศึกษาเพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็งชนิดต่างๆ

4. ยับยั้งเอนไซม์ DNA topoisomerase

เอนไซม์ชนิดนี้มีความสำคัญต่อการแบ่งตัวของเซลล์พบว่า Genistein สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ และหยุดการเปลี่ยนแปลงของ Cell cycle ในระยะ G2 และ M[58]

5. ยับยั้งขบวนการ Angiogenesis

Angiogenesis หรือ Neovascularization เป็นขบวนการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่ จะเกิดระหว่างการซ่อมแซมบาดแผลของเนื้อเยื่อ และพบในก้อนมะเร็ง ขบวนการนี้จะถูกควบคุมโดย Angiogenic factors, Phytoestrogens รบกวนขบวนการเกิด Angiogenesis ซึ่งเป็นผลดีต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง[59]

6. กระตุ้นการสร้าง Sex hormone binding globulin (SHBG)

Phytoestrogens ชนิด Isoflavonoids และ Lignans กระตุ้นการสร้าง SHBG ในตับ ทำให้มี SHBG ไปจับกับฮอร์โมนอิสระในเลือดเพิ่มขึ้น จึงลดผลของฮอร์โมนโดยเฉพาะเอสโตรเจนต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย เนื่องจากมีเอสโตรเจนในรูปอิสระน้อยลง[60] ดังนั้น จากกลไกนี้ Phytoestrogens จึงน่าจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่สัมพันธ์ฮอร์โมน (Hormone-dependent cancer)[54]

7. ฤทธิ์ Antioxidant

สารจำพวก Flavonoids เช่น Catechin มีฤทธิ์ยับยั้งการ Oxidation ของ Low-density lipoprotein[61] ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า Oxidized LDL เป็นสาเหตุทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้น Phytoestrogens จึงมีบทบาทในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ซึ่งปัจจุบันกำลังมีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง

นอกจากผลต่างๆ ของ Phytoestrogens ที่กล่าวมาแล้ว ยังพบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์เป็น Antiinflammation, Antihypertension หรือ Immunosuppression[43,54] ซึ่งคงต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้ทราบผลที่แน่นอนต่อไป

ผลของ Phytoestrogens ต่ออาการต่างๆ ของสตรีวัยหมดระดู

เมื่อสตรีเข้าสู่วัยหมดระดูจะมีอาการต่างๆ เกิดขึ้นทั้งในช่วงหมดระดูระยะต้น และในระยะยาว เช่น มีอาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) ช่องคลอดแห้ง (Vaginal dryness) เจ็บเวลามีเพศสัมพันธ์ (Dyspareunia) ถ้าหมดระดูเป็นระยะเวลานานๆ อาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) และโรคหลอดเลือด

หัวใจอุดตัน (Coronary heart disease) Phytoestrogens มีผลต่ออาการของวัยหมดระดูที่กล่าวมาแล้วดังนี้

1. อาการของวัยหมดระดู (Climacteric symptoms)

มีการศึกษาถึงผลของ Phytoestrogens ต่ออาการของวัยหมดระดู โดยใช้ Zearalenone ซึ่งเป็น Synthetic phytoestrogen เปรียบเทียบกับ Conjugated equine estrogens และยาหลอก (Placebo) พบว่า Zearalenone และ Conjugated equine estrogens สามารถรักษาอาการของวัยหมดระดูได้ผลไม่แตกต่างกัน และดีกว่ายาหลอก[62] อย่างไรก็ตาม พบว่ามีหลายการศึกษาที่ให้ผลตรงกันหรือขัดแย้งกับผลของการศึกษาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 3[43] ปัจจุบันจึงอาจกล่าวได้แต่เพียงว่า Phytoestrogens อาจช่วยบรรเทาอาการของวัยหมดระดู ผลที่แน่นอนรวมทั้งขนาดที่ใช้คงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

ตารางที่ 3. ผลของ Phytoestrogens ต่ออาการของวัยหมดระดู และเซลล์ของเยื่อบุช่องคลอด[43]

Investigator	Phytoestrogen	Numbers	Vaginal cytology	Hot flushes
Wilcox (1990)	45 g SF	25	↑ P < 0.05	
Murkies (1995)	45 g SF	58	NS	↓P < 0.001
Baird (1995)	TVP 1/2 substitute	94	NS	
Dalais (1996)	45 g SG	52	↑ P < 0.03	NS
	45 g linseed		NS	↓ P < 0.02
Harding (1996)	80 mg SP drink	20		↓ P < 0.03
Brezezinski (1996)	80 g tofu, miso, 10 g linseed	165	↑ P < 0.005	↓ P < 0.004

Phytoestogen SF, soy flour; SP, soy protein; SG, soy grit enriched bread; TVP, textured vegetable protein; NS, not significant.

2. อาการทางอวัยวะสืบพันธุ์

Phytoestrogens สามารถใช้รักษาอาการช่องคลอดแห้งได้ เนื่องจากมีฤทธิ์เอสโตรเจนอ่อนๆ มีการศึกษาพบว่าแป้งถั่วเหลือง (Soy flour) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Isoflavones และ Linseed ในกลุ่ม Lignans ทำให้ Maturation index ของเยื่อบุผิวช่องคลอดเปลี่ยนแปลง คือพบ Superficial cells เพิ่มขึ้น[63] แต่มีหลายการศึกษาที่พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังแสดงในตารางที่ 3[43] ทั้งนี้อาจเนื่องจากประชากรและรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน

3. โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (Coronary heart disease)

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันพบในประเทศทางตะวันออกน้อยกว่าประเทศทางตะวันตก และสัดส่วนของประชากรที่เสียชีวิตจากโรคนี้ก็ยังแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค พบว่าประเทศญี่ปุ่นมีอัตราตายจากโรคนี้น้อยกว่าประเทศทางตะวันตก[64] ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคนี้แตกต่างกันอาจเนื่องจากอาหารที่รับประทาน จากการรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษา (Meta-analysis) 38 แห่ง พบว่าการรับประทานถั่วเหลือง (Soy) ขนาด 47 กรัม/วัน ทำให้มีระดับ Cholesterol

ในเลือดลดลงร้อยละ 9.3, LDL cholesterol ลดลงร้อยละ 12.4 และ Triglyceride ลดลงร้อยละ 10.5 ผลในการลดระดับ Cholesterol จะมากขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีระดับ Cholesterol ในเลือดสูงก่อนที่จะรับประทานถั่วเหลือง[65] สำหรับระดับ HDL cholesterol มีการศึกษาโดยให้สตรีวัยหมดระดูรับประทาน Isoflavones ในรูปเม็ดวันละ 40 มิลลิกรัม พบว่าสามารถเพิ่มระดับ HDL cholesterol ได้ถึงร้อยละ 22[66]

นอกจากผลลดระดับไขมันในเลือดดังกล่าว ยังมีการศึกษาพบว่า Phytoestrogens มีฤทธิ์อื่นๆ ในการป้องกันการเกิด Atherosclerotic plaque ดังนี้[57,59,61,67,68]

1. มีฤทธิ์ Antioxidant สามารถยับยั้ง Oxidation ของ LDL-cholesterol ซึ่งเป็นตัวการสำคัญทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ

2. Up-regulation ของ LDL receptors ในเม็ดเลือดขาวจำพวก Mononuclear ทำให้มีการทำลาย LDL เพิ่มขึ้น ถึง 8 เท่าในเซลล์เหล่านี้

3. ยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase ป้องกันการเกิด Platelet aggregation

4. ยับยั้งขบวนการ Angiogenesis การทำงานของ Growth factors ต่างๆ และการเกิด Cell adhesion

5. ขัดขวางขบวนการ Proliferation ของ Endothelial cells

6. ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Vasodilalation)

จากผลของ Phytoestrogens ที่กล่าวมา อาจถือได้ว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน อย่างไรก็ตามผลต่างๆ เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยังต้องมีการศึกษาอย่างกว้างขวางในมนุษย์ต่อไปเพื่อให้ทราบถึงผลที่แน่นอนของสารกลุ่มนี้ต่อโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน

4. โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis)

จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO Study Group Report) พบว่าอุบัติการของโรคกระดูกพรุนในสตรีชาวเอเชียต่ำกว่าสตรีชาวตะวันตก[69] เป็นไปได้หรือไม่ว่าอาหารที่ชาวเอเชียรับประทานเป็นประจำมี Phytoestrogens ในปริมาณที่สูงและสารเหล่านี้มีส่วนช่วยในการป้องกันโรคกระดูกพรุน

มีการศึกษาในหนู (Rat) พบว่า Genistein ขนาด 1 มิลลิกรัม/วัน มีฤทธิ์เทียบเท่า Conjugated equine estrogens ขนาด 5 ไมโครกรัม/วัน ซึ่งช่วยป้องกันไม่ให้เนื้อกระดูกลดลงในหนูที่ได้รับการตัดรังไข่ออกแล้ว[70] สำหรับการศึกษาในมนุษย์มีรายงานว่า Ipriflavone ซึ่งสังเคราะห์จากสารกลุ่ม Isoflavones ขนาด 500 มิลลิกรัม/วันสามารถป้องกันการสลายของกระดูกในสตรีวัยหมดระดู โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Osteoclast[71] อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังมีรายงานการศึกษาถึงบทบาทของ Phytoestrogens ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนน้อยมาก จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงผลในด้านนี้

Phytoestrogens กับการเกิดมะเร็ง

Phytoestrogens มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็ง โดยออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่างๆ ดังได้กล่าวแล้ว เช่น ฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน ยับยั้งเอนไซม์ต่างๆ ในกระบวนการสร้างฮอร์โมนจำพวก Steroid ฤทธิ์ต่อโปรตีนที่เป็นตัวพาฮอร์โมนไปยังอวัยวะเป้าหมาย และฤทธิ์อื่นๆ อีกมาก สำหรับมะเร็งซึ่งเป็นที่กล่าวถึงมากในสตรี

วัยหมดระดูคือ มะเร็งเต้านม และมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูก จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบอุบัติการของมะเร็งเต้านม เยื่อบุโพรงมดลูก รังไข่ และลำไส้ใหญ่ในประชากรของประเทศแถบเอเชียและยุโรปตะวันออกน้อยกว่าประเทศทางตะวันตก ปัจจัยสำคัญคืออาหารที่รับประทานมีส่วนประกอบที่แตกต่างกัน เมื่อศึกษาการเกิดมะเร็งดังกล่าวในประชากรชาวเอเชียที่อพยพไปอยู่ประเทศทางตะวันตกพบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น ขณะที่กลุ่มที่ยังคงบริโภคอาหารดั้งเดิมของชาติตัวเองอยู่ ถึงแม้จะย้ายถิ่นฐานแล้วก็ตามกลับไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด[72]

1. มะเร็งเต้านม

การศึกษาทางระบาดวิทยา การศึกษาในสัตว์ทดลอง และเซลล์ทดลองพบว่า Phytoestrogens อาจมีบทบาทในการป้องกันมะเร็งเต้านม Genistein สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม โดยยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase[67] ขัดขวางขบวนการ Angiogenseris[70] และมีฤทธิ์ Antioxidation โดยไม่ต้องจับกับ Receptors ของเอสโตรเจนในเซลล์[61] Phytoestrogens ชนิดอื่นๆ ก็มีการศึกษาเช่นกัน เช่นพบว่า Linseed ซึ่งมีปริมาณ Lignans มาก สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในนมของหนู (Rat)[73] อย่างไรก็ตาม Phytoestrogens บางชนิดสามารถออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนซึ่งอาจกระตุ้นเซลล์มะเร็งเต้านมได้ ดังนั้นการศึกษาวิจัยต่อไปเพื่อให้ทราบผลที่แน่นอนและเป็นประโยชน์ทางคลินิกจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง

2. มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

พบว่าสตรีที่ยังมีมดลูกได้รับแต่เพียงเอสโตรเจน (Unopposed estrogen) โดยไม่ได้รับโปรเจส-โตเจนร่วมด้วย เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ฉะนั้นการได้รับ Phytoestrogens ที่มีอยู่ในแหล่งอาหารต่างๆ ก็อาจให้ผลเหมือนกับการได้รับ Unopposed estrogen คือเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจาก Phytoestrogens สามารถออกฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนอ่อนๆได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษายืนยันว่า การได้รับ Phytoestrogens จากอาหารในปริมาณที่สูง จะกระตุ้นการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกจนกลายเป็นมะเร็ง และยังไม่มีรายงานการเพิ่มอุบัติการของมะเร็งชนิดนี้ในประชากรแถบประเทศที่มี Phytoestrogens ในอาหารเป็นปริมาณสูง[74]

กล่าวโดยสรุป Phytoestrogens ซึ่งเป็นสารตามธรรมชาติที่พบได้มากมายตามแหล่งอาหารต่างๆ มีคุณสมบัติที่น่าจะเป็นประโยชน์ ในการป้องกันหรือรักษาอาการต่างๆ ของสตรีวัยหมดระดู รวมทั้งโรคกระดูกพรุน และโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน จากหลักฐานทางการทดลอง และทางระบาดวิทยาบ่งว่าสารเหล่านี้อาจจะช่วยยับยั้งมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามการศึกษาตามคลินิกอย่างต่อเนื่อง เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ได้ทราบผลที่แน่นอนของ Phytoestrogens ในการป้องกันและรักษาอาการหรือโรคต่างๆ ของสตรีวัยหมดระดู

เอกสารอ้างอิง

SERMs

1. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause-boon or bane? Med J Aust 1988;18:213-4.
2. Dupont WD, Page DL. Menopausal oestrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Intern Med 1991;151:67-72.

3. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effects of oestrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. J Am Med Assoc 1991;265:1985-90.
4. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-cavanillas A, Galvez-vargas R. Menopausal hormone replacerment therapy and breast cancer : a metaanalysis. Obstet Gynecol 1992;79:286-94.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047-59.
6. Lippman ME, Dickson RB, Bates S, et al. Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1986;7:59-70.
7. Marsden J, Sacks NPM. Hormone replacement therapy and breast cancer. In : Whitehead M, ed. The Prescriber's guide to hormone replacement therapy. New York : The Parthenon Publishing Group, 1998:95-113.
8. Nachtigall LE. HRT and breast cancer. The Ninth Annual Meeting of the North American Menopause Society. September 16-19, 1998, Toronto, Canada Abstract. No 26.
9. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U. Postmenopausal osteoporosis : progress in hormonal replacerment therpy. Chula Med J 1993;37:751-64.
10. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U, Chompootweep S, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S. Menopausal complaint. Chula Med J 1995;39:451-68.
11. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term fermale hormone replacement : the potential of selective estrogen receptor modulators. Horm Res 1997;48:155-63.
12. Speroff L. The estrogen receptor : changing concepts : clinical lessons from molecular biology. The Ninth Annual Meeting of The North American Menopause Society . September 17-19,1998, Toronto, Canada.
13. Fox SI. Human physiology. 4 th ed. Iowa : WCB, 1993:256-91.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Baltimore : Williams & Wilkins,1994:31-92.
15. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17β-estradiol and raloxifene. Science 1996;273:1222-5.
16. Pennisi E. Drug's link to gene reveals estrogen's many sides. Science 1996;273:1171.
17. Parker MG. Mortyn Jones Memorial Lecture : structure and function of the oestrogen receptor. J Neuroendocrinol 1993;5:223-8.
18. Horwitz KB, Jackson TA, Bain DL, Richer JK, Takimoto GS, Tung L. Nuclear receptor coactivators and corepressors. Mol Endo 1996;10:1167-77.
19. Bryant Hu, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators : an alternative to hormone replacement therapy . PSEBM 1998;217:45-52.
20. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 1994;87:645-51.
21. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1996;39:629-40.
22. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, Fisher B, Dignam J. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 1997;89:767-82.

23. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients : findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 1994;86:527-37.
24. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers. Lancet 1989;21:117-20.
25. Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. J Women Health 1997;6:523-31.
26. Ettinger B, Black D, Cummings S, et al. Raloxifene reduces the risk of incident vertebral fractures : 24-month interim analysis. The Ninth Annual Meeting of the North American Menopause Society. September 17-19,1998, Toronto, Canada. Abstract No. 37.
27. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Eng J Med 1997 ;337:1641-7.

Bisphosphonates

28. Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, Muhlbauer RC, William DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. Eur J Clin Invest 1970;1:12-8.
29. Fleisch H. Bisphosphonates-preclinical. In : Bishosphonates in bone disease from the laboratory to the patient. 2nd ed. New York : The Parthenon Publishing Group, 1995:31-66.
30. Recker RR, Saville PD. Intestinal absorption of disodium ethane -1- hydroxy-1,1-disphosphonate (disodium etidronate) using a deconvolution technique. Toxicol Appl Pharmacol 1973;24:580-9.
31. Osterman T, Juhakoski A, Lauren L, Sellman R. Effect of iron on the absorption and distribution of clodronate after oral administration in rat. Pharmacol Toxicol 1994;74:267-70.
32. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemia and metastatic bone disease. Drugs 1991;42:919-44.
33. Muehlbauer RC, Bauss F, Schenk R, Janner M, Bosies E, Strein K, Fleisch H. BM 21.0955, a potent new bisphosponate to inhibit bone resorption. J Bone Miner Res 1991;9:1003-11.
34. Fleisch H. Bisphosphonates-clinical. In : Bisphosphonates in bone diswase from the laboratory to the patient . 2nd ed. New York : The Parthengn Publishing Group, 1995: 67-157.
35. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women : effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995;99:144-52.
36. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1693-700.
37. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, LoCascio V. The acute-phase response after bisphosphonate administration. Calcif Tissue Int 1987;41:326-31.
38. Marcarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. Am J Opthalmol 1994;118:220-4.

Phytoestrogen

39. Loewe S, Lange F, Spohr E. Uber weiliche Sexual hormone (Thelytropine). Biochem Zeitschr 1927; 180:1-26.

40. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HHS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. J Pharm Sci 1975;64:717-54.

41. Duax WL, Griffin JF. Structure-activity relationships of estrogenic chemicals. Proceedings of the Second Symposium on estrogens in the environment Raleigh, North Carolina April 10-12,1985.

42. Davis DL, Bradlow H. Can environmental estrogens cause breast cancer? Scientific American 1995;10:144-9.

43. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92 : Phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:297-303.

44. Adlercreutz H. Western diet and western diseases : some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Invest 1990;50 (suppl);201:3-23.

45. Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism, and biological role in health and disease. In : Rowland I, ed. Role of the gut flora in toxicity and cancer. London : Academic Press,1988:315-45.

46. Price KR, Fenwick GR. Naturally occurring oestrogens in foods-a review. Food Addit Contam 1985;2:73-106.

47. Axelson M, Sjovall J, Gustafsson BE. Soya : a dietary source of the nonsteroidal estrogen equol in man and animals. J Endocr 1984;102:49-56.

48. Axelson M, Setchell KDR. The excretion of lignans in rats-Evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. FEBS Lett 1981;123:337-42.

49. Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, Wahala K, Makela T, Brunon G, Hase T. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. J Steroid Biochem 1986;25:791-97.

50. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurpide E. In vitro bioassays of nonsteroidal phytoestrogens. J Steroid Biochem Molec Biol 1993;45:399-405.

51. Kelly GE, Joannou GE, Reeder AY, Nelson C, Waring MA. The variable metabolic response to dietary isoflavones in humans. Proc Soc Exp Biol Med 1995;208:40-3.

52. Kirkman LM, Lampe JW, Campbell DR, Martini MC, Slavin JL. Urinary lignan and isoflavone excretion in men and women consuming vegetable and soy diets. Nutr Cancer 1995;24:1-12.

53. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western Australia. Aust J Agric Res 1946;22:131-8.

54. Adlercreutz H, M Witold M. Phyto-oestrogens and Western disease. Ann Med 1997;29:95-120.

55. O Neill JS, Miller WR. Aromatase activity in breast adipose tissue from women with benign and malignant breast diseases. Br J Cancer 1987;56:608-4.

56. Evans BAJ, Griffiths K, Morton M. Inhibition of 5α-reductase and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase in genital skin fibroblasts by dietary lignans and isoflavonoids. J Endocrinol 1995;147:295-302.

57. Kenyon GL, Garcia GA. Design of kinase inhibitors. Med Res Rev 1987;7:389-416.

58. Matsukawa Y, Marui N, Sakai T, Satomi Y, Yoshida M, Matsumoto K, Nishino H, Aoike A. Genistein arrests cell cycle progression at G2-M. Cancer Res 1993;53:1328-31.

59. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:2690-4.

60. Adlercreutz H, Hockerstedt D, Bannwart C, Hamalainen E, Fotsis T, Bloigu S. Association between dietary fiber, urinary excretion of lignans and isoflavonic phytoestrogens, and plasma non-protein bound

sex hormones in relation to breast cancer. In : Bresciani F, King RJB, Lippman ME, Raynaud J-P, eds. Progress in cancer research and therapy. Vol 345. : Hormones and Cancr 3. New York : Raven Press, 1988:409-12.

61. Mangiapane H, Thomson J, Salter A. The inhibiton of the oxidation of low density lipoprotein by (+)-catechin, a naturally occurring flavonoid. Biochem Pharmacol 1992;43:445-50.
62. Utian WH. Comparative trial of P1496. A new nonsteroidal oestrogen. Br Med J 1973;1:579-81.
63. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG. Oestrogenic effects of plant foods of post menopausal women. Br Med J 1990;301:905-6.
64. World Health Organization. World health statistic annnal. Geneva : WHO;1994.
65. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995;333:276-82.
66. Eden JA, Knight DC, Howes JB. A controlled trial of isoflavones for menopausal symptoms. Abstract from the Eighth International Congress on the Menopause. November 3-7,1996,Sydney Australia.
67. Xiong ZG, Burnette E, Cheung DW. Modulation of Ca^{2+} activated K^{+} channel activity by tyrosine kinase inhbitors in vascular smooth muscle cell. Eur J Phamacol Mol Phamacol 1995:290:117-23.
68. Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, Sirtori M, Vaccarino V, Marchi M, Gaddi G, Sirtori CR. Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolaemic patients. J Clin Invest 1987;80:1493-1502.
69. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, Geneva, Switzerland : WHO Technical Report Series 843;1994:11-3.
70. Anderson JJ, Ambrose WW, Garner SC. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomised rat models. J Nutr 1995;125:799S(Abstr).
71. Valente M, Bufalino L, Casigiione GN, D'Angelo R, Mancusu A, Galoppi P, Zichella L. Effects of 1-year treatment with Iprilavone bone in postmenopausal women with low bone mass. Calcif Tissue Int 1994;54:377-80.
72. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Nack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles Country. Br J Cancer 1991;63:963-6.
73. Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. Carcinogenesis 1996;17:1373-6.
74. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary : gaeographical correlations. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1917-25.

การวัดความหนาของน้ำที่สะสมใต้ผิวหนังบริเวณคอทารกเพื่อตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ (NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT AS A SCREENING TEST FOR DOWN SYNDROME)

ผศ.พญ.ฐิติมา สุนทรสัจ
หน่วยบริบาลทารกในครรภ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทนำ

กลุ่มอาการดาวน์ ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 95 เกิดจากโครโมโซม คู่ที่ 21 เกินมา 1 ตัว[1] และเป็นความผิดปกติของโครโมโซมร่างกาย (Autosome) ที่พบบ่อยที่สุดในทารกแรกคลอด มีอุบัติการประมาณ 1 ใน 660 ของทารกแรกคลอด[2] อุบัติการของทารกกลุ่มอาการดาวน์เพิ่มขึ้นตามอายุของมารดาที่มากขึ้น ถ้ามารดาอายุ 30 ปี เมื่อคลอดจะมีโอกาสคลอดบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์ เท่ากับ 1 ต่อ 900 ในขณะที่มารดาอายุ 40 ปี จะสูงขึ้นเป็น 1 ต่อ 100[3]

ทารกกลุ่มอาการดาวน์ จะมีความผิดปกติของร่างกายหลายระบบ[4] เช่น รูปหน้าผิดปกติ มีศีรษะกลม เล็ก ท้ายทอยแบน สันจมูกแบน ตาห่าง หางตาชี้ขึ้น หูเกาะต่ำ ลิ้นใหญ่และอาจจะยื่นออกมา ผิวหนังที่คอจะหนาและยืดหยุ่นได้ นิ้วมือสั้น มีเส้นพาดขวางกลางฝ่ามือ หัวใจพิการแต่กำเนิด ลำไส้ตีบตัน ร่างกายจะอ่อนปวกเปียกกว่าทารกปกติ แต่ที่สำคัญคือ จะพบภาวะปัญญาอ่อนร่วมด้วยทุกราย ซึ่งจะมีความรุนแรงแตกต่างกัน ระดับของ IQ จะอยู่ระหว่าง 20-70 เมื่ออายุมากขึ้นพัฒนาการจะห่างจากทารกปกติมากขึ้น โดยทั่วไปทารกกลุ่มอาการดาวน์จะมีนิสัยน่ารัก มี severe emotional problem ประมาณร้อยละ 13[5] ผลกระทบของกลุ่มอาการดาวน์มีทั้งต่อครอบครัว สังคมและประเทศชาติ ทั้งทางด้านเศรษฐกิจ สังคมและจริยธรรม การดูแลทารกกลุ่มอาการดาวน์ต้องอาศัยความทุ่มเทของทั้งมารดา บิดา แพทย์ พยาบาล และครู เพื่อให้ทารกสามารถมีพัฒนาการที่ดี สามารถช่วยตัวเองและอยู่กับคนอื่นในสังคมได้

การวินิจฉัยก่อนคลอด

การวินิจฉัยก่อนคลอด เป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดอุบัติการของทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ ในช่วงปลาย

ทศวรรษของปี ค.ศ. 1960 เทคโนโลยีของการเพาะเลี้ยงเซลล์และตรวจโครโมโซมได้พัฒนาขึ้นมาก ได้มีการแนะนำการเจาะน้ำคร่ำเพื่อตรวจโครโมโซมของทารกในครรภ์ ในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะมีบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์ แต่การใช้อายุเพียงอย่างเดียวเป็นการตรวจคัดกรองจะช่วยให้ตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้เพียงร้อยละ 20-25 ของทารกกลุ่มอาการดาวน์ที่คลอดทั้งหมด เพราะอีกร้อยละ 75-80 ของทารกกลุ่มอาการดาวน์จะคลอดจากสตรีตั้งครรภ์ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี[6] การตรวจโครโมโซมของทารกในครรภ์ทำได้หลายวิธี เช่น การเจาะน้ำคร่ำ ตัดเนื้อรกตรวจ หรือการเจาะเลือดทารกจากสายสะดือ แต่ละวิธีมีความเสี่ยงต่อการแท้งประมาณร้อยละ 0.4, 1.5 และ 1 ตามลำดับ[7] จึงไม่เหมาะสมที่จะตรวจในสตรีตั้งครรภ์ทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์ต่ำกว่า 1 ต่อ 200

ในปี ค.ศ. 1988 Wald และคณะ[8] ได้วัดระดับของ Alpha-fetoprotein (AFP), Unconjugated estriol (UE_3) และ Human chorionic gonadotrophin (HCG) ในเลือดของสตรีตั้งครรภ์ช่วงอายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ เรียกว่า Triple test เมื่อนำมาพิจารณาร่วมกับอายุของสตรีตั้งครรภ์แล้วจะสามารถใช้เป็นการตรวจคัดกรองทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ โดยจะตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้สูงถึงร้อยละ 60 โดยมีผลบวกลวงร้อยละ 5 หลังจากนั้นในหลายประเทศ เช่น อังกฤษ สหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย ได้เสนอให้สตรีตั้งครรภ์ทุกรายเจาะเลือดตรวจ triple test เมื่อพบความผิดปกติ จึงแนะนำให้ตรวจโครโมโซมของทารกในครรภ์ต่อไป

การวินิจฉัยก่อนคลอดสำหรับกลุ่มอาการดาวน์ ได้มีการพัฒนาต่อไป โดยพบว่าการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในช่วงอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ จะพบความผิดปกติได้หลายอย่าง เช่น ผิวหนังบริเวณต้นคอหนาผิดปกติ กระดูก femur สั้น กระดูก humerus สั้น กรวยไตโตขึ้น ผนังหัวใจโหว่ ลำไส้อุดตัน ลำไส้มีความเข้มเสียงเพิ่มขึ้น กระดูกข้อกลางของนิ้วก้อยสั้น Benacerraf[9] ได้ศึกษาความผิดปกติต่างๆ เหล่านี้ และจัดเป็น Scoring system พบว่าถ้าคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 จะตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ร้อยละ 81 โดยมีผลบวกลวง ร้อยละ 4.4

ข้อเสียของการตรวจข้างต้น คือ ต้องทำในช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 ทำให้เมื่อต้องตรวจยืนยันด้วยการตรวจโครโมโซม กว่าจะทราบผลอายุครรภ์ก็จะประมาณ 18-20 สัปดาห์ กรณีที่พบความผิดปกติและต้องการยุติการตั้งครรภ์ จะทำได้ยากและมีภาวะแทรกซ้อนสูง จึงมีความพยายามศึกษาการตรวจคัดกรองตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 ของการตั้งครรภ์

First trimester nuchal translucency measurement

Szabo และ Gellen ในปี ค.ศ. 1990[10] ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบทารกที่เป็นกลุ่มอาการดาวน์ 7 ราย (ซึ่งทราบภายหลังจากการตรวจโครโมโซม) จะมีน้ำคั่งที่ผิวหนังบริเวณคอ วัดได้หนา 3-7 มิลลิเมตร ในขณะที่ทารกปกติ 105 ราย ในช่วงอายุครรภ์เดียวกันจะมีความหนาน้อยกว่า 2.5 มิลลิเมตร มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่วัดได้หนาผิดปกติ การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ในช่วงอายุครรภ์ 9-12 สัปดาห์ น่าจะเป็นการคัดกรองสำหรับกลุ่มอาการดาวน์ได้

ต่อจากนั้น Nicolaides และคณะ ในปี ค.ศ. 1992[11] ศึกษาสตรีตั้งครรภ์ 827 รายที่ถูกส่งต่อมาเพื่อตรวจโครโมโซมทารกในครรภ์ เนื่องจากอายุมาก กังวลใจ หรือมีประวัติครอบครัวมีโครโมโซมผิดปกติ

รูปที่ 1. Nuchal translucency ในทารกปกติ

ในช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง เพื่อวัด Crown-rump length และ Nuchal translucency พบว่าร้อยละ 6 ของทารกมี Nuchal translucency หนา 3-8 มิลลิเมตร และพบโครโมโซมผิดปกติสูงถึงร้อยละ 35 หรือ 18 ราย (10 ราย เป็นกลุ่มอาการดาวน์) ในทารกกลุ่มนี้ ขณะที่ทารกซึ่งมี Nuchal translucency หนาน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร พบมีโครโมโซมผิดปกติเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น ดังนั้น ถ้าตรวจพบ Nuchal translucency หนามากกว่า 3 มิลลิเมตร จะสัมพันธ์กับโครโมโซมผิดปกติสูง

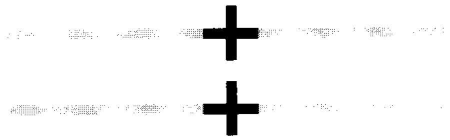
Pathophysiology of nuchal translucency

Nicolaides[11] เป็นคนแรกที่ใช้คำว่า "Nuchal translucency" แทนคำว่า Nuchal edema หรือ Cystic hygroma โดยหมายถึง ช่องว่างที่มีน้ำสะสมอยู่บริเวณคอของทารกระหว่างผิวหนังกับเยื่อหุ้มที่คลุมกระดูกสันหลัง ดังในรูปที่ 1 ความแตกต่างของคำนี้กับ Nuchal edema และ Cystic hygroma คือ Nuchal edema เป็นการสะสมของน้ำในชั้น subcutaneous tissue มักพบในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ และพบเป็นอาการแสดงเริ่มต้นของ hydrops fetalis ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น trisomies, cardiovascular and pulmonary defects, skeletal dysplasias, congenital infection, metabolic หรือ hematological disorders

ส่วน Cystic hygroma เป็นความผิดปกติที่มักจะพบร่วมกับ Turner's syndrome เกิดจากการคั่งและขยายตัวของ jugular lymphatic sacs เพราะท่อน้ำเหลืองบริเวณนี้ตีบตัน ไม่สามารถไหลลงสู่หลอดเลือดดำได้ ทำให้มีก้อนถุงน้ำบริเวณคอขนาดใหญ่ แต่ภายในจะมีผนังกั้นหลายอัน

กลไกที่ทำให้เกิด Nuchal translucency ยังไม่ทราบแน่ชัด เพราะทั้งในกลุ่มทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติและปกติ จะมีการยุบลงหรือหายไปของสารน้ำนี้ หลังจากอายุครรภ์ 14 สัปดาห์ มีข้อสันนิษฐานว่า Nuchal translucency ที่หนาผิดปกติ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์อาจจะเหลืออยู่เป็น Nuchal edema ในช่วงไตรมาสที่ 2 ได้ การที่มีสารน้ำคั่งอยู่ในบริเวณคอทารกนี้ น่าจะเกิดจากอวัยวะต่างๆ บริเวณคอยังพัฒนาไม่เต็มที่จนกว่าจะถึงอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ ทำให้ต้องมีน้ำสะสมอยู่ที่คอเป็นจำนวนมาก

รูปที่ 2. การวัด Nuchal translucency



แสดงตำแหน่งของการวาง Caliper เพื่อวัด Nuchal translucency

เพื่อป้องกันสมองจากภาวะ transient overperfusion นอกจากนี้ ในทารกที่มีความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด จะเกิด transient cardiac failure ทำให้มี Nuchal translucency หนากว่าปกติได้[12]

การวัด Nuchal translucency[11] (รูปที่ 1 และ 2)

วัดโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง ถ้าภาพที่ได้ไม่ชัดเจนจึงจะตรวจทางช่องคลอด Braithwaite และคณะ รายงานว่า การวัดทางหน้าท้องทำได้สำเร็จถึงร้อยละ 95[13] หลักการวัด มีดังนี้

1. ต้องเห็นทารกอยู่ในแนว Sagittal หรือ longitudinal ได้ตลอดความยาวจากศีรษะถึงก้นเช่นเดียวกับ การวัด Crown-rump length

2. ภาพของทารกต้องใหญ่ประมาณร้อยละ 75 ของพื้นที่ภาพทั้งหมด และต้องเห็นผิวหนังทารกแยกจากเยื่อหุ้มรก (Amnion) ชัดเจน

3. วัดความหนาส่วนที่มากที่สุดของน้ำที่คั่งใต้ผิวหนังบริเวณคอทารกจากขอบในของผิวหนังถึงขอบนอกของเนื้อเยื่อที่คลุมกระดูกสันหลัง

ความแปรปรวนของการวัด

Pandya และคณะ[14] ทำการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ 20,804 ราย ช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ พบว่าสามารถวัดได้สำเร็จทุกราย เมื่อทำการวัดในสตรี 200 ราย วัดรายละ 2 ครั้ง แล้วหาค่าเฉลี่ย พบมีความแปรปรวนของการวัดจากผู้วัดคนเดียวกันและต่างคนกัน เท่ากับ 0.54 และ 0.62 มิลลิเมตร ตามลำดับ อย่างไรก็ดี Kornman และคณะ[15] รายงานว่า การวัดทำได้สำเร็จเพียงร้อยละ 45 ของสตรีตั้งครรภ์ในช่วงอายุครรภ์น้อยกว่า 10 สัปดาห์ แต่จะเพิ่มเป็นร้อยละ 74 ในช่วงอายุครรภ์ 10-13 สัปดาห์ สาเหตุที่วัดไม่สำเร็จเกิดจากท่าของทารกร้อยละ 15 ภาพไม่ชัดร้อยละ 10 ทารกมีขนาดเล็กเกินไปร้อยละ 17 ความแปรปรวนของการวัดระหว่างผู้วัดต่างคนเท่ากับ 0.45 มิลลิเมตร ซึ่งยอมรับได้

Roberts และคณะ[16] ทำการตรวจในสตรีตั้งครรภ์ 1,368 ราย ช่วงอายุครรภ์ 8-13 สัปดาห์ สามารถวัดได้สำเร็จร้อยละ 82 การวัดจะทำได้ง่ายที่สุด เมื่ออายุครรภ์เท่ากับ 11 สัปดาห์ การวัดซ้ำพบมีความแปรปรวนสูง เมื่อทำการวัดซ้ำโดยเปลี่ยนผู้วัด วัดซ้ำโดยผู้วัดเดิมแต่เปลี่ยนภาพที่วัด หรือวัดซ้ำโดยผู้วัดคนเดิมและใช้ภาพเดิม พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยว่าปกติ หรือผิดปกติร้อยละ 18.8, 17.5 และ 12.4 ตามลำดับของวิธีการวัด

ตารางที่ 1. ผลการตรวจ Nuchal translucency

ประชากร	จำนวน (ราย)	อายุ ≥ 37 ปี (ร้อยละ)	ผลการตรวจผิดปกติ (ร้อยละ)	ตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ (ร้อยละ)
ครรภ์เสี่ยงต่ำ	67,163	4,907 (7)	3,332 (5)	76
ทั้งหมด	100,311	13,315 (13)	8,651 (9)	82

ความแม่นยำของการวัด Nuchal translucency เพื่อใช้เป็นการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์

การศึกษาในระยะเริ่มต้น ช่วงปี ค.ศ. 1990-1995 เป็นการศึกษาในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง มีรายงานทั้งหมดประมาณ 20 รายงาน พบอุบัติการของโครโมโซมผิดปกติเฉลี่ยประมาณร้อยละ 29 (ร้อย ละ 19-88) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการดาวน์ประมาณร้อยละ 50, trisomy 18 ร้อยละ 23, Turner's Syndrome ร้อยละ 12, Trisomy 13 ร้อยละ 5 และอื่นๆ ประมาณร้อยละ 8 แต่ละรายงานจะมีความแตกต่างกันมากในการกระจายของอายุมารดา อายุครรภ์ที่นำมาศึกษา ตลอดจนค่าของ Nuchal translucency ที่ถือว่าผิดปกติ มีตั้งแต่ 2-10 มิลลิเมตร[17]

ในปี ค.ศ. 1995 Pandya และคณะ[14] รายงานการศึกษาที่มีจำนวนสตรีตั้งครรภ์มากที่สุด ถึง 20,804 ราย ช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ ทำการวัด Crown-rump length และ Nuchal translucency เช่นเดียวกับวิธีของ Nicolaides ในหลายๆ สถาบันของประเทศอังกฤษ พบว่าทารกปกติ Nuchal translucency มีความหนาเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ Crown-rump length ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละ 77 ของทารกกลุ่มอาการดาวน์ และร้อยละ 78 ของโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ มีค่า Nuchal translucency มากกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ไทล์ การวัด Nuchal translucency, Crown-rump length และอายุมารดาสามารถนำมาคำนวณหาความเสี่ยงต่อการมีทารกเป็นกลุ่มอาการดาวน์ของสตรีตั้งครรภ์แต่ละคนได้ ถ้าใช้ความเสี่ยง 1 ต่อ 300 เป็นเกณฑ์ในการแนะนำให้ตรวจโครโมโซมทารก จะตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ได้ร้อยละ 78 โดยมีผลบวกลวงร้อยละ 5 ในประชากรทั่วไป

ต่อจากนั้น Nicolaides ได้พัฒนาโครงการวัด Nuchal translucency ให้ครอบคลุมประชากรของอังกฤษมากขึ้น โดยจัดสอนวิธีการวัดเพื่อให้มีมาตรฐานเดียวกัน และศึกษาในหลายๆ สถาบัน มีการพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป เพื่อคำนวณความเสี่ยงของสตรีตั้งครรภ์ที่จะมีบุตรเป็นกลุ่มอาการดาวน์ หรือโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ โดยใช้ความเสี่ยงตามอายุมารดา คูณด้วย likelihood ratio ซึ่งคิดจากค่าของ Nuchal translucency ที่เบี่ยงเบนออกจากค่า median ของค่าปกติ ในแต่ละ Crown-rump length ในช่วง 38 และ 84 มิลลิเมตร[17] เมื่อค่าความเสี่ยงสูงกว่า 1 : 300 ถือว่าผิดปกติ จะแนะนำให้มีการตรวจโครโมโซมทารก ผลการศึกษาพบว่าสามารถตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้สูงถึงร้อยละ 82 จากประชากรทั้งหมด 100,311 ราย ดังในตารางที่ 1[18] และสามารถตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้สูงถึงร้อยละ 68 ในสตรีตั้งครรภ์อายุน้อยกว่า 30 ปี หรือร้อยละ 74 ในช่วงอายุ 30-37 ปี

Theodoropoulos และคณะ ค.ศ. 1998[19] ศึกษาสตรีตั้งครรภ์ 3,550 ราย ทำการวัด Nuchal translucency ในช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ ในประเทศกรีซ อายุของสตรีตั้งครรภ์เฉลี่ย 29 ปี (16-48 ปี) โดยร้อยละ 7.8 มีอายุมากกว่า 37 ปี Nuchal translucency มีค่าเพิ่มขึ้นตาม Crown-rump length

ตารางที่ 2. ความไวในการคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ของการวัด Nuchal translucency

ผู้วิจัย	จำนวนที่ศึกษา (ราย)	อายุครรภ์ที่ตรวจ (สัปดาห์)	นิยามของ NT ผิดปกติ	ความไวในการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ (ร้อยละ)
Nicolaides, et al 1992[11]	827	10-14	≥ 3 mm	77
Savoldelli, et al. 1993[21]	1,400	≤ 13	4 -7 mm	54
Comas, et al 1995[22]	481	≤ 13	≥ 3 mm	57
Bewley, et al 1995[20]	1,127	8-13	≥ 3 mm	33
Pandya, et al 1995[14]	20,804	10-14	>95th centile	77
Kornman, et al 1996[15]	923	≤ 13	≥ 3 mm	29
Theodoropoulos, et al 1998[19]	3,550	10-14	>95th centile	91

ที่เพิ่มขึ้น ค่าของ Nuchal translucency มากกว่า 95th เปอร์เซ็นไทล์ ประมาณร้อยละ 2.9 ของประชากรที่ศึกษา ซึ่งถ้าใช้ค่านี้เป็นเกณฑ์ในการตรวจโครโมโซมจะตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ร้อยละ 91 (10 ใน 11 ราย) เท่ากับการคำนวณความเสี่ยงโดยใช้อายุมารดา, Nuchal translucency และ Crown-rump length มาประเมินร่วมกันและใช้เมื่อค่าความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ต่อ 300 เป็นเกณฑ์ ในขณะที่ถ้าใช้อายุมารดามากกว่าหรือเท่ากับ 37 ปี อย่างเดียวเป็นเกณฑ์ จะตรวจได้เพียงร้อยละ 18 การวัด Nuchal translucency สามารถใช้เป็นการตรวจคัดกรองสำหรับโครโมโซมผิดปกติได้ดีในประชากรของกรีซด้วย

อย่างไรก็ดี มีรายงานที่ขัดแย้ง คือ Bewley และคณะ ในปี ค.ศ. 1995[20] ศึกษาในสตรีตั้งครรภ์จำนวน 1,127 ราย พบมี 70 รายที่มีค่า Nuchal translucency มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร และในกลุ่มนี้พบเป็นกลุ่มอาการดาวน์เพียง 1 ราย อีก 1 รายเป็น Trisomy 18 ความไวในการวินิจฉัยกลุ่มอาการดาวน์เท่ากับ ร้อยละ 33 ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 94 และการทำนายผลบวกร้อยละ 1.4 (1 ต่อ 70) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้อายุมารดามากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความไว ความจำเพาะ และการทำนายผลบวก เท่ากับร้อยละ 100, 82, และ 1.4 ตามลำดับ การวัด Nuchal translucency ยังไม่น่าจะทดแทนการตรวจคัดกรองในไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ได้ เช่นเดียวกับรายงานของ Kornman และคณะ ปี ค.ศ. 1996[15] วัด Nuchal translucency ในสตรีตั้งครรภ์ 907 ราย พบ 36 ราย มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร ซึ่งมี 2 รายเป็นกลุ่มอาการดาวน์ ในการศึกษานี้มีทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติทั้งหมด 10 ราย ถ้าใช้การวัด Nuchal translucency จะตรวจพบเพียง 2 รายเท่านั้น ที่เหลืออีก 5 รายมีค่า Nuchal translucency ปกติ ส่วน 3 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มอาการดาวน์ทั้งหมดไม่สามารถวัด Nuchal translucency ได้สำเร็จ การนำวิธีนี้ไปใช้ในกลุ่มประชากรทั่วไปเพื่อเป็นการตรวจคัดกรองอาจจะไม่แม่นยำเท่ากับงานวิจัยก่อนหน้านี้ สรุปการศึกษาการวัด Nuchal translucency และความไวในการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ดังในตารางที่ 2

Abnormal nuchal translucency with normal karyotype

ในรายที่ Nuchal translucency หนามากกว่าปกติ แต่ผลการตรวจโครโมโซมของทารกปกติ จะ

พบมีความผิดปกติของหัวใจได้สูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป Hyett และคณะ[12] พบความพิการแต่กำเนิดของหัวใจ ประมาณร้อยละ 2 ในทารกที่มี Nuchal translucency หนากว่าปกติ และถ้าหนามากกว่า 3.5 มิลลิเมตรขึ้นไป จะตรวจพบความผิดปกติของหัวใจสูงถึงร้อยละ 6 นอกจากนี้ ยังมีรายงานความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น CNS, diaphragm และ kidney

Nuchal translucency ใน twins pregnancies

การศึกษาใน twins pregnancies จำนวน 448 ราย โดย Sebire[23] และคณะ ในปี ค.ศ. 1996 พบว่า ค่าของ Nuchal translucency มากกว่า 95th เปอร์เซนต์ไทล์ ถึงร้อยละ 7.3 และสามารถตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ถึงร้อยละ 88 ในรายที่โครโมโซมของทารกปกติจะพบ Nuchal translucency หนาผิดปกติใน monochorionic twins บ่อยกว่า dichorionic twins (ร้อยละ 8.4 และร้อยละ 5.4 ตามลำดับ)

นอกจากนี้ Sebire[24] ยังพบว่า กลุ่ม monochorionic twins ที่มี Nuchal translucency หนากว่า 95th เปอร์เซนต์ไทล์ และมีค่า Nuchal translucency แตกต่างกันมาก จะเกิด Twin-to-Twin Transfusion Syndrome ได้สูงกว่า โดยมีการทำนายผลบวก และการทำนายผลลบเท่ากับร้อยละ 38 และ 91 ตามลำดับ

Nuchal translucency และ biochemical screening

การวัด Nuchal translucency ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ทำให้ตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ หรือโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ ได้สูงและส่วนหนึ่งได้ยุติการตั้งครรภ์ไป ทำให้จำนวนของสตรีตั้งครรภ์ที่มีทารกซึ่งมีโครโมโซมผิดปกติในระยะไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์มีจำนวนลดลง การตรวจ Biochemical หรือ Triple test ในช่วงไตรมาสที่ 2 จึงมีการทำนายผลบวกลดลงจาก 1 ต่อ 50 หรือร้อยละ 2 เหลือประมาณ 1 ต่อ 143 หรือร้อยละ 0.7[25]

ได้มีการศึกษาการวัด Nuchal translucency ร่วมกับการตรวจ Biochemical test ในช่วงไตรมาสที่ 1 ของการตั้งครรภ์ โดยใช้ free-beta HCG ในเลือดมารดา ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับความผิดปกติของโครโมโซม พบว่าสามารถตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ร้อยละ 87.5 แต่มีผลบวกลวงค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 14[26] Biagiotti และคณะ ปี ค.ศ. 1998[27] รายงานการใช้ Nuchal translucency ร่วมกับ free-beta HCG และ pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) พบว่า จะตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์ได้ร้อยละ 75.8 โดยมีผลบวกลวงร้อยละ 5

การนำ Biochemical test มาใช้ร่วมด้วย ไม่เพิ่มความไวในการตรวจพบกลุ่มอาการดาวน์เมื่อเทียบกับการวัด Nuchal translucency เพียงอย่างเดียว

การนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทย

ปัจจุบันการตรวจคัดกรองกลุ่มอาการดาวน์ในประเทศไทย ใช้อายุมารดามากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีเป็นส่วนใหญ่ การใช้ Biochemical หรือ Triple test ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ยังไม่แพร่หลายมาก ทำให้การตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์ไม่สูงนักและอุบัติการของทารกกลุ่มอาการดาวน์ อาจจะไม่ลดลงเท่าที่ควร เพราะการตรวจคัดกรองไม่สามารถครอบคลุมประชากรทั้งหมดได้ การวัด Nuchal translucency ในช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ทำได้ง่าย ปลอดภัย และ non-invasive มีความไวในการ

ตรวจพบทารกกลุ่มอาการดาวน์และโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ สูงถึงร้อยละ 75-90 จึงน่าจะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองได้ดี แต่จะต้องระมัดระวังในการตรวจ เพราะอาจจะมีความแปรปรวนของการวัดได้สูง โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่ชำนาญ หรือเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีประสิทธิภาพไม่ดี นอกจากนี้การวัด Nuchal translucency มีผลบวกลวงประมาณร้อยละ 4.5[14] ดังนั้นจะเป็นการตรวจที่เพิ่มความกังวลให้กับสตรีตั้งครรภ์ที่มีผลผิดปกติ และเพิ่มการทำการวินิจฉัยโครโมโซมก่อนคลอดอีกประมาณร้อยละ 4.2[14] เมื่อเทียบกับการตรวจคัดกรองโดยใช้อายุมารดามากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี อย่างเดียว

สตรีตั้งครรภ์ที่ตรวจพบ Nuchal translucency ผิดปกติ จะพบทารกเป็นกลุ่มอาการดาวน์หรือโครโมโซมผิดปกติอื่นๆ ประมาณร้อยละ 12 (การทำนายผลบวกเท่ากับร้อยละ 12)[14] หรือ 1 ใน 8 ราย จะมีโครโมโซมผิดปกติ ส่วนกลุ่มที่โครโมโซมของทารกปกติ จะต้องตรวจติดตามความผิดปกติอื่นๆ ของร่างกายอีก โดยเฉพาะหัวใจและ CNS จึงแนะนำให้ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงขณะอายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์อย่างละเอียด และอาจต้องตรวจหัวใจทารกซ้ำอีกในช่วง 28-32 สัปดาห์

ข้อดีอีกประการของการวัด Nuchal translucency คือมีการทำนายผลลบสูงถึงร้อยละ 99.8[14] ดังนั้น การตรวจที่ได้ผลปกติ จะช่วยลดความกังวลของสตรีตั้งครรภ์ลงได้มากเช่นกัน โดยเฉพาะสตรีตั้งครรภ์ที่อายุมากหรือมีความกังวลใจสูงต่อการแท้ง และไม่ต้องการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

การนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองในประเทศไทย ควรจะมีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงความเป็นไปได้ ความแม่นยำของการวัด ข้อดี ข้อเสียต่างๆ ประโยชน์และความคุ้มค่า อย่างไรก็ดี น่าจะเป็นการตรวจที่มีประโยชน์และเหมาะสมสำหรับโรงพยาบาลหรือสถาบันใหญ่ๆ ที่มีบุคลากรที่มีประสบการณ์และมีเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่มีประสิทธิภาพดี

เอกสารอ้างอิง

1. Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. J Med Genet 1996;33:387-94.
2. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. Vol VII. In the series : Major Problems in Clinical Paediatrics. Philadelphia : WB Saunders, 1982:11-23.
3. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormalities rates of amniocentesis and in liveborn infants. JAMA 1983;249:2034.
4. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al. Williams obstetrics. 20th ed. Stamford : Appleton & Lange, 1997:897-8.
5. ศักนัน มะโนทัย, สุขิต เผ่าสวัสดิ์. การประชุมเสวนาโต๊ะกลม กลุ่มอาการดาวน์ : ขอบเขตปัญหาและแนวทางแก้ไข. กรุงเทพมหานคร : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2540:17-24.
6. Loncar J, Barnabei VM, Larsen Jr Jw. Advent of maternal serum markers for Down syndrome screening. Obstet Gynecol Surv 1995;50:316-20.
7. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al. Williams obstetrics. 20th ed. Stamford : Appleton & Lange, 1997:930-6.
8. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW. Maternal serm screening for Down syndrome in early pregnancy. Br Med J 1988;297:883-7.
9. Benacerraf BR, Neuberg D, Bromley B, et al. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. J Ultrasound Med 1992;11:449.

10. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in the first trimester. Lancet 1990;3:1133.
11. Nicolaides KH, Azar G, Byme D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency : ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867-9.
12. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:242-6.
13. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements : frequency distribution and changes with gestation in a general population. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:1201-4.
14. Pandya P, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot MDL, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by matenal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Cynaecol 1995;102:957-62.
15. Kornman LH, Morssink LP, Beckhuis JR, De Wolf THM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. Prenat Diagn 1996;16:797-805.
16. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency : problems with screening the general population 1. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:381-5.
17. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:216-26.
18. Snijders RJM, Rosacker T, Pooley M. Fetal medicine foundation-first trimester scan update. Issue 2, November 1997.
19. Thedoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and matenal age. Prenat Diagn 1998;18:133-7.
20. Bewley S, Roberts LJ Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucencey : problems with screening the general population 2. Br J Obstet Gynecol 1995;102:386-8.
21. Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 1993;13:573-8.
22. Comas C, Martinez JM, Ojuel J, Casal s E, Puerto B, Borrell A, et al. First trimester nuchal edema as a marker of fetal aneuploidy. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:26-9.
23. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by matenal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynacol 1996;103:999-1003.
24. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carualho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:86-9.
25. Thilaganathan B, Slack A, Wathen NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester matenal serum biochemical screening for Down's syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:261-4.
26. Scott F, Wheeler D, Sinosich M, Boogert A, Anderson J, Edelman D, et al. First trimester aneuploidy screening using nuchal translucency, free-beta human chorionic gonadotrophin and maternal age. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1996;36:381-4.
27. Biagiotti R, Brizzi L, Periti E, d'Agata A, Vanzi E, Cariati E. First trimester screening for Down's syndrome using maternal serum PAPP-A and free beta-HCG in combination with fetal nuchal translucency thickness. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:917-20.

PREIMPLANTATION GENETIC DIAGONOSIS (PGD)

ผศ.พญ.มณี รัตนไชยานนท์
รศ.นพ.สมบูรณ์ คุณาธิคม
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

มาตรการในการป้องกันโรคพันธุกรรมทำได้ในหลายระดับ ได้แก่ การให้ความรู้แก่ประชากรทั่วไป, การตรวจกรองในประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยง, การตรวจกรองในคู่สมรส, และการตรวจวินิจฉัยโรคของทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis หรือ PND) ในกรณีที่คู่สมรสมีความเสี่ยงที่จะมีบุตรที่เป็นโรคทางพันธุกรรม เมื่อพบว่าคู่สมรสมีความเสี่ยงสูงที่จะมีบุตรเป็นโรคทางพันธุกรรม ก็จะให้คำปรึกษาและแนะนำทางเลือกที่เหมาะสมต่อไป

เทคโนโลยีที่นำมาใช้เพื่อการตรวจวินิจฉัยโรคของทารกในครรภ ได้แก่ การตรวจทารกด้วยอัล-ตราซาวนด์เพื่อหาความพิการผิดรูป, การตรวจน้ำคร่ำ, โลหิต หรือรก เพื่อหาสารผิดปกติที่ทารกสร้างขึ้นหรือที่ได้รับเข้าไป, ตลอดทั้งการนำเซลล์ของทารกที่ได้จาก specimens ดังกล่าวไปเพาะเลี้ยงเพื่อตรวจหาความผิดปกติของยีนหรือโครโมโซม เมื่อตรวจพบว่าทารกมีความผิดแล้ว การทำแท้งเพื่อการรักษา (therapeutic abortion) เกือบจะเป็นวิถีทางเดียวที่คู่สมรสจะเลือกได้ เพื่อหลีกเลี่ยงการคลอดบุตรที่ผิดปกติ วิถีทางดังกล่าวมีผลกระทบต่อสุขภาพของคู่สมรสทั้งทางร่างกายและจิตใจ โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการทำแท้งเพื่อการรักษามาหลายครั้ง เนื่องจากทารกในครรภ์ถัดมามีความผิดปกติซ้ำซาก ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้ในโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ผลกระทบดังกล่าวทำให้คู่สมรสบางคู่ไม่ต้องการทำ PND ซึ่งอาจจะต้องสิ้นสุดลงที่การทำแท้งซึ่งเป็นทางเลือกที่เชื่อถือได้มากที่สุดในขณะนี้ นอกจากนี้ คู่สมรสบางคู่ตัดสินใจที่จะไม่ตั้งครรภ์อีก เนื่องจากไม่ต้องการตั้งครรภ์บุตรที่เป็นโรค ทั้งๆ ที่โอกาสที่จะได้บุตรที่ปกติมีมากกว่า

ในปัจจุบันผลพวงจากพัฒนาการทางเทคโนโลยีด้านอนูพันธุศาสตร์ ร่วมกับความรู้พื้นฐานด้าน

การเจริญพันธุ์ ทำให้สามารถวินิจฉัยความผิดปกติของสารพันธุกรรมในเซลล์สืบพันธุ์ (gamete) และในตัวอ่อนก่อนระยะฝังตัว (zygote และ preimplanted embryo) ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ทารกที่เป็นโรคทางพันธุกรรมจึงสามารถทำได้ตั้งแต่ระยะก่อนการตั้งครรภ์ ในระยะแรกการวินิจฉัยก่อนการตั้งครรภ์ได้ถูกนำมาใช้ในการเลือกเพศของทารกเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ทารกที่มีโอกาสเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเพศเท่านั้น จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1992 ได้มีรายงานการกำเนิดทารกที่ปกติ ภายหลังการวินิจฉัยยีนของโรค cystic fibrosis ใน embryo ก่อนระยะฝังตัว[1] จนถึงปัจจุบันนี้มีทารกเป็นจำนวนมากได้ถือกำเนิดขึ้นภายหลังการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมต่างๆ ในระยะก่อนการตั้งครรภ์มาแล้ว

การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมก่อนการตั้งครรภ์ (Preconception and Preimplantation Genetic Diagnosis)

การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมก่อนการตั้งครรภ์ (รูปที่ 1) แบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือ

1. Preconception genetic diagnosis เป็นการตรวจสารพันธุกรรมในเซลล์สืบพันธุ์ก่อนที่จะนำเซลล์นั้นไปปฏิสนธิ

2. Preimplantation genetic diagnosis เป็นการตรวจสารพันธุกรรมในตัวอ่อนก่อนที่ตัวอ่อนนั้นจะฝังตัวที่ผนังมดลูกของมารดา

Preconception genetic diagnosis

การตรวจเซลล์สืบพันธุ์นี้อาจจะทำในเซลล์ไข่หรือตัวอสุจิ ขึ้นอยู่กับว่าความผิดปกตินั้นถ่ายทอดมาทางบิดาหรือมารดา การตรวจในระยะ preconception มีข้อดีกว่าการตรวจในระยะ preimplantation คือ ไม่มีการรบกวน embryo ที่จะเจริญต่อไปเป็นทารก แต่ก็มีข้อด้อยดังจะได้กล่าวต่อไป

การสร้างเซลล์สืบพันธุ์ (gametogenesis)[2]

เซลล์สืบพันธุ์ทั้งเพศหญิงและชายสร้างมาจาก germ cell โดยการแบ่งเซลล์แบบ meiosis ซึ่งจากเซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ จะให้เซลล์ผลผลิตจำนวน 4 เซลล์ แต่ละเซลล์จะมีสารพันธุกรรมครึ่งหนึ่งของต้นกำเนิด ลำดับการสร้างเซลล์สืบพันธุ์แสดงไว้ในรูปที่ 2

การสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศชาย (spermatogenesis) เริ่มต้นเมื่อเข้าสู่วัยหนุ่ม โดยเริ่มจาก germ cell คือ spermatogonium ซึ่งมี 46 โครโมโซม (2N) มีการเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งเซลล์แบบ mitosis เซลล์เหล่านี้เป็นเซลล์ที่อ่อนที่สุดอยู่ชิดกับ basement membrane ของ seminferous tubules ภายในลูกอัณฑะ Spermatogonium จะมี differentiation ไปเป็น primary spermatocyte แล้วเข้าสู่วงจรการแบ่งเซลล์แบบ meiosis เซลล์ที่แก่ขึ้นจะอยู่ใกล้ lumen ของท่อมากขึ้น เมื่อผ่านระยะ meiosis I จะได้ secondary spermatocyte ซึ่งมี 23 โครโมโซม (1N แต่มี chromatid จำนวน 2N) จำนวน 2 เซลล์ จากนั้น spermatocyte แต่ละเซลล์จะแบ่งเซลล์ต่อในระยะ meiosis II ได้ spermatid 2 เซลล์ Spermatid จะผ่านขบวนการ spermiogenesis กลายเป็นตัวอสุจิ (spermatozoa) ซึ่งเป็นเซลล์สืบพันธุ์ที่ mature เต็มที่ ตัวอสุจิจะอยู่ใน lumen ของ seminiferous tubules พร้อมที่จะออกมาสู่ภายนอก โดยสรุปจาก primary spermatocyte 1 เซลล์ จะได้ตัวอสุจิ 4 ตัว

การสร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศหญิง (oogenesis) เริ่มต้นตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา โดยเริ่มจาก

germ cell คือ oogonium ซึ่งมี 46 โครโมโซม (2N) มีการเพิ่มจำนวนโดยการแบ่งเซลล์แบบ mitosis อยู่ภายในรังไข่ Oogonia จะมี differentiation ไปเป็น primary oocyte แล้วเข้าสู่วงจรการแบ่งเซลล์แบบ meiosis แต่การแบ่งเซลล์จะค้างอยู่ที่ระยะ prophase I จนกระทั่งเข้าสู่วัยสาว ก่อนการตกไข่จะมี LH surge ไปกระตุ้นให้กระบวนการ meiosis I สิ้นสุดลงได้ secondary oocyte (1N แต่มี chromatid จำนวน 2N) จำนวน 2 เซลล์ ที่มีขนาดไม่เท่ากัน เซลล์ที่เล็กกว่าเรียกว่า first polar body ส่วนเซลล์ที่ใหญ่กว่าเรียกว่า oocyte proper เซลล์ทั้งสองจะอยู่ภายในเปลือกไข่ คือ zona pellucida อันเดียวกัน และจะหยุดการแบ่งเซลล์ที่ระยะ metaphase ของ meiosis II จึงเรียกว่า metaphase-II oocyte การแบ่งเซลล์จะหยุดอยู่ที่ระยะนี้จนกว่าจะมีการปฏิสนธิซึ่งทำให้ metaphase-II oocyte แบ่งเซลล์ต่อจนสิ้นสุดได้ fertilized oocyte และ second polar body ส่วน first polar body มักจะไม่แบ่งเซลล์ต่อ โดยสรุปจาก primary oocyte 1 เซลล์ จะได้ไข่เพียง 1 ฟอง

การตรวจสารพันธุกรรมในตัวอสุจิ

การตรวจสารพันธุกรรมในตัวอสุจิในปัจจุบันยังไม่ได้ทำกันอย่างจริงจังเหมือนในเซลล์ไข่ บทบาทของตัวอสุจิในด้าน preconception diagnosis ซึ่งรับการนำมาประยุกต์ใช้แล้วในทางคลินิก คือ การแยกตัวอสุจิเอ็กซ์และวายออกจากกันก่อนที่จะนำไปผสมกับเซลล์ไข่ กล่าวคือเป็นการเลือกเพศบุตรก่อนการปฏิสนธิ (sex preselection) วิธีนี้ใช้เพื่อป้องกันการให้กำเนิดทารกที่มีโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดทางโครโมโซมเพศ

เป็นเวลานานมาแล้วที่มนุษย์พยายามเลือกเพศบุตรก่อนการปฏิสนธิด้วยวิธีต่างๆ ซึ่งไม่ได้รับการพิสูจน์ว่าได้ผลจริง[3] วิธีทางธรรมชาติ ได้แก่ การปรับสภาพภายในช่องคลอด โดยการรับประทานอาหารบางชนิดหรือสวนล้างด้วยสารละลายที่เป็นกรดหรือด่าง, การเลือกวันที่มีเพศสัมพันธ์ และท่าทางขณะมีเพศสัมพันธ์ ต่อมาเมื่อความรู้ทางสรีรวิทยาและชีวเคมีของตัวอสุจิมีมากขึ้น ก็มีการนำวิธีทางวิทยาศาสตร์มาใช้ในการแยกเพศตัวอสุจิก่อนที่จะนำไปผสมกับไข่ วิธีการเหล่านั้นได้แก่ การปั่นแยก, การให้ตัวอสุจิว่ายผ่านสารเคมีหรือสนามไฟฟ้า, และการย้อมตัวอสุจิด้วยสารเคมีบางชนิด[4] อย่างไรก็ดีเหล่านี้ยังมีประสิทธิภาพไม่สูงพอที่จะแยกเพศของตัวอสุจิได้ เมื่อไม่นานมานี้มีการนำเอา flow cytometry มาใช้แยกเพศตัวอสุจิของมนุษย์[5] โดยอาศัยความรู้ที่ว่าปริมาณ DNA ในตัวอสุจิเอ็กซ์มีมากกว่าในตัวอสุจิวายอยู่ร้อยละ 2-3 การแยกน้ำเชื้อด้วยวิธีนี้สามารถเพิ่มสัดส่วนตัวอสุจิเอ็กซ์ได้เป็น 80-90% (รูปที่ 3) แต่เพิ่มตัวอสุจิวายได้เป็น 60-70% (จากเดิม 50%) วิธีนี้จึงเหมาะสำหรับการเลือกเพศก่อนการตั้งครรภ์เพื่อให้ได้ทารกเพศหญิง มีรายงานทารกที่คลอดภายหลังจากการเลือกเพศด้วยวิธีนี้แล้วเมื่อปี ค.ศ. 1998[6] ความแม่นยำในการเลือกทารกเพศหญิงมีถึงร้อยละ 90 ซึ่งใกล้เคียงกับสัดส่วนของตัวอสุจิเอ็กซ์ที่ผ่านการเลือกด้วยวิธีนี้ แม้ว่าจะยังไม่พบความผิดปกติในทารกแต่ความปลอดภัยของการเลือกเพศด้วยวิธีนี้ยังต้องรอให้มีข้อมูลมากกว่านี้ก่อน[7]

การตรวจสารพันธุกรรมโดยตรงในตัวอสุจิยังไม่มีบทบาทมากในปัจจุบัน แต่คงจะมีบทบาทมากขึ้นในอนาคต ทั้งนี้เนื่องจากเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เช่น intracytoplasmic sperm injection (ICSI) และ round spermatic (nuclei) injection (ROSI/ROSNI) สามารถช่วยให้ชายที่มีอสุจิไม่สมบูรณ์สามารถให้กำเนิดบุตรได้โดยการฉีดเซลล์สืบพันธุ์เพศชายเข้าไปในเซลล์ไข่โดยตรง[8] เซลล์สืบพันธุ์เพศชายนั้นอาจจะมีสารพันธุกรรมที่ผิดปกติ[9,10] ซึ่งเมื่อฉีดเข้าไปในไข่ ก็อาจทำให้ได้ embryo ที่มีความผิด

ปกติจนไม่สามารถเจริญต่อไป หรือเจริญไปได้ระยะหนึ่งแล้วแท้ง ทำให้สูญเสียไข่ที่ได้มาด้วยความยากลำบากไปอย่างไม่คุ้มค่า นอกจากนี้ ทารกที่ได้รับการถ่ายทอดความผิดปกติทางพันธุกรรมมาอาจจะเกิดโรคได้ ตัวอย่างความผิดปกติของสารพันธุกรรมในตัวอสุจิที่อาจจพบได้ในชายที่มีบุตรยาก ได้แก่ Y-microdeletion[11,12] นอกจากนี้ ความผิดปกติในระดับยีนก็สามารถตรวจได้แต่ปัญหาคือตัวอสุจิที่ผ่านการตรวจแล้วไม่สามารถนำมาใช้ปฏิสนธิได้อีก

ขณะนี้มีความพยายามที่จะเลี้ยง spermatocyte ให้แบ่งเซลล์และเจริญไปเป็น spermatid หรือ spermatozoa ในหลอดทดลอง[13] ในอนาคตหากสามารถเพาะเลี้ยง spermatocyte ของมนุษย์ได้สำเร็จ ก็จะสามารถทำนายสารพันธุกรรมในตัวอสุจิที่จะนำไปฉีดเข้าไข่ได้โดยการตรวจสารพันธุกรรมของตัวอสุจิ 3 ใน 4 ตัวที่มาจาก spermatocyte ตัวเดียวกัน แล้วเก็บอสุจิตัวที่ 4 แช่แข็งไว้ใน empty zona pellucida[14] เพื่อเอาไว้ฉีดเข้าไข่ในภายหลังเมื่อทราบผลการตรวจสารพันธุกรรมแล้ว

การตรวจสารพันธุกรรมในเซลล์ไข่

การตรวจสารพันธุกรรมเพื่อให้ได้ข้อมูลในเซลล์ไข่ประกอบด้วยการตรวจ first polar body ในระยะ preconception และ second polar body ในระยะ postconception/preimplantation การตรวจ first polar body เพียงอย่างเดียวก็ไม่สามารถทำนายลักษณะทางพันธุกรรมที่มีอยู่ในเซลล์ไข่จริงๆ ได้ทั้งหมด โดยเฉพาะถ้าลักษณะทางพันธุกรรมที่ต้องการตรวจในเซลล์ไข่นั้นเป็นแบบ heterozygote และยีนนั้นมีโอกาสเกิด crossing over ได้บ่อย ทำให้เมื่อสิ้นสุดการแบ่งเซลล์แล้วลักษณะทางพันธุกรรมในเซลล์ไข่มีโอกาสเป็นได้ถึง 4 แบบ (รูปที่ 4) ในขณะที่ผลการตรวจ first polar body ใช้ทำนายลักษณะทางพันธุกรรมได้เพียง 2 แบบเท่านั้น ในกรณีเช่นนี้ต้องตรวจสารพันธุกรรมใน second polar body ด้วยจึงจะได้ข้อมูลเพียงพอ

การตรวจยีนใน first และ second polar bodies ด้วยการทำ polymerase chain reaction สามารถทำนายยีนในเซลล์ไข่ได้ร้อยละ 90[15] ซึ่งไม่ต่างจากการตรวจยีนจาก blastomere แต่การตรวจ polar bodies มีข้อด้อย คือ เซลล์ไข่แต่ละเซลล์มี polar bodies เพียงชุดเดียว ทำให้ไม่สามารถตรวจซ้ำเพื่อยืนยันผลการตรวจได้ ในขณะที่ embryo มี blastomere ที่สามารถนำออกมาตรวจได้มากกว่า 1 เซลล์ ความน่าเชื่อถือในการตรวจจึงมีมากกว่า

Preimplantation genetic diagnosis (PGD)

เป็นการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของ embryo ในระยะก่อนการฝังตัว ทำได้โดยการเจาะดูดเอาเซลล์ตัวอย่างจาก embryo (blastomere biopsy) มาทำการตรวจหายีน (gene) หรือโครโมโซม แล้วเลือกเฉพาะ embryo ที่ไม่มีความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ทำการตรวจในเซลล์ตัวอย่างใส่กลับเข้าไปฝังตัวในครรภ์มารดา (embryo transfer)

การทำ Preconception และ Preimplatation Genetic Diagnosis ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน คือ

1. *การเก็บเซลล์ตัวอย่าง* (obtaining sample cell) เซลล์ตัวอย่างที่จะทำการเก็บไปตรวจนั้นอาจจะได้มาจาก sources ต่างๆ คือ

1.1 Metaphase-II oocyte/Zygote เซลล์ที่จะเก็บมาตรวจ คือ first และ second polar body

1.2 Embryo เซลล์ที่จะเก็บมาตรวจ คือ blastomere

2. *การตรวจสารพันธุกรรมในเซลล์ตัวอย่าง* วิธีตรวจสารพันธุกรรมที่นำมาใช้ใน PGD มี 2 วิธี คือ

2.1 Polymerase chain reaction (PCR)

2.2 Fluorescent *in situ* hybridization (FISH)

การตรวจสารพันธุกรรมเพื่อ PGD นั้นนิยมทำใน blastomere มากกว่าเซลล์ชนิดอื่น โดย embryo ที่เป็น source ของ blastomere นั้นอาจจะได้มาจาก *การปฏิสนธิในร่างกาย* (*in vivo* fertilization) หรือ*การปฏิสนธินอกร่างกาย (in vitro* fertilization) Source จะผ่านการทำจุดหัตถการ (micromanipu-lation) คือ การ biopsy เอาเซลล์ตัวอย่างออกมาตรวจสารพันธุกรรม หาก source นั้นเป็น metaphase-II oocyte ก็จะได้รับการฉีดตัวอสุจิเข้าไปผสมในคราวเดียวกัน Source ที่ถูก Biopsy แล้วจะได้รับการเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองต่อไปจนกระทั่งรู้ผลการตรวจสารพันธุกรรมในเซลล์ตัวอย่าง ซึ่งจะใช้เวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง Embryo ที่ไม่มีโรคพันธุกรรมจะได้รับเลือกเพื่อใส่กลับเข้าไปในมดลูกของมารดา

โดยทั่วไปการทำ PGD จะใช้ embryo ที่ได้จากการปฏิสนธิในหลอดทดลอง บางสถาบันอาจนำ embryo มาจากการปฏิสนธิในร่างกาย[16] แต่วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากต้องมีการสวนล้างเอา preimplanted embryo ออกมาจากมดลูก ซึ่งอาจจะสำเร็จหรือไม่ก็ได้ ถ้าไม่สำเร็จ embryo อาจจะถูกผลักดันเข้าไปในท่อนำไข่ ทำให้เกิดการตั้งครรภ์นอกมดลูกได้ นอกจากนี้ ตามธรรมชาติของมนุษย์จะมีการตกไข่เพียงเดือนละ 1 ฟอง ทำให้มี embryo ที่จะนำมาตรวจได้เพียง 1 ตัว หากให้ยากระตุ้นการตกไข่เพื่อให้ได้ embryo มากขึ้นก็ไม่สามารถแน่ว่าจะเก็บ embryo ทั้งหมดออกมาจากมดลูกได้หรือไม่ ซึ่งถ้าไม่หมดก็อาจจะมีการตั้งครรภ์ทารกที่เป็นโรคจาก embryo ที่ค้างอยู่ในมดลูกได้

Source จากการปฏิสนธิในหลอดทดลองใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ดังที่จะกล่าวต่อไป

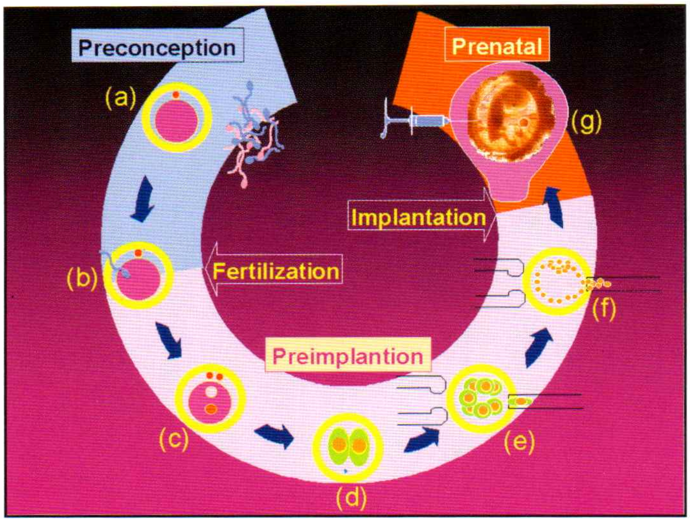
เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technology)

วิธีการช่วยเหลือผู้มีบุตรยากให้ตั้งครรภ์ได้มีหลายวิธี วิธีที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ PGD ซึ่งมี 2 วิธี (รูปที่ 5) คือ in vitro fertilization (IVF) และ intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

IVF หรือที่รู้จักกันทั่วไปว่าเด็กหลอดแก้ว คือ การนำเอาไข่และอสุจิมาผสมกันในจานเพาะเลี้ยงเซลล์ และรอให้มีการปฏิสนธิ (fertilization) เกิดขึ้นเอง กล่าวคือตัวอสุจิสามารถเจาะทะลุชั้นปราการที่ห่อหุ้มไข่ ได้แก่ corona radiata และ zona pellucida จนเข้าไปรวมตัวกับเซลล์ไข่ เกิดการปฏิสนธิและกระตุ้นให้ไข่แบ่งเซลล์ต่อ ภายหลังการปฏิสนธิ embryo จะถูกเลี้ยงในจานเพาะเลี้ยงต่อไปอีก 24-48 ชั่วโมง แล้วจึงถูกนำกลับเข้าไปในมดลูกของมารดา เพื่อให้ embryo ฝังตัวและมีการตั้งครรภ์ตามปกติ

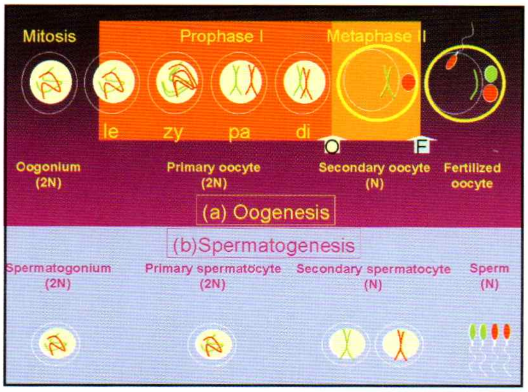
แม้ว่าเด็กหลอดแก้วคนแรกจะเกิดจากไข่ตกตามธรรมชาติ[17] ซึ่งมีเพียง 1 ฟอง ในแต่ละรอบเดือน การทำ IVF โดยทั่วไปจะต้องใช้ฮอร์โมนในกลุ่ม gonadotropins กระตุ้นให้มีการเจริญของไข่จำนวนมาก (ovarian hyperstimulation) แล้วทำการเก็บไข่ (ovum pick-up) โดยการใช้เข็มเจาะดูดออกจากรังไข่ ทั้งนี้เพื่อต้องการเพิ่มจำนวนของ embryo ซึ่งจะเพิ่มโอกาสในการตั้งครรภ์ให้มากขึ้น

ICSI คือการนำเอาตัวอสุจิ 1 ตัว ฉีดเข้าไปในไข่ที่ได้รับการละลายเอาชั้น corona radiata ออกแล้ว ภายหลังการทำ ICSI embryo จะถูกเลี้ยงในจานเพาะเลี้ยง ก่อนที่จะถูกใส่กลับเข้าไปในครรภ์

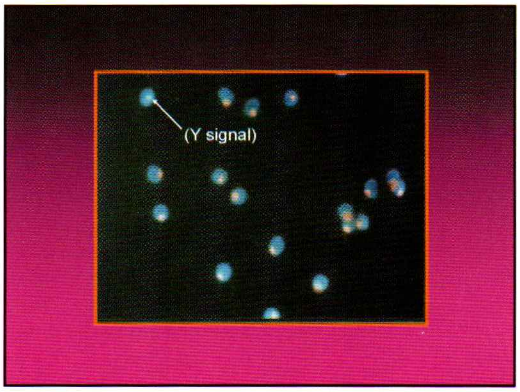


รูปที่ 1. การตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมในระยะ Preconception (แถบสีฟ้า), Preimplantation (แถบสีชมพู) และ Prenatal (แถบสีส้ม), (a) ไข่และตัวอสุจิก่อนการปฏิสนธิ, (b) ไข่และตัวอสุจิขณะที่มีการปฏิสนธิ, (c) embryo ระยะ 2-pronuclei, (d) embryo ระยะ 2 เซลล์, (e) embryo ระยะ 8 เซลล์ และการเจาะดูดเซลล์ของ embryo, (f) embryo ระยะ blastocyst และการเจาะดูดเซลล์ของ embryo, (g) ทารกในครรภ์มารดา และการเจาะน้ำคร่ำ

รูปที่ 2. การสร้างเซลล์สืบพันธุ์ (Gametogenesis): (a) Oogenesis, และ (b) Spermatogenesis อักษรย่อ : O = ovulation, F = fertilization, le = leptotene, zy = zygotene, pa = pachetene, di = diplotene



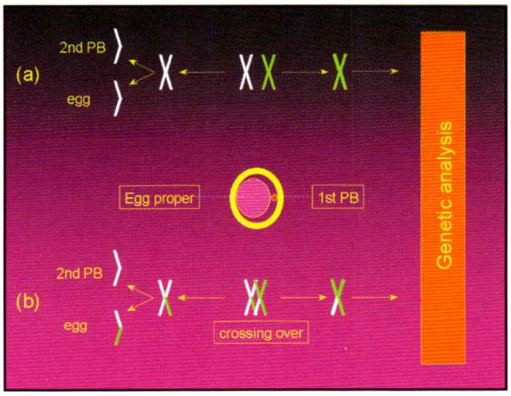
รูปที่ 3. FISH ของตัวอสุจิที่ผ่านการคัดเลือกเพศหญิงด้วยวิธี flow cytometry จุดสีฟ้าเป็นสัญญาณของโครโมโซมวาย และจุดสีชมพู เป็นสัญญาของโครโมโซมเอ็กซ์



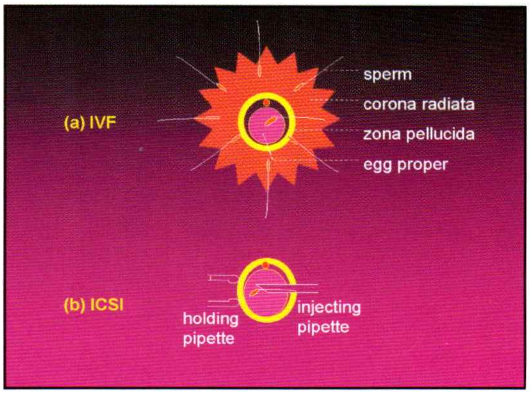
มารดาเช่นเดียวกับการทำ IVF วิธีนี้เหมาะสำหรับคู่สมรสที่ฝ่ายชายมีตัวอสุจิน้อยหรือตัวอสุจิไม่สามารถเจาะทะลุเข้าไปรวมตัวกับไข่ได้เอง

ICSI ช่วยให้ผู้ที่ล้มเหลวจาก IVF มีโอกาสในการปฏิสนธิเพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 70[18] อย่างไรก็ดี ICSI ยังไม่สามารถเข้ามาแทนที่ IVF ได้โดยสมบูรณ์ นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 ที่มีรายงาน ICSI ในมนุษย์เป็นครั้งแรก จนถึงปัจจุบันนี้มีทารกที่เกิดจาก ICSI หลายพันราย ในระยะแรกพบว่าอัตราการเกิดทารกพิการหรือผิดปกติในกลุ่ม ICSI ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่เกิดจาก IVF หรือกลุ่มที่เกิดจากการปฏิสนธิตามธรรมชาติ ในเวลาต่อมามีรายงานว่าทารกในกลุ่ม ICSI มีอัตราการเกิดความผิดปกติของโครโมโซม

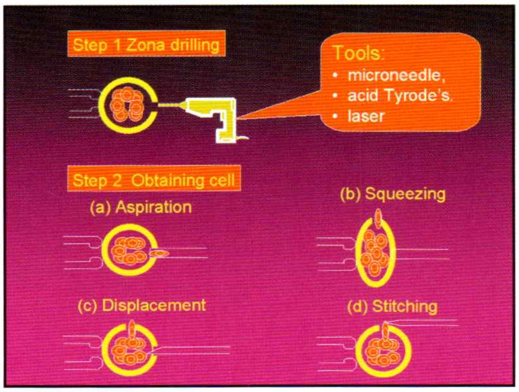
รูปที่ 4. Segregation ของยีนระหว่าง oogenesis (a) เมื่อไม่มี crossing over และ (b) เมื่อมี crossing over



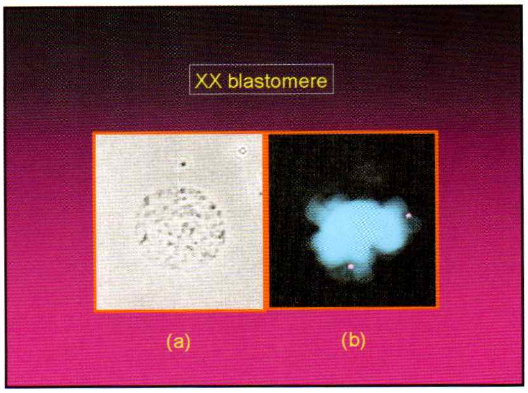
รูปที่ 5. เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์
(a) การปฏิสนธิภายในหลอดทดลอง (IVF)
(b) การฉีดตัวอสุจิเข้าในเซลล์ไข่ (ICSI)



รูปที่ 6. ขั้นตอนการทำ blastomere biopsy
ขั้นที่ 1 การทำให้เกิดรูที่ zona pellucida, ขั้นที่ 2 การดูดเซลล์จาก embryo ในระยะ 8 เซลล์ด้วยการ (a) ดูดด้วย micropipette, (b) ดันด้วย micropipette, (c) ดันด้วย media หรือ (d) ดึงด้วย microneedle



รูปที่ 7. FISH ของ blastomere (a) เมื่อดูด้วย phase contrast microscope, (b) เมื่อดูด้วย fluorescent microscope จุดสีชมพูดเป็นสัญญาณของโครโมโซมเอ็กซ์ ดังนั้น blastomere นี้จึงเป็นเพศหญิง (XX)



มากกว่าประชากรทั่วไป[19,2] ความผิดปกตินี้อาจเกิดจากการฉีดตัวอสุจิที่มีโครโมโซมผิดปกติเข้าในเซลล์ไข่ ทั้งนี้เนื่องจากชายที่มีบุตรยาก (male factor imfertility) มีอสุจิที่มีโครโมโซมผิดปกติอยู่ในสัดส่วนที่สูงกว่าชายทั่วไป หรือความผิดปกตินี้อาจเกิดจากกระบวนการทำ ICSI เอง[21] ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ ดังนั้นจึงยังต้องติดตามกันต่อไปอีกระยะหนึ่งจึงจะบอกได้ว่าทารกที่เกิดจาก ICSI จะมีความแตกต่างจากประชากรทั่วไปหรือไม่

ในการทำ PGD นั้น embryo ที่ได้จาก ICSI ได้รับความนิยมมากกว่า IVF เนื่องจากเซลล์ตัวอย่างมีโอกาสที่จะปนเปื้อนสารพันธุกรรมจากตัวอสุจิและ granulosa cell น้อยกว่าเซลล์ตัวอย่างของ

embryo ที่มาจากการทำ IVF

การเก็บเซลล์ตัวอย่าง (obtaining sample cell)

Sources ที่จะนำมาเก็บเกี่ยวเซลล์ตัวอย่าง ไม่ว่าจะเป็น gamete (metaphase-II oocyte), zygote หรือ 4-to 8-cell embryo ในระยะนี้ทุกเซลล์จะยังคงอยู่ภายใน zona pellucida ซึ่งเป็นสาร glycoprotein ที่ทำหน้าที่เสมือนเปลือกไข่

การที่จะได้เซลล์ตัวอย่างมาตรวจจะต้องอาศัยเทคนิคทางจุลหัตถการซึ่งมีหลายวิธี (รูปที่ 6) แต่มีหลักการที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือจะต้องมีการจับยึด source ไว้กับที่ด้วย holding pipette แล้วทำให้เกิดรูที่ zona pellucida ด้วยสารเคมีบางชนิด, bevelled pipette, หรือ laser จากนั้นใช้ micropipette เข้าไป ดูด, ดึง หรือดันเซลล์ตัวอย่างออกมา[22,23]

การตรวจสารพันธุกรรม (genetic analysis)

เนื่องจากเซลล์ตัวอย่างที่ได้มาจาก source แต่ละตัวนั้นมีเพียง 1-2 เซลล์เท่านั้น การตรวจจะต้องทำด้วยความระมัดระวังไม่ให้เกิดข้อผิดพลาด นอกจากนี้ วิธีการตรวจจะต้องให้ผลที่ถูกต้องและรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อให้ทันเวลาที่จะใส่ embryo กลับเข้าไปในมดลูกของมารดา ดังนั้นในการทำ PGD จะต้องมีทีมงานที่สามารถประสานงานกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ พยาบาล นักวิทยาศาสตร์ หรือเจ้าหน้าที่เทคนิค ในอนาคตหากการเลี้ยง embryo ของมนุษย์ในจานเพาะเลี้ยงไปจนถึงระยะ blastocyst มีประสิทธิภาพมากขึ้น ก็จะช่วยให้การทำ PGD มีประสิทธิภาพมากขึ้นด้วย เนื่องจากสามารถเจาะดูดเซลล์ของ embryo มาตรวจได้มากกว่า 1-2 เซลล์ ทำให้มีความแม่นยำในการวินิจฉัยเพิ่มขึ้น[24] นอกจากนี้ embryo ในระยะ blastocyst ที่ได้รับการตรวจว่าปกติ เมื่อใส่กลับเข้าในครรภ์มารดาก็มีโอกาสที่จะฝังตัว และเจริญต่อไปได้มากกว่า embryo ในระยะที่อ่อนกว่านี้[25]

วิธีการตรวจสารพันธุกรรมในเซลล์ตัวอย่างมี 2 วิธี คือ

1. Polymerase chain reaction (PCR)[26] เป็นวิธีที่อาศัยความรู้ด้านอนูพันธุศาสตร์มาเพิ่มขยายจำนวนยีนเป้าหมาย (target gene) ยีนเป้าหมายซึ่งอาจจะมีอยู่เพียง 0-2 ชุด ในแต่ละเซลล์จะถูกเพิ่มขยายให้มีจำนวนเพิ่มขึ้นเป็นล้านล้านเท่าซึ่งมากพอที่จะตรวจพบได้ PCR ที่ใช้ใน PGD นั้นอาจจะใช้ในการ*ตรวจหายีนที่ผิดปกติ* ในกรณีที่โรคนั้นเกิดจาก mutation ของยีน, *ตรวจหายีนที่ปกติ* ในกรณีที่โรคนั้นเกิดจากการขาดหายไปของยีน, หรือ*ตรวจหาเพศ*ของ embryo ในกรณีที่โรคนั้นถ่ายทอดทางโครโมโซมเพศ

PCR เป็นวิธีที่ทำง่าย และให้ผลการตรวจในเวลาอันรวดเร็ว แต่ต้องการความระมัดระวังในการตรวจเป็นพิเศษ เนื่องจากหากมีการปนเปื้อนสารพันธุกรรมจากแหล่งอื่นแม้เพียงเล็กน้อย สารปนเปื้อนนั้นอาจถูกเพิ่มขยายไปด้วยในอัตราเดียวกับยีนเป้าหมาย ทำให้เกิดผลลวงได้ ตัวอย่างของโรคที่มีการทำ PGD แล้วด้วยวิธีนี้ ได้แก่ ธาลัสซีเมีย, cystic fibrosis, และ retinitis pigmentosa, ฯลฯ เป็นต้น

2. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) เป็นวิธีอาศัยความรู้ด้านอนูพันธุศาสตร์มาตรวจหาโครโมโซม หรือชิ้นส่วนของโครโมโซมเป้าหมาย (target chromosome) ด้วยเทคนิคของ DNA hybridization โครโมโซมเป้าหมายจะถูก hybridized ด้วย probe ที่จำเพาะต่อโครโมโซมนั้น Probe ได้รับการติดสลากด้วยสารเรืองแสงที่มีสีต่างกัน จึงทำให้สามารถตรวจหาโครโมโซมหลายชิ้นได้ในเวลาเดียวกัน โครโมโซมที่นิยมตรวจได้แก่โครโมโซมเพศ (รูปที่ 7) ซึ่งใช้ตรวจในกรณีที่คู่สมรสเป็นพาหะของโรคที่ถ่าย

ทอดทางโครโมโซมเพศ ได้แก่ ฮีโมฟิเลีย และ Duchenne and Becker muscular dystrophies เป็นต้น นอกจากนี้ ยังสามารถตรวจโครโมโซมอื่นๆ ไปพร้อมกันได้ด้วย เช่น โครโมโซมคู่ที่ 13, 18 และ 21 ซึ่งเป็นโครโมโซมที่มีโอกาสเกิดภาวะโครโมโซมเกิน trisomy ได้บ่อย[27,28]

การพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ทางห้องปฏิบัติการช่วยเพิ่มความสามารถในการตรวจหาสารพันธุ-กรรมจากเซลล์เซลล์เดียวส่งผลให้การตรวจ PGD มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น *multiplex PCR* ซึ่งเป็นการเพิ่มขยายยีนหลายยีนไปพร้อมๆ กัน ทำให้สามารถลดเวลาในการทำ PCR ลงได้ในกรณีที่ต้องตรวจหายีนหลายยีน[29] และยังใช้ผลการตรวจเป็น internal control ได้ด้วย,[30] *primer extension preamplification (PEP)* ซึ่งมีการทำ PCR เป็น 2 ขั้นตอนโดยในขั้นแรกใช้ random primers เพิ่มขยายสารพันธุกรรมทั้งหมดภายในเซลล์ก่อนที่จะใช้ specific primers เพิ่มขยายยีนเป้าหมายในขั้นถัดไป ทำให้มีสารพันธุกรรมมากพอที่จะตรวจหายีนหลายๆ ยีนในเวลาเดียวกัน[31] และมากพอที่จะตรวจ DNA fingerprint ของเซลล์แต่ละเซลล์เพื่อเก็บไว้เป็นข้อมูลในการติดตามหา embryo แต่ละตัว หรือใช้ตรวจหาการปนเปื้อนสารพันธุ-กรรมจากแหล่งอื่นได้ด้วย,[32] *fluorescent PCR* ใช้ primers ที่ติดสลากด้วยสารเรืองแสงแล้วทำการวิเคราะห์ผลิตผลของ PCR ด้วยเครื่องมือพิเศษ ช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะในการทำ PCR,[33] *chromosome painting* ช่วยให้การตรวจความผิดปกติของโครโมโซม เช่น microdeletion และ translocation เป็นไปได้อย่างแม่นยำมากขึ้น,[34,35] *patient-specific breakpoint-spanning probe* ช่วยให้สามารถตรวจความผิดปกติในโครงสร้างของโครโมโซมของเซลล์ในระยะ interphase (เช่น blastomere) เป็นไปได้[36] เป็นต้น

ปัญหาของการตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมในระยะ Preimplantation

การตรวจวินิจฉัยโรคพันธุกรรมในระยะ preimplantation อาจพบปัญหาใหญ่ๆ 3 ประการ คือ อันตรายและผลกระทบต่อพัฒนาการของ embryo, ปัญหาในการแปลผลการตรวจสารพันธุกรรม และปัญหาด้านจริยธรรม

อันตรายและผลกระทบต่อพัฒนาการของ embryo

การทำ blastomere biopsy อาจทำอันตรายต่อ embryo ได้โดยตรงจากการกระทบกระเทือนขณะทำจุลหัตถการแต่ปัญหานี้ไม่ได้เป็นปัญหาสำคัญ โดยเฉพาะในสถาบันที่มีความชำนาญแล้ว ปัญหาที่วิตกกันมากกว่าคือผลกระทบต่อพัฒนาการของ embryo ภายหลังการ biopsy พบว่า embryo ที่ถูกดึงเอา blastomere ออกไปไม่เกินร้อยละ 25 ของเซลล์ทั้งหมดจะมีอัตราการแบ่งเซลล์ช้าลง แต่ก็ไม่มีผลกระทบความสามารถในการเจริญไปจนถึงระยะ blastocyst[37] และสามารถเจริญไปเป็นทารกที่ปกติได้[38]

จากรายงานดังกล่าวแสดงว่าการสูญเสีย blastomere ไปไม่เกินร้อยละ 25 ไม่น่าจะมีผลกระทบต่อพัฒนาการของ embryo ซึ่งสนับสนุนหลักการที่ว่า blastomere ทุกเซลล์มีคุณสมบัติ totipotential เหมือนกันหมด คือสามารถเจริญไปเป็นตัวทารกได้ แต่เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาที่แสดงว่าเซลล์ไข่ของมนุษย์มีลักษณะเป็น polarized คือการกระจายของ structural proteins บางชนิดไม่เท่ากันทั่วทั้งเซลล์ ทำให้เมื่อไข่ได้รับการปฏิสนธิแล้วแบ่งเซลล์ต่อไป blastomere แต่ละเซลล์จึงมีความแตกต่างกัน[39] พบว่าใน 8-cell embryo นั้นมี blastomere เพียงเซลล์เดียวเท่านั้นที่ถูกกำหนดให้เจริญต่อไปเป็น inner cell mass ข้อมูลจากรายงานนี้ทำให้น่าวิตกว่า การทำ biopsy ใน cleavage-stage embryo (4-8 cells) ก็

อาจจะมีผลกระทบต่อการเจริญของ embryo ได้ถ้าหากเซลล์ที่ถูกดึงออกมาตรวจเป็นเซลล์ที่จะเจริญไปเป็น inner cell mass ซึ่งคือตัวทารก

ปัญหาในการแปลผลการตรวจสารพันธุกรรม

ปัญหาในการแปลผลการตรวจสารพันธุกรรมจาก single blastomere มีอยู่ 2 ประการใหญ่ๆ คือข้อมูลด้านพันธุกรรมที่ตรวจพบนั้นอาจจะไม่ได้เป็นตัวบ่งชี้ถึงข้อมูลในเซลล์อื่นๆ และผลการตรวจผิดพลาด

ปัญหาประการแรกนั้นเกิดจากภาวะที่เรียกว่า mosaicism ซึ่งเกิดจากความผิดพลาดในการแบ่งเซลล์ทำให้เซลล์ที่กำเนิดมาจากต้นตอเดียวกันมีสารพันธุกรรมที่แตกต่างกันได้ ภาวะนี้พบได้ตั้งแต่ระยะ cleavage-stage embryo แล้ว โดยพบความผิดพลาดในระดับโครโมโซมได้ร้อยละ 6.5-7 และพบความผิดพลาดในระดับยีนได้ร้อยละ 1.6-2.5[40]

ปัญหาประการหลังนั้นเป็นข้อผิดพลาดทางเทคนิคในการตรวจสารพันธุกรรมส่งผลให้เกิดได้ทั้งผลบวกลวงและผลลบลวง ผลการตรวจที่ผิดพลาดจากการทำ PCR ได้แก่ allele dropout (ทำให้ตรวจไม่พบยีนที่มีอยู่) และ contamination (ทำให้ตรวจพบยีนที่ไม่มีอยู่ เนื่องจากมีการปนเปื้อนสารพันธุกรรมจากแหล่งอื่น) ผลการตรวจที่ผิดพลาดจากการทำ FISH ได้แก่ hybridization failure (ทำให้ตรวจไม่พบโครโมโซมที่มีอยู่) ข้อผิดพลาดเหล่านี้เป็นปัญหาของการตรวจสารพันธุกรรมจาก single cell แม้ว่าในปัจจุบันปัญหาเหล่านี้จะมีน้อยลงเนื่องจากมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ที่เพิ่มความไวและความจำเพาะในการตรวจได้ดีขึ้น (ซึ่งหมายถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มมากขึ้นด้วย) แต่ก็ยังไม่สามารถกำจัดปัญหาให้หมดไปได้

ปัญหาอีกประการหนึ่งที่ควรระลึกถึง คือ เรื่อง genomic imprint ซึ่งในปัจจุบันพบข้อมูลเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ Genomic imprint เป็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของยีนๆ หนึ่งภายหลังจากที่ยีนนั้นไปอยู่ในสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนไป ยีนซึ่งครึ่งหนึ่งมาจากบิดา และอีกครึ่งหนึ่งมาจากมารดานั้นในบางกรณีอาจจะไม่ได้ทำงานทั้งหมด ถ้ายีนที่ทำงานนั้นมาจากบิดาจะทำให้เกิดโรคหนึ่ง แต่ถ้ามาจากมารดาก็จะทำให้เกิดอีกโรคหนึ่งได้ ดังนั้นแม้ผลการตรวจทางพันธุกรรมจะถูกต้อง แต่ทารกที่คลอดออกมาก็อาจจะไม่ได้เป็นโรคที่คาดไว้ก็ได้

ปัญหาด้านจริยธรรม[41]

ในช่วงเวลาที่วิทยาการด้านการเจริญพันธุ์ได้เจริญรุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว ความพยายามของมนุษย์ที่จะเอาชนะธรรมชาติในบางกรณีก็ทำให้เกิดปัญหาหรือข้อสงสัยด้านจริยธรรมตามมา PGD ก็เป็นอีกวิทยาการหนึ่งซึ่งคงจะไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัญหานี้หากไม่ได้มีการควบคุมการนำมาใช้ให้ถูกต้องตามทำนองครองธรรม ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของนักวิชาการและผู้มีอำนาจหน้าที่รับผิดชอบ ที่จะต้องตั้งกฎเกณฑ์ในการนำวิทยาการเหล่านี้มาใช้ในประเทศ ไม่ว่าจะเป็นวิทยาการที่มีอยู่แล้วในปัจจุบัน หรือวิทยาการใหม่ๆ ที่จะมีตามมาในอนาคต

ปัญหาโรคพันธุกรรมในประเทศไทย

ธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีอุบัติการสูงที่สุดในประเทศไทยและสูงที่สุดในโลก[42] ความชุกของยีนแอลฟ่าธาลัสซีเมียอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 30 ของประชากรในภาคเหนือ ส่วนความชุกของยีน

เบต้าธาลัสซีเมียอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 50-70 ของประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือในบางจังหวัด[43] การที่ยีนมีความชุกสูงเช่นนี้จึงทำให้ผู้ที่เป็นพาหะของยีนมีโอกาสที่จะมาแต่งงานกัน แล้วให้กำเนิดบุตรที่เป็นโรคได้

ธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีน ทำให้มีการสร้างสารโกลบินลดลง ภาวะนี้อาจพบร่วมกับความผิดปกติของยีนที่ทำให้มีการสร้างสารโกลบินที่ผิดปกติ รวมเรียกว่าภาวะ hemoglobinopathies ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายกัน คือ มีภาวะโลหิตจางร่วมกับภาวะแทรกซ้อนของโลหิตจางเรื้อรัง

ธาลัสซีเมียเป็นโรคที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง ต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง แต่การรักษาไม่ว่าจะเป็นการรักษาตามอาการเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น การให้เลือดและสาร iron chelating agent หรือการรักษาที่จำเพาะเพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรค เช่น การปลูกถ่ายไขกระดูก, การให้ stem cells จากเลือดในสายสะดือของทารกแรกเกิด, หรือการให้สารเคมีกระตุ้นการทำงานของยีน วิธีการเหล่านี้ก็ยังไม่สามารถนำมาใช้ได้ในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง นอกจากนี้ บางวิธีอาจก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อนซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ธาลัสซีเมียจัดเป็นโรคที่มีผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคมในทุกระดับ ทั้งต่อตัวผู้ป่วยเอง, ต่อครอบครัว และต่อประเทศ

นอกจากธาลัสซีเมียแล้ว โรคทางพันธุกรรมอื่นที่พบได้ในประเทศไทย เช่น ฮีโมฟิเลีย, Duchenne and Bechker muscular dystrophies ก็เป็นโรคที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง ต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่อง แม้ว่าจะมีอุบัติการของโรคต่ำกว่า ก็ส่งผลกระทบในทุกระดับที่ไม่ต่างไปจากธาลัสซีเมีย หากสามารถที่จะลดอุบัติการของโรคลงได้ โดยการป้องกันการตั้งครภ์และการให้กำเนิดทารกที่เป็นโรคก็จะช่วยลดปัญหาดังกล่าวลงได้

บทบาทของ PGD ในการป้องกันโรคทางพันธุกรรม

การป้องกันโรคทางพันธุกรรมมีหลักการไม่แตกต่างไปจากการป้องกันโรคอื่นๆ ที่จะต้องใช้กลวิธีต่างๆ ช่วยกันในหลายระดับ สำหรับการป้องกันโรคที่มีอุบัติการสูง เช่น ธาลัสซีเมีย จะต้องมีการรณรงค์ให้ความรู้แก่ประชากรทั่วไปให้รู้จักและมีความเข้าใจในโรคนั้น, จัดอบรมบุคลากรทางสาธารณสุขให้มีความรู้เพียงพอและถูกต้อง เพื่อที่จะให้คำปรึกษาและแนะนำทางเลือกต่างๆได้, จัดให้มีบริการการตรวจกรองในประชากรทั่วไป หรือในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูง, ตลอดจนการให้คำปรึกษาและตรวจกรองก่อนแต่งงานหรือก่อนการตั้งครรภ์ เพื่อที่จะให้คู่สมรสได้ทราบว่าตนมีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์ หรือให้กำเนิดทารกที่อาจจะเป็นโรคได้ และรับทราบทางเลือกต่างๆ ที่เหมาะสมกับตนเอง ทางเลือกเหล่านั้นได้แก่ การเลือกที่จะไม่มีบุตร, การรับบุตรบุญธรรม, การรับตัวอสุจิหรือไข่จากผู้ไม่เป็นโรคเพื่อนำมาผสมกับคู่สมรสของตน, การตรวจวินิจฉัยโรคก่อนการตั้งครรภ์และ/หรือการวินิจฉัยโรคของทารกในครรภ์

ในขณะนี้ PGD คงจะเป็นได้เพียงทางเลือกหนึ่งสำหรับคู่สมรสที่มีปัญหาทางพันธุกรรมที่ต้องการมีบุตรที่เป็นเชื้อสายของตนเอง PGD คงจะยังไม่สามารถเข้ามาแทนที่ PND ได้ เนื่องจาก PGD ต้องการบุคคลากรที่มีความชำนาญเฉพาะทาง ตลอดจนต้องการอุปกรณ์และสารเคมีที่มีราคาแพง ทำให้ค่าใช้จ่ายในการทำ PGD แต่ละรายมีมูลค่าสูงมาก

ในอนาคตหากค่าใช้จ่ายในการทำ PGD มีราคาถูกลงและเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์มีประ-

สิทธิภาพสูงขึ้น PGD คงจะได้รับการนำมาประยุกต์ใช้มากขึ้น นอกจาก PGD จะช่วยให้มารดาไม่ต้องทำแท้งเนื่องจากตั้งครรภ์ทารกที่เป็นโรคแล้ว PGD อาจส่งผลไปถึงการกำจัดยีนของโรคที่มีความรุนแรงให้หมดไปได้ ทั้งนี้เนื่องจากสามารถเลือกให้มารดาตั้งครรภ์เฉพาะ embryo ที่ไม่มียีนผิดปกติ แทนที่จะเลือกให้คลอดเฉพาะทารกที่ไม่เป็นโรคแต่อาจจะเป็นพาหะของโรค ดังที่ PND ทำได้อยู่แล้วในปัจจุบัน ผลพวงประการหลังนี้ ทำให้ยังคงมีการคลอดทารกที่เป็นพาหะของยีนที่ผิดปกติต่อไป ส่งผลให้ยีนที่ผิดปกติยังคงอยู่ หรืออาจจะเพิ่มขึ้นในประชากร

เอกสารอ้างอิง

1. Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. N Engl J Med 1992;327:905-9.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The ovary-embryology and development. In : Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore : Williams & Wilkins, 1994:93-108.
3. Carson SA. Sex selection : the ultimate in family planning. Fertil Steril 1988;50:16-9.
4. Gledhill BL, Edwards RG. Can sperm be typed? In : Edwards RG, ed. Preconception and preimplantation diagnosis of human genetic disease. Cambridge : University Press, 1993:203-31.
5. Johnson LA, Welch GR, Keyvanfar K, Dorfman A, Fugger EF, Schulman JD. Gender preselection in humans? Flow cytometric separation of X and Y spermatozoa for the prevention of X-linked diseases. Hum Reprod 1993;8:1733-9.
6. Fugger EF, Black SH, Keyvanfar K, Schulman JD. Births of normal daughters after MicroSort sperm separation and intrauterine insemination, in-vitro fertilization, or intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1998;13:2367-70.
7. Simpson JL, Carson SA. The reproductive option of sex selection. Hum Reprod 1999;14:870-2.
8. Tesarik J. Fertilization oocytes by injecting spermatozoa, spermatids and spermatocytes. Rev Reprod 1996;1:149-52.
9. Moosani N, Cox DM, Pattinson HA, Rademaker AW, Carter MD, Matin RH. Chromosomal analysis of sperm from men with idiopathic infertility using sperm karyotyping and fluorescence in situ hybridization. Fertill Steril 1995;64:811-7.
10. Baschat AA, Kupker W, Al Hasani S, Diedrich K, Schwinger E. Results of cytogenetic analysis in men with severe subfertility prior to intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1996;11:330-3.
11. Freijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nature Genet 1995;10:383-93.
12. Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. Lancet 1996;347:1290-3.
13. Tesarik J, Greco E, Rienzi L, et al. Differentiation of spermatogenic cells during in vitro culture of testicular biopsy samples from patients with obstructive azoospermia : effect of recombinant follicle stimulating hormone. Hum Reprod 1998;13:2772-81.
14. Cohen J, Garrisi GJ, Congedo-Ferrara TA, Kieck KA, Schimmel TW, Scott RT. Cryopreservation of single human spermatozoa. Hum Reprod 1997;12:994-1001.
15. Rechitsky S, Strom C, Verlinsky O, et al. Accuracy of preimplantation diagnosis of single-gene disorders by polar body analysis of oocytes. J Assist Reprod Genet 1999;16:192-8.

16. Formigli L, Roccio C, Belotti G, Stangalini A, Coglitore MT, Formigli G. Non-surgical flushing of the uterus for pre-embryo recovery : possible clinical applications. Hum Reprod 1990;5:329-35.
17. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the preimplantation of human embryo. Lancet 1978;2:366.
18. Ubaldi F, Nagy Z, Liu J, et al. A survey of four years of experience with intracytoplasmic sperm injection. Acta Europ Fertil 1995;26:7-11.
19. In't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, Dhont M, Los F. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection [letter]. Lancet 1995;346:773.
20. Van Steirteghem A. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection [letter]. Lancet 1995;346:1095.
21. Tesarik J. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection [letter]. Lancet 1995;346:1096.
22. Hardy K, Handyside AH. Biopsy of cleavage stage human embryos and diagnosis of single gene defects by DNA amplification. Arch Pathol Lab Med 1992;116:388-92.
23. Tarin JJ, Handyside AH. Embryo biopsy strategies for preimplantation diagnosis. Fertil Steril 1993;59: 943-52.
24. Hartshome GM, Gardner RL, Edwards RG. Micromanipulation of blastocysts for the diagnosis of genetic disease. In : Edwards RG, ed. Preconception and preimplantation diagnosis of human genetic disease. Cambridge : University Press, 1993:271-89.
25. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in - vitro fertilization. Hum Reprod 1998 Dec;13(12):3434-40.
26. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 1988;239:487-91.
27. Munne S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. Hum Reprod 1993;8:2185-91.
28. Munne S, Weier HU. Simultaneous enumeration of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y in interphase cells for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. Cytogenet Cell Genet 1996;75:263-70.
29. Edwards MC, Gibbs RA. Multiplex PCR : advantages, development, and applications. PCR Methods & Applications 1994;3:65-75.
30. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, et al. Preimplantation diagnosis of thalassemias. J Assist Reprod Genet 1998;15:219-25.
31. Zhang L, Cui X, Schmitt K, Hubert R, Navidi W, Arnheim N. Whole genome amplification from a single cell : implications for genetic analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992;89:5847-51.
32. Findlay I, Quireke P, Hall J, Rutherford A. Fluorescent PCR : a new technique for PGD of sex and single-gene defects. J Assist Reprod Genet 1996;13:96-103.
33. Findlay I, Matthews P, Quirke P. Preimplantation genetic diagnosis using fluorescent polymerase chain reaction : results and future developments. J Assist Reprod Genet 1999;16:199-206.
34. Carter NP. Cytogenetic analysis by chromosome painting. Cytometry 1994;18:2-10.
35. Schrock E, du Manior S, Veldman T, et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 1996;273:494-6.
36. Weier HU, Munne S, Fung J. Patient-specific probes for preimplantation genetic diagnosis of structural and numerical aberrations in interphase cells. J Assist Reprod Genet 1999 Apr;16(4):182-91.

37. Tarin JJ, Conaghan J, Winston RM, Handyside AH. Human embryo biopsy on the 2nd day after insemination for preimplantation diagnosis : removal of a quarter of embryo retards cleavage. Fertil Steril 1992;58:970-6.

38. Liebaers I, Sermon K, Lissens W, et al. Preimplantation diagnosis. Hum Reprod 1992;7(suppl 1):107-10.

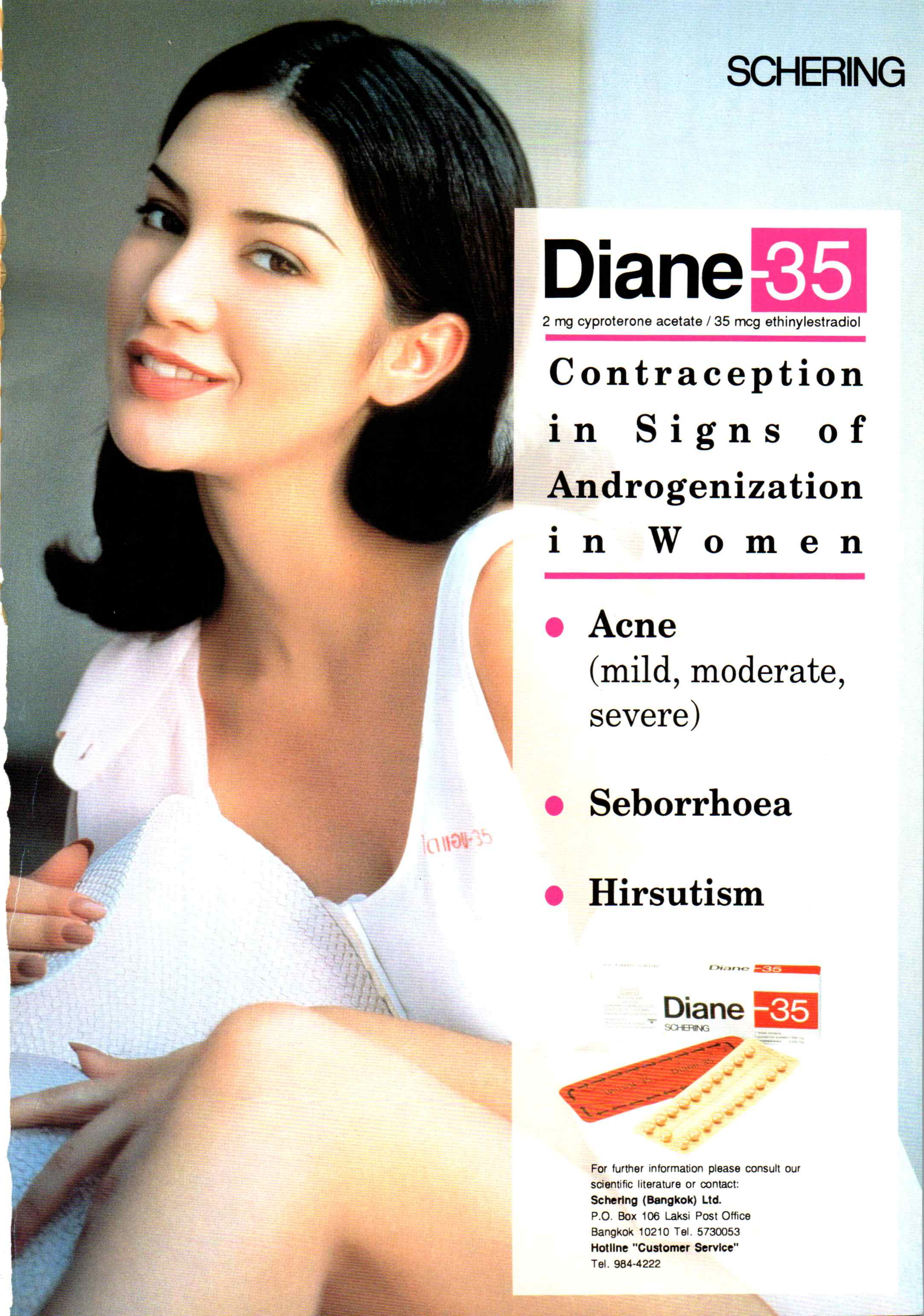
39. Antczak M, Van Blerkom J. Oocyte influences on early development : the regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. Mol Hum Reprod 1997;3:1067-86.

40. Kuo HC, Ogilvie CM, Handyside AH. Chromosomal mosaicism in cleavage-stage human embryos and the accuracy of single-cell genetic analysis. J Assist Reprod Genet 1998;15:276-80.

41. King DS. Preimplantation genetic diagnosis and the 'new' eugenics. J Med Ethics 1999;25:176-82.

42. Weatherall DJ, Glegg JB. Thalassemia-aglobal public health problem. Nature Med 1996;2:847-9.

43. Fucharoen S, Winichagoon P. Thalassemia in Southeast Asia : problems and stategy for prevention and control. Southeast Asean Journal of Tropical Medicine & Public Health 1992;23:647-55.

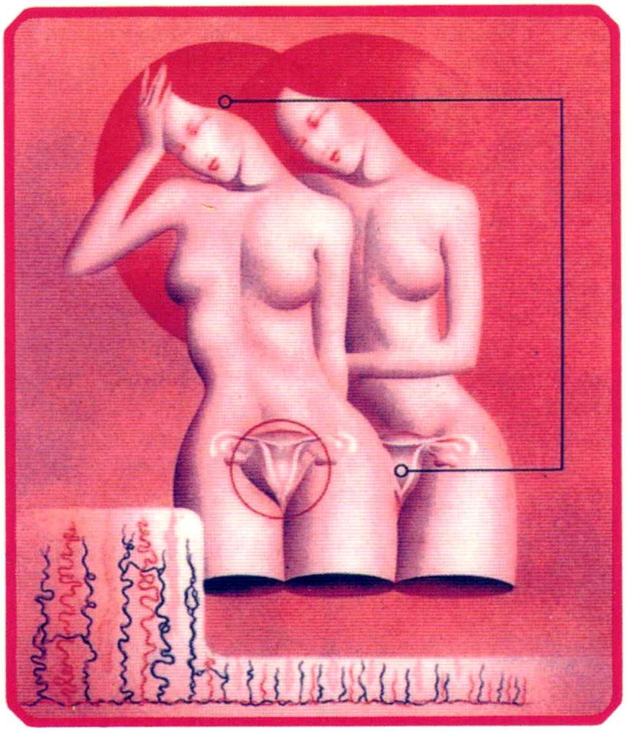

SCHERING
Diane-35
2 mg cyproterone acetate / 35 mcg ethinylestradiol
Contraception in Signs of Androgenization in Women
• Acne (mild, moderate, severe)
• Seborrhoea
• Hirsutism
Diane -35
Diane -35
SCHERING
For further information please consult our scientific literature or contact:
Schering (Bangkok) Ltd.
P.O. Box 106 Laksi Post Office
Bangkok 10210 Tel. 5730053
Hotline "Customer Service"
Tel. 984-4222

TWICE WEEKLY

Dimetriose®

Active ingredient : gestrinone

An oral treatment for endometriosis



- Effective lesion regression [1]
- Rapid pain relief [1]
- Menstrual pattern quickly re-established after cessation of therapy [2]
- High pregnancy rate following treatment [3]
- Acceptable profile of side-effects [1, 3, 4]
- Simple twice weekly dosage

Presentation Size No. 4 White, hard gelatin capsules containing 2.5 mg gestrinone. **Uses** Gestrinone is indicated for the treatment of endometriosis. **Dosage and administration** Gestrinone is for oral administration to adult females only. The dose is one capsule twice a week. To ensure that pregnant patients are not treated. it is essential that *the first dose is taken on the first day of the menstrual cycle.* The second dose should be taken three days later. Thereafter, gestrinone capsules should be taken on the same two days of the week (preferably at the same time) every week for the duration of the treatment, which will normally be six months. Should one dose be missed, then a capsule should be taken as soon as possible and the original sequence maintained. Should two or more doses be missed, treatment should be discontinued and therapy re-started on the first day of the new cycle, following a negative pregnancy test and according to the usual dosage schedule. Children and Elderly Adults: Treatment with gestrinone is not appropriate. **Contra-indications, warnings, etc.** *Contra-indications:* 1. Pregnancy 2. Lactation 3. Severe Cardiac, renal or hepatic insufficiency 4. Metabolic and/or vascular disorders during previous oestrogen and/or progestogen therapy. **Use in Pregnancy and Lactation** Gestrinone is specifically contra-indicated in pregnancy and lactation. Administration should be discontinued if a patient is found to be pregnant as animal studies have shown embryotoxicity in sŏme species, albeit at doses well in excess of those used clinically. **Precautions:** 1. The possibility of pregnancy must be ruled out before starting treatment, especially in the case of pre-existing amenorrhoea. Gestrinone, at the recommended dose, may inhibit ovulation in some women but, pregnancies can occur with this treatment and gestrinone must NOT be relied on for contraception. As concurrent administration of oral contraceptives may modify the action of gestrinone, it is, therefore, essential that barrier methods are used throughout treatment as the use of gestrinone is totally contra-indicated in pregnancy. 2. Because gestrinone may occasionally cause some degree of fluid retention patients with cardiac or renal dysfunction require close monitoring. 3. Monitor ALAT, ASAT, cholesterol fractions in hyperlipidaemic subjects and blood sugar levels in diabetics. 4. Gestrinone will cause a decrease in the concentration of thyroid-binding globulin. Hence there will be a decrease in serum total thyroxine levels. This is without clinical significance as free thyroxine levels remain within the reference range as do thyroid-stimulating hormone levels. **Drug Interactions:** Concomitant administration of anti-epileptic drugs or Rifampicin may result in accelerated metabolism of gestrinone. **Side-effects:** Spotting has been reported in some patients both during the first few weeks and throughout treatment Acne, oily skin, fluid retention, weight gain, hirsutism, voice change and other androgen-type effects have been reported by some patients. Other unwanted reactions recorded during gestrinone therapy include transient increases in liver transaminases, headache, gastro-intestinal disturbance, change in libido, hot flushes, decrease in breast size, nervousness and depression, cramp and change in appetite. **Overdosage:** Acute toxicity studies in animals indicate that serious reactions are unlikely as an immediate result of a single excessive dose.In the case of acute overdosage, the drug should be removed by emesis or gastric lavage if ingestion is recent and the patient kept under observation in case of delayed reaction. **Pharmaceutical precautions** Protect from light. **Package Quantities** 8 capsules. **References :**

1. UK Multicentre Study. Data on file, Roussel Laboratories Limited. 2. Coutinho EM, Husson JM, Azadian-Boulanger G. Treatment of Endometriosis with Gestrinone-Five years Experience In : Raynaud JP. et al, eds.Medical Managment of Endometriosis. New York, Raven Press 1984 : 249-261 3. Mettler L., Semm K. Three-Step Therapy of Genital Endometriosis in Cases of Human Infertility with Lynestrenol, Danazol, or Gestrinone Administration in the Second Step. In: Medical Management of Endometriosis (Raynaud JP et al, eds). New York, Raven Press 1984: 233-47. 4. Fedele L., Bianchi S., Biezzoli T. et. al Gestrinone VS Danazol in the treatment of endometriosis. Fertil., Steril., Vol. 51 (1981) : 781-875

Hoechst Marion Roussel

Full prescribing information available on request

Hoechst Marion Roussel (Thailand) Ltd.
193 Ratchadaphisek Rd., Klong-toey, Prakanong, Bangkok 10110 Tel. 264-0520

ใช้เฉพาะผู้ประกอบโรคศิลป

' ยานี้ควรใช้สำหรับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางเท่านั้น -ใช้เฉพาะสถานพยาบาล '

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
The Pharmaceutical Company of Hoechst