# บทที่ 1

# บทนำ

**ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา**

ปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip and cleft palate) เป็นความพิการแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยที่สุดของความพิการแต่กำเนิดบริเวณใบหน้าและคอ

สาเหตุที่ทำให้เกิดปากแหว่งเพดานโหว่นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด มีการศึกษามากมายเพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ พันธุกรรม ร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่ของมารดา[1-6], การดื่มสุราของมารดา[1,4,7,8], การขาดกรดโฟลิค[9-12], การได้รับยา Valproic acid[13] หรือ Thalidomide[13], การได้รับวิตามินเอมากกว่าปกติ[14] เป็นต้น

<u>การพัฒนาและก่อกำเนิดของริมฝีปากและเพดานในกรณีที่เป็นปกติและในกรณีที่เป็นปากแหว่งเพดานโหว่</u>[15-16]

ในภาวะปกตินั้น เนื้อเยื่อบริเวณใบหน้าเกือบทั้งหมดจะพัฒนาและก่อกำเนิดมาจากส่วนของตัวอ่อนที่เรียกว่า cranial neural crest ทั้งสิ้น รวมทั้งส่วนของริมฝีปาก (lip หรือ primary palate) และส่วนของเพดาน (palate หรือ secondary palate)

ในกรณีการพัฒนาและก่อกำเนิดของริมฝีปากนั้น จะต้องอาศัยองค์ประกอบ 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนนูนเด่นของจมูกด้านใน (medial nasal prominence), ส่วนนูนเด่นของจมูกด้านนอก (lateral nasal prominence) และ ส่วนนูนเด่นของกระดูกกรามบน (maxillary prominence) ทั้ง 3 ส่วนนี้จะต้องมีการเจริญเติบโต (growth) แล้วมาติดกัน (contact) ในตำแหน่งที่เหมาะสม ขณะเดียวกันจะต้องมีการเชื่อมประสาน (fusion) ของทั้ง 3 ส่วนเข้าหากัน จึงจะก่อเกิดริมฝีปากรวมทั้งบริเวณสันเหงือก (alveolar ridge) และเพดานแข็งส่วนหน้าต่อ incisive foramen ทั้งหมดนี้รวมเรียกว่า lip หรือ primary palate

ขบวนการเจริญเติบโต ติดกัน และ เชื่อมประสานของส่วนนูนเด่นทั้งสาม จะเกิดขึ้นประมาณวันที่ 30 – 37 ของอายุตัวอ่อน ดังนั้นในขณะที่มีการพัฒนาเพื่อที่จะก่อกำเนิดเป็นริมฝีปากนั้น ถ้ามีปัจจัยที่มารบกวนการเจริญเติบโตของส่วนนูนเด่นทั้งสาม หรือมาขัดขวางการติดกันการเชื่อมประสานกัน ก็จะก่อให้เกิดปากแหว่งขึ้น (cleft lip or cleft of primary palate)

สำหรับกรณีการพัฒนาและก่อกำเนิดของเพดานนั้น จะเกิดขึ้นหลังจากการพัฒนาและก่อกำเนิดของริมฝีปาก คือจะเกิดประมาณวันที่ 50 – 60 ของอายุตัวอ่อน ซึ่งจะต้องอาศัยการเจริญเติบโต (growth) การยกตัวขึ้น (elevation) และการเชื่อมประสาน (fusion) ของแผ่นเพดาน (palatal shelves) โดยในขณะที่แผ่นเพดานทั้ง 2 ข้างก่อนที่จะมีการยกตัวขึ้นนั้น จะอยู่ด้านข้างลิ้นในแนวตั้ง แล้วจะค่อยๆ ยกตัวขึ้นในลักษณะของบานพับมาอยู่ในแนวนอน ซึ่งเป็นระยะเวลาเดียวกันกับลิ้นค่อยๆเคลื่อนตัวลงไปตามการเจริญเติบโตของกระดูกกรามล่าง เมื่อแผ่นเพดานยกตัวมาอยู่ในแนวนอนเรียบร้อยแล้วจึงจะเริ่มเกิดการเชื่อมประสานของเพดาน โดยเชื่อมจากด้านหน้าไปสู่ด้านหลัง ซึ่งจะเริ่มต้นจากบริเวณ incisive foramen ไปจรดปลายลิ้นไก่ (uvula)

ดังนั้น หากมีปัจจัยที่มารบกวนการเจริญเติบโตของแผ่นเพดาน หรือมาขัดขวางการยกตัวขึ้นของเพดานจากแนวตั้งไปสู่แนวนอน ก็จะทำให้ลิ้นไม่เคลื่อนตัวลงมา ก่อให้เกิดเพดานโหว่ (cleft palate or cleft of secondary palate) ขึ้น หรืออาจจะมีสาเหตุที่มาขัดขวางการเชื่อมประสานของแผ่นเพดานก็จะก่อให้เกิดเพดานโหว่ขึ้นได้เช่นเดียวกัน

สำหรับปากแหว่งร่วมกับเพดานโหว่ เกิดขึ้นได้จาก เมื่อมีปากแหว่งเกิดขึ้นจากสาเหตุใดก็ตาม จะทำให้ลิ้นมากดที่บริเวณช่องของปากแหว่ง และเกิดการแยกตัวของเพดานทั้ง 2 ข้าง ทำให้ไม่สามารถที่จะเชื่อมประสานกันหลังจากที่มีการยกตัวของแผ่นเพดานแล้ว

ดังนั้น การจัดกลุ่มปากแหว่งเพดานโหว่จึงแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามกลไกการเกิดที่แตกต่างกัน[17] ได้แก่

1. **กลุ่มปากแหว่งที่มีหรือไม่มีเพดานโหว่ร่วมด้วย**
2. **กลุ่มเพดานโหว่เพียงอย่างเดียว**

ระบาดวิทยาของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ได้มีผู้ทำการศึกษาวิจัย พบว่าในกลุ่มปากแหว่งที่มีหรือไม่มีเพดานโหว่ร่วมด้วยนั้น มีอุบัติการณ์การเกิดแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ[18,19] เศรษฐานะ[20] และถิ่นกำเนิด (geographic origin)[21] โดยคนเอเชียมีอุบัติการณ์การเกิดสูงที่สุด คนผิวขาวมีอุบัติการณ์รองลงมา ส่วนคนผิวดำมีอุบัติการณ์ต่ำสุด โดยประมาณเป็นค่าสถิติ[13, 22] ดังนี้

| | | |
|---|---|---|
| คนเอเชีย | 1 : 470 – 850 | livebirths |
| คนผิวขาว | 1 : 775 – 1,000 | livebirths |
| คนผิวดำ | 1 : 1,370 – 5,000 | livebirths |

เพศชายพบมากกว่าเพศหญิงประมาณ 2 เท่า
ปากแหว่งข้างเดียวพบมากกว่าสองข้าง และ พบข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา
มีความผิดปกติแต่กำเนิดอื่นๆร่วมด้วย 2–13%

ส่วนอุบัติการณ์การเกิดเพดานโหว่เพียงอย่างเดียวนั้น ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ โดยพบประมาณ 1 : 2,000 – 2,500 livebirths[16, 22] เป็นเพศชายน้อยกว่าเพศหญิงเล็กน้อย และพบความผิดปกติแต่กำเนิดอื่นๆร่วมด้วยถึง 13 - 50%

เนื่องจากพันธุกรรมเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่[16] การศึกษาแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้ทราบถึงแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรค รวมทั้ง อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำ (recurrence risk) ในบุตรคนต่อๆไปและในหมู่ญาติพี่น้อง ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นหัวใจสำคัญของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

สำหรับปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ (syndromic cleft lip and cleft palate)นั้น แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะขึ้นกับกลุ่มอาการนั้นๆ โดยอาจถ่ายทอดแบบ autosomal dominant, autosomal recessive หรือ X-linked ก็ได้ อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติแต่ละคน จะขึ้นอยู่กับแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้นๆ

ส่วนปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ (non-syndromic cleft lip and cleft palate) ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ประมาณ 70%[27] นั้น แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ multifactorial[21-26] โดยมียีนหลายยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค (polygenic mode of inheritance)[28] ดังนั้นการหาอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติลำดับต่างๆจึงไม่สามารถคำนวณในลักษณะเดียวกับโรคที่มีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Mendelian ได้

พงศาวลีของโรคที่มีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ multifactorial จะมีลักษณะสำคัญบางอย่างที่เด่นชัด[26] ได้แก่

- อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติของผู้ป่วย (proband) จะสูงกว่าอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคในประชากรทั่วไป คือ มีลักษณะของ familial aggregation
- อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติลำดับที่ใกล้ชิดกว่า จะสูงกว่าญาติลำดับที่ห่างออกไป
- อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำจะยิ่งสูงขึ้น หากมีจำนวนญาติที่เป็นโรคมากขึ้น

- อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำจะขึ้นกับเพศของ proband โดยถ้า proband เป็นเพศที่ปกติพบน้อยกว่า (less-often affected sex) จะมีอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติมากกว่า proband ที่เป็นเพศที่ปกติพบมากกว่า (more-often affected sex)
- อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำจะขึ้นกับความรุนแรงของโรคใน proband โดยถ้า probandที่มีความรุนแรงของโรคมากกว่า จะมีอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติมากกว่า

จากการวิเคราะห์พงศาวลีในโรคปากแหว่งเพดานโหว่ จะได้ค่าที่สำคัญ 2 ค่า ได้แก่

1) recurrence risk (อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติลำดับต่างๆ , RR)[26] คำนวณจากจำนวนญาติในลำดับใดลำดับหนึ่งที่เป็นโรค เทียบกับ จำนวนญาติในลำดับนั้นทั้งหมด

$$RR_n \ (\%) = \frac{\text{Number of affected relatives in level n}}{\text{Number of total relatives in level n}} \times 100$$

2) recurrence risk ratio ($\lambda$)[29] คือ สัดส่วนของ อัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำในญาติลำดับต่างๆ เทียบกับ อัตราเสี่ยงของการเกิดโรคในประชากรทั่วไป

$$\lambda_n = \frac{RR_n \ (\%)}{\text{Risk in general population (\%)}}$$

มีการศึกษาเกี่ยวกับแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ รวมทั้ง การหาค่า RR และ $\lambda$ ในญาติลำดับต่างๆ ตั้งแต่ปี ค.ศ.1942 และต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน โดยส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในสหรัฐอเมริกา และประเทศในแถบยุโรป เช่น เดนมาร์ก อังกฤษ ฝรั่งเศส ส่วนประเทศในแถบเอเชียมีค่อนข้างน้อย

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาวิเคราะห์พงศาวลีของโรคปากแหว่งเพดานโหว่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**วัตถุประสงค์ของการวิจัย**

<u>วัตถุประสงค์หลัก</u>

เพื่อศึกษาแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการในประเทศไทย

<u>วัตถุประสงค์รอง</u>

1.เพื่อหาอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำใน first และ second degree relatives

2.เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ ในแง่ อายุมารดา และ ระยะห่างระหว่างอายุผู้ป่วยกับพี่คนก่อนหน้า

**ขอบเขตของการวิจัย**

ผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่

↓

exclude ผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ รวมทั้งผู้ป่วย median cleft

↓ ↓

ผู้ป่วยปากแหว่งที่มีหรือไม่มีเพดานโหว่ ผู้ป่วยเพดานโหว่เพียงอย่างเดียว

↓ ↓

จำนวน (คน) จำนวน (คน)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ข้อตกลงเบื้องต้น**

ไม่มี

**ข้อจำกัดของการวิจัย**

ข้อมูลบางส่วนอาจไม่ถูกต้องและไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เช่น ข้อมูลในส่วนของอายุ,ชนิดและลักษณะของปากแหว่งเพดานโหว่ โดยเฉพาะในญาติลำดับสูงขึ้นไป หรือญาติที่ไม่ได้อยู่ร่วมกับผู้ที่ให้ข้อมูล ซึ่งผู้วิจัยไม่สามารถจะตรวจสอบความถูกต้องได้หากไม่ได้พบเห็นญาติเอง

**คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย**

**ปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ** (non-syndromic cleft lip and palate)

คือ ปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่พบความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้

1.เลี้ยงไม่โต (growth failure)

2.พัฒนาการช้า

3.มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่มอาการที่มีรูปร่างผิดปกติ (dysmorphic syndrome) หรือมีความพิการแต่กำเนิดอันเกิดจาก malformation ซึ่งมีผลกระทบต่อการดำรงชีวิต (major anomalies from malformation)

complete cleft lip

คือ ช่องรอยโหว่ของริมฝีปากที่ต่อเนื่องระหว่าง incisive foramen กับ ฐานจมูก

incomplete cleft lip

คือ ช่องรอยโหว่ของริมฝีปากที่ไม่ต่อเนื่องระหว่าง incisive foramen กับ ฐานจมูก

bilateral cleft lip

คือ ช่องรอยโหว่ของริมฝีปากที่เกิดขึ้นทั้งด้านซ้ายและด้านขวา

unilateral cleft lip

คือ ช่องรอยโหว่ของริมฝีปากที่เกิดขึ้นเพียงด้านใดด้านหนึ่ง

complete cleft palate

คือ ช่องรอยโหว่ของเพดานที่ต่อเนื่องระหว่าง uvula กับ incisive foramen

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

incomplete cleft palate

คือ ช่องรอยโหว่ของเพดานที่ไม่ต่อเนื่องระหว่าง uvula กับ incisive foramen

bilateral cleft palate

คือ ช่องรอยโหว่ของเพดานที่สามารถมองเห็นกระดูก vomer ได้ทั้ง 2 ข้าง

unilateral cleft palate

คือ ช่องรอยโหว่ของเพดานที่สามารถมองเห็นกระดูก vomer ได้เพียงข้างเดียว

first degree relatives

คือ ญาติที่มีสัดส่วนของยีนร่วมกับผู้ป่วย 50% ได้แก่ พี่น้องร่วมบิดามารดาเดียวกัน บิดามารดา และบุตรของผู้ป่วย

second degree relatives

คือ ญาติที่มีสัดส่วนของยีนร่วมกับผู้ป่วย 25% ได้แก่ ปู่ ย่า ตา ยาย ลุง ป้า น้า อา หลาน พี่น้องร่วมบิดาแต่ต่างมารดา หรือพี่น้องร่วมมารดาแต่ต่างบิดา

**ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

1.ทำให้ทราบว่า ปากแหว่งเพดานโหว่ในประเทศไทยมีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบใด

2.ทำให้ทราบถึงอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำใน first และ second degree relatives ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นหัวใจสำคัญของการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

3.ทำให้ทราบว่าอายุมารดาและระยะห่างระหว่างการมีบุตร มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่หรือไม่

4.เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการหายีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปากแหว่งเพดานโหว่ต่อไป

**วิธีดำเนินการวิจัย**

เก็บข้อมูลพงศาวลีของผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ที่ไม่เกิดร่วมกับกลุ่มอาการ จาก 6 จังหวัด ได้แก่ จังหวัด แม่ฮ่องสอน น่าน อุทัยธานี นครราชสีมา สระแก้ว และ จังหวัดตรัง โดยใช้แบบสอบถาม โดยแบ่งเป็นกลุ่มปากแหว่งที่มีหรือไม่มีเพดานโหว่ และกลุ่มเพดานโหว่เพียงอย่างเดียว วิเคราะห์หาอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำใน first และ second degree relatives สัดส่วนของอัตราเสี่ยงของการเกิดซ้ำเทียบกับอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคในประชากร เปรียบเทียบอายุมารดาของผู้ป่วยกับอายุมารดาของประเทศไทย และเปรียบเทียบระยะห่างระหว่างอายุผู้ป่วยกับพี่คนก่อนหน้ากับระยะห่างระหว่างอายุพี่น้องของผู้ป่วยที่เป็นปกติกับพี่คนก่อนหน้า

**ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย**

| เดือน | มีค 45 | เมย 45 | พค 45 | มิย 45 | กค 45 | สค 45 | กย 45 | ตค 45 | พย 45 | ธค 45 | มค 46 | กพ 46 | มีค 46 | เมย 46 | พค 46 | มิย 46 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.พบอาจารย์ที่ปรึกษา | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2.เขียนและนำเสนอ proposal | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3.เขียน full proposal | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.เสนอกรรมการบัณฑิตของภาควิชา | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.เสนอบัณฑิตศึกษาของคณะและมหาวิทยาลัย | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6.เก็บข้อมูล | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7.วิเคราะห์ข้อมูล | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8.เขียนรายงาน | | | | | | | | | | | | | | | | |

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย