

## การสืบค้นอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ และความพิการแต่กำเนิดชนิดอื่นที่เกี่ยวข้อง

Keith Godfrey<sup>1</sup>, บวรศิลป์ ชวนชื่น<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultant of Master of Science Programme in Orthodontics, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Thailand

<sup>2</sup> สาขาวิชาศัลยศาสตร์ตกแต่ง ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Investigating the Occurrences of Cleft Lip, Cleft Palate and Other Related Birth Defects

Keith Godfrey<sup>1</sup>, Bowornsilp Chowchuen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultant of Master of Science Programme in Orthodontics, Faculty of Dentistry, Khon Kaen University, Thailand

<sup>2</sup> Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

### Abstract

Some epidemiological comparisons of congenital oral clefts, particularly relating to the Asian region, are recorded. There is need to extend such studies to case control and cohort studies in order to be able to better determine etiological factors. Studies of different populations have shown variability of genetic constitutions and variability of outcomes of their interactions with suspected teratogens. Examples of risks of occurrence in the development of oral clefts and other birth defects through interactions of gene and environmental factors are noted. Experiences in a few industrialized countries, so far, indicates that obtaining information about the nature of such interactions in population groups requires the establishment of central birth registries, including surveillance of human abortuses, linked with environmental monitoring.

### บทคัดย่อ

จากรายงานที่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบทางระบาดวิทยาของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่และความพิการแต่กำเนิดชนิดอื่นที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับประเทศทางแถบเอเชีย ทำให้พบว่ามีความจำเป็นที่ควรจะมีการขยายการศึกษาออกเป็นแบบ case control และ cohort เพื่อให้สามารถทำการศึกษาถึงสาเหตุของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ แต่กำเนิดได้ดียิ่งขึ้น ในขณะที่การศึกษาในประชากรต่างเชื้อชาติ ได้พบปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง และมีการรายงานถึงผลกระทบที่เกิดจากปัจจัยเหล่านี้ ซึ่งเป็นทั้ง

ปัจจัยทางพันธุกรรม และปฏิกิริยาที่เกิดร่วมกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมหรือปัจจัยเทอราโตเจน (Teratogen) และจากประสบการณ์ที่ได้ทำการศึกษาในประเทศอุตสาหกรรมที่พัฒนาแล้วบางประเทศ พบว่า ในการศึกษาเพื่อที่จะได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ซึ่งถึงการเกิดปฏิกิริยาจากปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา จำเป็นต้องมีการสร้างระบบการเก็บข้อมูลแบบเป็นศูนย์กลาง ซึ่งประกอบด้วย ทะเบียนการคลอดบุตรรวมถึงการแท้ง และมีการทำการศึกษาวิจัยเพื่อติดตามและสืบค้นหาปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่เกี่ยวข้องที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะนี้

### บทนำ

ผลจากการศึกษาทางระบาดวิทยา (epidemiology) และประชากรศาสตร์ (demography) รวมถึงผลที่ได้จากการศึกษาและสืบค้นสาเหตุของการเกิดโรคหรือภาวะเหล่านี้ จะทำให้ได้ภาพรวมของประชากรที่เกิดภาวะความพิการ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการให้บริการทางการแพทย์เพื่อการฟื้นฟูสภาพของผู้ป่วยและการป้องกันการเกิดภาวะเหล่านี้ ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทีมสหสาขาวิชาของโครงการจัดตั้งศูนย์ผู้ป่วยปากแหว่ง เพดานโหว่และความพิการแต่กำเนิดของศีรษะและใบหน้า มหาวิทยาลัยขอนแก่น (Center of Cleft Lip-Palate and Cranio-facial Deformities, Khon Kaen University) ได้มองเห็นความสำคัญของปัญหาเหล่านี้ และได้ร่วมกันวางแผนที่จะทำการ

โครงการและการวิจัยเพื่อดำเนินการศึกษาทางระบาดวิทยาของการเกิดอุบัติการณ์นี้และปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย'

จากการศึกษาทางด้านอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมากของอุบัติการณ์ที่ได้จากการศึกษาจากแหล่งต่างๆ กัน ซึ่งอาจจะเป็นผลจากความแตกต่างจากสภาพทางภูมิศาสตร์และเชื้อชาติของประชากรนั้นๆ

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างของความแตกต่างของอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ในแต่ละเชื้อชาติ ซึ่งอาจจะเป็นความแตกต่างที่เกิดขึ้นจริง หรือเป็นการแสดงให้เห็นถึงปัญหาหรืออุปสรรคของการศึกษาและการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อการได้มาซึ่งข้อมูลที่ถูกต้อง'

การที่จะได้มาซึ่งความถูกต้องของข้อมูลทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากร ควรจะต้องทำการแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้<sup>34</sup> ได้แก่

- ต้องทราบธรรมชาติของการเกิดความพิการ เช่น การตรวจไม่พบความพิการที่มีขนาดเล็กน้อย ในเด็กแรกเกิด แต่อาจพบในระยะหลังได้ เช่น ความพิการชนิดการแหว่งของ soft palate, uvula และ submucous clefting เป็นต้น

- การรวบรวม จัดทำระบบการรายงานการเกิดอุบัติการณ์ และความเป็นไปได้ของการยืนยันการวินิจฉัย (ascertainment) การเกิดภาวะนี้

- ความถูกต้องทางภูมิศาสตร์ (geographic) ของพื้นที่ที่เกิดการคลอดกับระบบการรายงานอุบัติการณ์ โดยเฉพาะการศึกษาในประชากรที่มีขนาดใหญ่ และมีการกระจายตัวของประชากรมาก

- การที่ไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างการเกิดภาวะนี้ในเด็กที่รอดชีวิตกับเด็กที่เสียชีวิตขณะคลอด การเสียชีวิตภายในเดือนแรกหลังคลอด การแท้งบุตรทั้งโดยธรรมชาติและโดยความตั้งใจ รวมถึงการแยกระหว่างการแหว่งแบบไม่เป็นกลุ่มโรค (non-syndrome) และแบบเป็นกลุ่มโรค (syndrome) เป็นต้น ซึ่งชนิดของภาวะความพิการที่กล่าวมาข้างต้นทั้งหมดนี้ มีสาเหตุของการเกิดที่แตกต่างกัน

- การบ่งชี้ถึงความชุกทางภูมิศาสตร์ในด้านอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้กับความสัมพันธ์กับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่เกี่ยวข้อง

นอกจากนั้น ปัญหาในด้านของความน่าเชื่อถือ (validity) ของข้อมูลทางสถิติ ก็สามารถทำให้ลดความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่รวบรวมได้เช่นเดียวกัน ตัวอย่างเช่น

- การเกิดความลำเอียง (bias) เช่น เป็นการศึกษาจาก

กลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก แต่นำมาใช้เป็นการอ้างอิงการเกิดอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ในประชากรที่มีขนาดใหญ่

- ไม่มีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลที่ได้ เมื่อข้อมูลได้มาจากหลายแห่ง

- มีความแตกต่างในคำจำกัดความและข้อกำหนดในการวินิจฉัย รวมถึงความถูกต้องของการวินิจฉัยและการบันทึกข้อมูล

จากการที่ได้พิจารณาถึงปัญหาต่างๆ เหล่านี้ และนำวิเคราะห์การศึกษาในประเทศไทย (ตารางที่ 1) ได้พบความแตกต่างที่เห็นได้ชัดเจนระหว่างรายงานของผลการศึกษาจาก 2 แหล่งที่น่าสนใจ ได้แก่ รายงานแรกของชุตินา เรื่องสิทธิ์<sup>35</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ได้ถูกตั้งคำถามถึงความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา เนื่องจากการศึกษาจากบันทึกข้อมูลของเด็กแรกเกิดจาก 3 โรงพยาบาลใหญ่ในตัวเมือง จังหวัดขอนแก่น และเป็นการศึกษาในระยะเวลาเพียง 6 เดือนเท่านั้น อย่างไรก็ตาม รายงานนี้ได้บ่งชี้ถึงโอกาสที่จะพบอุบัติการณ์ที่สูงของการเกิดภาวะนี้ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากรายงานของอภิรักษ์ ช่างสวนิช<sup>36</sup> ซึ่งเสนอว่า การพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะนี้ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ น่าจะสูงกว่า จากที่ได้มีการรายงาน โดยเหตุผลที่พบจากรายงานการศึกษานี้ว่า “มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจากการศึกษานี้มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นประชากรที่มีพื้นฐานสภาวะทางเศรษฐกิจและสังคมที่ยากจน” เมื่อใช้ข้อมูลจากการศึกษาของชุตินา เรื่องสิทธิ์ ในการคำนวณอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ในเด็กแรกเกิดต่อปีของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ในปี พ.ศ. 2536 พบเด็กแรกเกิด 308,991 ราย<sup>37</sup>) จะทำให้ได้อุบัติการณ์การเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ในเด็กแรกเกิดของภาคตะวันออกเฉียงเหนือประมาณ 770 รายต่อปี

การเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ อาจแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ความพิการแบบแยก (isolated หรือ non-syndromic defects) หรือ ความพิการแบบกลุ่มโรค (syndromic defects) ซึ่งเป็นความพิการที่พบร่วมกับกลุ่มความพิการอย่างอื่น ๆ ซึ่งทั้ง 2 ชนิดนี้ มีพื้นฐานของสาเหตุการเกิดที่แตกต่างกัน และในบางครั้งการรายงานทางระบาดวิทยาจะไม่สามารถแยกการเกิดภาวะที่เป็นชนิดความพิการแบบแยก หรือความพิการแบบกลุ่มโรคได้ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาเพื่อสืบค้นของสาเหตุของการเกิดภาวะนี้ ควรจะทำการพิจารณาการสืบค้นของการเกิดภาวะนี้ทั้ง 2 ชนิด และการสืบค้นนี้ ควรจะรวมถึงการติดตามผู้ป่วย การลงทะเบียนผู้ป่วย การแท้งบุตรและบุตรที่ตายจากการแท้งด้วย<sup>8</sup>

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ ระหว่างประชากรแถบเอเชียกับประชากรที่อื่นๆ

Ethnicity and Location	Period	Source of Ascertainment	Total Births Surveyed	*Recorded Categories of Total Births	Cleft per 1,000 Births
Japanese - Whole country*	1957-61	Hospitals	334,529	L, S, A	0.85
Japanese - Whole country*	1957 - 61	Hospitals	280,828	L, S, A	1.65
Japanese - Hawaii*	1948 - 66	Multiple sources	67,068	L	2.65
Chinese - Taiwan*	1955 - 62	Hospital	14,834	L, S	1.92
Chinese - Taiwan*	1965 - 68	Hospital	25,517	L, S	1.45
Chinese - Hong Kong*	-	Hospital	9,876	L, S	1.62
Chinese - Singapore*	-	Hospital	39,665	L, S	1.74
Chinese - Singapore*	1985 - 94	Hospital	474,542	L	2.07
Chinese - China	1986 - 87	Hospital	1,234,284	L	1.60
<i>(Xiao, et al. Plast Reconstr Surg 1990;86:1248)</i>					
African Black- Nigeria	1976 - 80	Hospital	21,642	L	0.37
<i>(Iregbulm. Cleft Pal J 1982; 19:201-5)</i>					
African Black - Nigeria	1977 - 79	Hospital	56,637	L	0.46
<i>(Ogle. Cleft Pla Craniof J 1993; 30:250-1)</i>					
Filippino - mixed Asian	1989 - 96	Hospital	43,969	L	1.94
<i>(Murray, et al. Cleft Pal Craniof J 1997;34:7-10)</i>					
Thai - mixed Asian <sup>5</sup>	1993	Hospital	6,016	L	2.49
Thai - mixed Asian <sup>6</sup>	1990 - 96	Hospital	30,326	L	1.62
Caucasian - Denmark	1976 - 1981	Multiple Sources	358,730	L	1.89
<i>(Jensen, et al. Cleft Pal J 1988;25:258-69)</i>					

\* Vanderas. Cleft Pal J 1987;24:216-25.

\* Categories of total births: L = Live births; S = Still births; A = Aborted fetuses.

### การขยายขอบเขตของการศึกษาทางระบาดวิทยา

การศึกษาทางระบาดวิทยาของการเกิดอุบัติการณ์ และความชุกของการเกิดโรคและความพิการต่าง ๆ จะมีความซับซ้อนในการประเมินความต้องการทางด้านทรัพยากรเพื่อใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย แต่ในการศึกษาเพื่อการสืบค้นหา สาเหตุของการเกิดภาวะนี้ จะต้องมามีวิธีการที่เพิ่มขึ้นอีกบางประการ ได้แก่<sup>4</sup>

- การศึกษาทาง ecology เป็นการศึกษา โดยการสืบค้นหา ปัจจัยเสี่ยงเฉพาะของอุบัติการณ์ที่เกิดภาวะนี้ ในระหว่างประชากรต่างเชื้อชาติ
- การศึกษาทาง cross-section เป็นการศึกษาโดยการมองหาปัจจัยเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในช่วงระยะ

เวลาเฉพาะและที่จำกัด การศึกษาชนิดนี้จะไม่สามารถแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำการศึกษากับความพิการที่ตรวจพบได้ แต่จะสามารถเป็นต้นแบบสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป เพื่อหาสืบค้นหาสาเหตุโดยการทำการวิจัยต่อไปโดยใช้วิธีการศึกษาแบบ case-control หรือ cohort ได้

- การศึกษาแบบ case-control (CCS) เป็นการศึกษา โดยการใช้การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีความพิการกับเด็กปกติซึ่งโดยการจับคู่กันเพื่อทำการเปรียบเทียบ และเป็นการศึกษาในประชากรกลุ่มเดียวกัน การสืบค้นหา ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ทำให้เกิดความพิการเหล่านี้ จะได้จากการสร้างแบบสอบถามเพื่อถามคำถามแบบการศึกษาย้อน

หลัง (retrospective questioning) ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิดความลำเอียงจากความจำ (recall bias) ได้ แต่ข้อดีของการศึกษาแบบ CCS นี้ คือ ใช้ระยะเวลาในการศึกษาน้อย และสามารถตรวจสอบปัจจัยเสี่ยงทั้งที่พบได้บ่อยและไม่บ่อย โดยการเริ่มต้นที่ต่ำกว่า

- การศึกษาแบบ cohort (CS) เป็นการศึกษาที่ใช้เวลาในการติดตามเป็นระยะเวลานาน (longitudinal studies) และต้องมีประชากรที่ทำการศึกษาดังแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป ที่มีความแตกต่างในด้านของคุณสมบัติของปัจจัยเสี่ยงที่ต้องการศึกษาทำการติดตามประชากรนั้น และนำผลลัพธ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายของประชากรแต่ละกลุ่มมาทำการเปรียบเทียบกัน ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาจากวิธีการนี้ จะทำให้ได้พื้นฐานของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความพิการต่าง ๆ ได้ทั้งในช่วงระยะเวลาก่อนการเกิดโรค จนถึงระยะเวลาที่มีการเกิดโรคขึ้น การศึกษาแบบนี้เหมาะกับการศึกษาในโรคหรือภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีข้อเสีย คือ ต้องใช้ต้นทุนด้านทรัพยากรสูง ใช้เวลาการศึกษานานมาก และมีข้อจำกัดในการศึกษาปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่ให้ความสนใจ ควรจะมีปริมาณไม่มาก

- อาจจะมีการศึกษาาร่วมกันของทั้งแบบ case control และ cohort

นอกจากนั้น ยังมีคำถามและความยากลำบากอื่น ๆ ที่อาจจะตามมา เช่น การศึกษาเพิ่มเติมซึ่งเกี่ยวข้องกับการศึกษาทางระบาดวิทยา มีปัญหาที่สำคัญ 3 ประการ ที่ต้องคำนึง ได้แก่<sup>4</sup>

1. ความพิการเหล่านั้น พบมากจนผิดปกติในครอบครัวเหล่านั้นหรือไม่?

2. ความพิการที่พบมากผิดปกติในครอบครัวเหล่านั้น มีความสัมพันธ์กันกับการสัมผัสร่วมกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อม เช่น ขนบธรรมเนียม หรือมีความเกี่ยวข้องหรือมีความสัมพันธ์ทางชีวภาพกับปัจจัยเสี่ยงที่ตรวจพบหรือไม่?

3. การชักประวัติย้อนหลังให้ประโยชน์ได้มากน้อยเพียงใด เช่น การซักถามถึงประวัติของช่วงแรกก่อนการตั้งครรภ์ (preconceptional history) เพื่อการสืบหาการสัมผัสต่อสิ่งที่เป็นปัจจัยเสี่ยงหรือให้ผลกระทบทางพันธุกรรม รวมถึงการชักประวัติเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่เกิดในของช่วงแรกและระยะหลังของการตั้งครรภ์ (peri and postconceptional teratogens) ด้วย การศึกษาของ Feldman และคณะ<sup>5</sup> ได้ทำการทดสอบความสามารถในการจำของมารดาต่อการใช้ยาต่างๆ ระหว่างการตั้งครรภ์ และพบว่าร้อยละ 67 ของมารดาสามารถบอกถึงชนิดของยาที่ใช้ได้ ขณะที่ร้อยละ 37 สามารถบอกถึงช่วงระยะเวลาที่ใช้ยาได้ และร้อยละ 24 สามารถบอกถึงขนาดของยาที่ใช้ได้ซึ่งผลการศึกษานี้บ่งบอกให้เห็นถึง

ประสิทธิผลที่ลดลงที่ได้จากการชักประวัติย้อนหลัง และเช่นเดียวกันก็มีความเป็นไปได้ที่ปัจจัยที่มีผลกระทบหลังการตั้งครรภ์ (postconceptional effects) จะมีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่ปัจจัยทางพันธุกรรม (non-heritable factors) ซึ่งเกิดจากการสัมผัสกับปัจจัยนั้นตั้งแต่ในช่วงระยะก่อนการตั้งครรภ์ (preconceptional exposure) ของมารดา

### การพัฒนาการของตัวอ่อนของคน (Embryonic Development)

เมื่อตัวอ่อนที่ได้จากไข่ที่ได้รับการผสมแล้วจะมีการเจริญเข้าสู่กระบวนการของการแบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง และทำการส่งสัญญาณจากโปรตีนที่อยู่ในเซลล์ต่าง ๆ ซึ่งจะขึ้นกับตำแหน่งของเซลล์นั้นๆ โดยในระยะแรกของการเกิดตัวอ่อนจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ข้างเคียง ทำให้เกิดเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ กัน นอกจากนั้น ยังมียีนส์ที่สร้างโปรตีนซึ่งมีชื่อเรียกว่า regulatory genes และโปรตีนเหล่านั้นมีชื่อเรียกว่า transcription factors ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้จะทำให้มีการ “เปิด” หรือ “ปิด” การทำงานของ receptor cells ซึ่งได้รับการสร้างโปรแกรมให้สามารถรับได้เฉพาะปัจจัยที่เป็น transcription factor เฉพาะเท่านั้น<sup>10</sup>

ในขณะที่มีการเจริญเติบโตของตัวอ่อนได้มีการดำเนินการอย่างต่อเนื่องอยู่ นี้ จะมีการกระตุ้นร่วมกันในช่วงระยะเวลาเดียวกันเพื่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์เกิดขึ้น ซึ่งการกระตุ้นนี้จะไม่ได้เกิดกับเซลล์ทั้งหมด แต่ในขณะนั้น บางเซลล์จะถูกห้ามการกระตุ้น (inactivated) ตาย (apoptosis) และถูกทำลายโดยเซลล์ชนิด scavenger cells ในที่สุด หลังจากได้ทำงานของมันเสร็จสิ้นแล้ว

การนำสิ่งที่ค้นพบ จากการศึกษาโดยการทดลองในสัตว์เพื่อนำมาใช้ในการอธิบายกับมนุษย์จะขึ้นอยู่กับความเหมือนกันในการเจริญเติบโตและการวิวัฒนาการ (claimed homologies) ของรูปร่าง ตัวอย่างเช่น ได้มีการตั้งคำถามของการนำผลที่ได้จากการใช้การศึกษาจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมาใช้ อย่างไรก็ตามก็ยังมีเหตุผลที่ยืนยันได้ว่า มีการใช้ร่วมกันของ homologies ในกระบวนการเจริญเติบโตของกระบวนการควบคุมเซลล์ แม้กระทั่งการศึกษาในต่าง species ที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน เช่น the Drosophila (fruit fly) นก หนู หรือในมนุษย์ เป็นต้น ซึ่งสิ่งเหล่านี้อธิบายได้จากการเกิดสภาวะ homeosis โดยการบ่งชี้จาก homeotic genes ซึ่งเป็นยีนส์ควบคุม ที่ทำหน้าที่ในการขึ้นำกระบวนการของการเจริญเติบโตซึ่งยังคงอยู่จากการวิวัฒนาการในอดีต ซึ่งมีชื่อเรียกว่า homeobox และกลุ่มครอบครัวของยีนส์ที่ประกอบด้วย homeobox เหล่านี้ ซึ่งมีขนาดใหญ่ที่สุด และรู้จักกันดีที่สุด คือ the Hox genes ซึ่งมี 38 และมีโครงสร้างเป็น clusters 4 อัน

อยู่บนโครโมโซมที่ต่างกันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมทั้งหมด รวมทั้งในมนุษย์ด้วย Hox genes นี้ได้ถูกตรวจพบในอวัยวะส่วนที่เรียกว่า the rhombomeres ซึ่งเป็นโครงสร้างส่วนหนึ่งของสมองส่วน hindbrain และมีกระบวนการควบคุมที่มีผลต่อการแสดงออกทางด้านรูปร่างในการเจริญเติบโตของส่วน branchial arches<sup>10-12</sup>

ครอบครัวของ the Pax gene นี้ เป็นกลุ่มหนึ่งของยีนส์ควบคุมซึ่งทำหน้าที่ในการแสดงการทำงานด้าน homology ร่วมด้วย แต่จะไม่มีส่วนร่วมในกระบวนการของการเกิดความผิดปกติในรูปร่าง (dysmorphogenesis) และการเกิดเนื้องอก (neoplasia)<sup>12</sup> ตัวอย่าง ได้แก่ การพบ homology ได้ระหว่างหนูที่เป็น microphthalmic homologue ของ Aniridia/Pax6 กับ the eyeless (ey) gene ของ Drosophila ซึ่งยีนส์ต่าง ๆ เหล่านี้ได้ถูกทดลองให้มีการส่งผ่านระหว่าง species ต่าง ๆ เพื่อการสร้างอวัยวะที่มีส่วนคล้ายตาและการเกิดความพิการต่าง ๆ

### การเกิดความพิการแต่กำเนิด (Development of congenital Defects)

ปัญหาที่เกิดขึ้นในการเจริญเติบโตของอวัยวะส่วน cephalic neural crest ได้มีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดความพิการแต่กำเนิดของศีรษะและใบหน้าหลายอย่าง การเคลื่อนตัวของ neural crest cells จะขึ้นกับการกระตุ้นจากปัจจัย transcription ซึ่งการรบกวนการเจริญเติบโตอาจจะเป็นผลสืบเนื่องจากทั้งปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่ทำให้เกิดการต่อเนื่องของการทำงานตามปกติต่าง ๆ ของเซลล์ และการขาดการต่อเนื่องนี้อาจเกิดขึ้นได้ในหลายระยะของการเจริญเติบโตของตัวอ่อน ซึ่งได้แก่<sup>13</sup>

- การกระตุ้นที่ผิดปกติในระยะของการเปิด neural plate
- ความผิดปกติของแบบของ axial/morphogenetic specification ในขณะที่กำลังแยกออกจาก the neural primordium
- การแบ่งตัวของเซลล์ที่ไม่เพียงพอ
- ความบกพร่องของการเคลื่อนไหว การเกาะตัว และในส่วนของ extra-cellular matrix ของเซลล์
- การตายของเซลล์ที่มีมากกว่าการตายตามปกติของตัวอ่อน (apoptosis) อย่างมีนัยสำคัญ
- ความล้มเหลวของกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiation) ของเซลล์ที่เกิดจากการขาดโมเลกุลที่เป็น signalling ตามปกติ
- การเกิดความบกพร่องหรือการรบกวนต่อเนื่องเยื่อซึ่งทำหน้าที่ในการสนับสนุนกิจกรรมต่อเนื่องของ crest-derived cells เช่น การเกิดวิกฤติของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงอย่างรุนแรง

และมีผลให้เกิดภาวะการขาดเลือด (ischemia) ตามมา

ชนิดของความพิการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น จะขึ้นกับระยะของการเจริญเติบโตของตัวอ่อนซึ่งเป็นช่วงเวลาที่จะแสดงการเกิด gene expression ที่ได้รับผลกระทบจากการสัมผัสกับปัจจัยสภาวะแวดล้อมนั้น คำว่า ระยะวิกฤติ หรือระยะ critical มีความหมายถึง ระยะที่มีโอกาสสูงและมีความเสี่ยงต่อการที่ระบบอวัยวะเฉพาะต่าง ๆ จะถูกกระตุ้นให้เกิดความพิการหรือความเจริญที่ผิดปกติได้<sup>13</sup> ซึ่งระยะวิกฤติของการเกิดความพิการส่วนใหญ่นี้ มักจะเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการ embryogenesis เช่น ระยะก่อนสัปดาห์ที่ 9 หลังจากการผสมพันธุ์ ในขณะที่ความพิการแต่กำเนิดบางอย่าง เช่น ภาวะการแห้วข้างเดียว หรือ 2 ข้างของเพดานปฐมภูมิ (primary palate) ซึ่งได้แก่ การแห้วของริมฝีปาก เหงือก และรูเปิดของจมูกส่วนหน้า รวมถึง ภาวะการแห้วของเพดานทุติยภูมิ (secondary palate) จะมีระยะวิกฤติที่มากกว่า 1 ระยะ สาเหตุที่เป็นเช่นนี้ เนื่องจาก การมีเหตุการณ์หลายเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในระยะของ embryogenesis ซึ่งสามารถเกิดการรบกวนที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน และมีผลทำให้เกิดผลลัพธ์ร่วมที่เป็นแบบเดียวกัน หรือเป็นความบกพร่องแบบ phenotypic defect นอกจากนั้นการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ อาจเป็นผลกระทบมาจากกระบวนการที่แตกต่างกันมากกว่า 1 กระบวนการ เช่น

- ความล้มเหลวของความต่อเนื่องของการเจริญเติบโต และเชื่อมต่อของ mesenchymal cell เช่น ที่บริเวณของ medial nasal, lateral nasal และ maxillary processes การเกิดระบบการ apoptosis โดยไม่ได้ตั้งใจ ซึ่งมีผลทำให้เกิดการทำลายของการเชื่อมต่อของศูนย์กลางการเจริญเติบโตของเพดานปฐมภูมิระยะเริ่มแรก (primitive primary palate)
- ความล้มเหลวของกระบวนการสร้าง palatal processes ที่ในระยะแรกเกิดขึ้นในแนวตั้ง (vertical) และกำลังเปลี่ยนแปลงเป็นแนวระนาบ (horizontal) ทำให้เกิดภาวะการแห้วของเพดานทุติยภูมิที่มีขนาดกว้าง
- ความล้มเหลวของกระบวนการ apoptosis ตามธรรมชาติ ที่ทำหน้าที่ในการที่จะกำจัด ectodermal cells ซึ่งพบในการเชื่อมต่อของ palatal shelves ในระยะแรก จะนำไปสู่การแห้วของเพดานทุติยภูมิในขนาดความรุนแรงต่าง ๆ กัน<sup>13-14</sup>

### ปฏิกริยาระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมหรือยีนส์กับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมหรือปัจจัยเทอราโตเจน

ความพิการแต่กำเนิดหลาย ๆ อย่าง มีองค์ประกอบที่มีสาเหตุเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย จากการมี mutant gene เกิดขึ้น แต่มักจะต้องมีการเกิดปฏิกริยาระหว่างยีนส์

genotype นี้กับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมด้วยเสมอ ซึ่งช่วยเสริมให้มีโอกาสเกิดความพิการได้มากขึ้น ตัวอย่างที่มาของปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่ได้มีการศึกษาไว้แล้ว ได้แก่

- การใช้ยาในกลุ่ม teratogenic เช่น การใช้วิตามิน A และสาร retinoic acid ที่มีปริมาณมากเกินไป การใช้ vitamin A analogue<sup>15</sup> การใช้ยา thalidomide<sup>16</sup> การใช้ยา warfarin<sup>17</sup> การดื่มเหล้า<sup>18</sup> การสูบบุหรี่<sup>19</sup> การใช้ยา corticosteroid<sup>20</sup> และการใช้ยา dioxins<sup>21</sup> เป็นต้น ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ สามารถทำให้เกิดความพิการโดยวิธีการที่คล้าย ๆ กัน โดยการเป็นปัจจัยทาง transcription<sup>17,22-25</sup> การสร้างกระบวนการกระตุ้นเซลล์ที่ไม่เหมาะสม หรือมีกระบวนการ apoptosis ที่ไม่ต้องการ ตัวอย่างเช่น การพบเซลล์ที่เป็น cell receptors ของสาร retinoic acid ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามิน A ในปริมาณที่ไม่เหมาะสม จะทำให้เกิดภาวะวิกฤติต่อการเจริญเติบโตตามปกติ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งจากภาวะการขาดและการได้รับที่มากกว่าปกติของสาร retinoid นี้ ซึ่งตัวอย่างหนึ่งของการใช้มากเกินไป คือการใช้ในการรักษาสิวในผู้หญิง<sup>26</sup> เป็นต้น อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะได้มีรายงานที่ยืนยัน ผลกระทบทาง teratogenic ของสาร retinoids จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ก็ยังมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับขนาดสูงสุดที่เหมาะสมของการรับประทานวิตามิน A และการใช้สาร retinoids ในการทาที่ผิวหนังเพื่อการรักษาสิว

- ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมอย่างอื่นที่มีความเป็นไปได้ ได้แก่ ภาวะไข้ โดยการมีอุณหภูมิร่างกายที่สูงเพิ่มขึ้นกว่าระดับปกติ 2 ถึง 2.5° ซ.<sup>27</sup> และช่วงระยะเวลาฤดูกาลของการตั้งครรภ์ ซึ่งจะได้รับผลจากปัจจัยทางโภชนาการ และปัจจัยทางสภาวะอากาศด้านอื่น ๆ<sup>28</sup> เป็นต้น

มีหลักการพื้นฐาน 3 อย่างในการศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิด (teratogenesis)<sup>9,14</sup> ได้แก่

- การบ่งชี้ถึงการสัมผัส ต่อสารหรือปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่พบได้ยาก เนื่องจากความพิการแต่กำเนิดก็เป็นภาวะที่พบได้ค่อนข้างยากเช่นเดียวกัน
- การสืบค้นส่วนประกอบทางพันธุกรรมที่อาจจะเป็นสาเหตุ
- การวิเคราะห์ระยะเวลาและขนาดของการสัมผัสกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมนั้น ที่จะทำให้เกิดผลต่อการเจริญเติบโตตามปกติของตัวอ่อน

การพิสูจน์เพื่อหาสาเหตุของความผิดปกติของการเจริญเติบโต (teratogenicity) นี้ อาจจะทำในรูปแบบของการศึกษาแบบสอบถามย้อนหลัง การสืบค้นข้อมูล และการวิจัยแบบวางแผนไปข้างหน้า ซึ่งทั้งหมดนี้ก็เป็นวิธีการที่ยากต่อ

ผู้ที่ จะทำการศึกษา การศึกษาแบบการรายงานผู้ป่วยไม่เป็นที่แนะนำ ยกเว้นว่า ทั้งปัจจัยที่สงสัยและชนิดของความพิการนั้นสามารถพบได้บ่อยจนทำให้เกิดความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลาย ๆ ราย และทำให้สามารถตัดสินและสรุปผลการศึกษาได้โดยที่ไม่ได้เป็นเพียงแค่สิ่งที่พบร่วมกันเท่านั้น ตัวอย่างที่พบ ได้แก่ โรค rubella และการใช้สาร thalidomide<sup>8,14</sup> เป็นต้น

สิ่งที่ส่งเสริมการเกิดความพิการแต่กำเนิดต่อปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมนี้ในแต่ละบุคคลก็ยังคงเป็นที่ถกเถียงกัน แต่ก็มีความจำเป็นที่ต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างปัจจัยที่สามารถตรวจพบจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง กับปัจจัยหรือสิ่งสัมผัสต่าง ๆ ในมนุษย์ และได้มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นว่าการเกิดปฏิกริยาระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมนี้ได้มีผลที่ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดอย่างอื่นด้วย ที่ไม่ใช่แต่เพียงการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ เท่านั้น ดังนั้นการที่ค้นพบปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมอย่างใดอย่างหนึ่งโดยที่ไม่สามารถบ่งชี้ถึงปัจจัยอื่น ๆ จะไม่สามารถให้การคาดการณ์ การตอบสนองทาง embryonic

มีความเป็นไปได้ ที่จะเกิดผลในด้านดีของการสัมผัสกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมบางตัว เช่น ปัจจัยทางสารอาหารบางตัว โดยเฉพาะ สาร folates ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ในการต่อต้าน protein signals ของ allele mutants<sup>29</sup> และยาบางตัว ซึ่งมีประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะนี้<sup>19,26,29-31</sup>

### การประมาณการความเสี่ยงของการเกิดภาวะความพิการแต่กำเนิด (Risk Estimations for Birth Defects)

จากการศึกษา ได้พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนเสมอไประหว่างการเกิดมีปัจจัยทางเทอราโตเจนเฉพาะที่ทราบมาแล้วขึ้นหรือพบได้ในช่วงเวลาหนึ่งของการเจริญเติบโต และผลกระทบที่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตที่ผิดปกติเป็นความพิการแต่กำเนิดที่เฉพาะนั้น แต่มีเหตุผลที่จะสามารถประมาณความเป็นไปได้ (likelihood) และโอกาส (chance หรือ odds) ของการเกิดความพิการนั้นซึ่งเกิดจากการที่ปัจจัยทางเทอราโตเจน หรือ gene mutant นั้น มีผลทำให้เกิดการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ ตาราง ชนิด 2x2 contingency table<sup>4,31</sup> จะแสดงให้เห็นถึงสูตรอย่างง่าย ๆ ของการคำนวณหาโอกาสเสี่ยงของการเกิดภาวะความพิการนั้น โดยที่ในขณะนั้น มีความถี่ของปัจจัยเพียง 4 อย่างในประชากรที่ได้ทำการศึกษาแล้วและสามารถหามาได้เพื่อเป็นสิ่งที่นำมาใช้ในการพิจารณา

## การประมาณประชากร หรือความถี่ของขนาดตัวอย่าง

	การสัมผัสกับ ปัจจัยที่เป็นสาเหตุ	ไม่ได้สัมผัสกับ ปัจจัยที่เป็นสาเหตุ
การเกิดความพิการ	a	b
การไม่เกิดความพิการ	c	d

การสัมผัส (exposure) หรืออัตราส่วน risk-ratio เป็นอัตราส่วนของ relative chance (odds) ของการเกิดภาวะความผิดปกติ ถ้าเกิดการสัมผัสต่อปัจจัยหรือสารนั้น ๆ (a:c) ต่อโอกาสที่จะเกิดภาวะความผิดปกติ ถ้าไม่ได้เกิดการสัมผัสต่อปัจจัยหรือสารนั้น ๆ (b:d) ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างทั้ง 2 อย่าง คือ a:c::b:d, หรือ ad:bc

ขณะที่ค่า anomaly-odds-ratio จะเปรียบเสมือนการแสดงถึงอัตราส่วน a:b::c:d, ซึ่งเท่ากับ ad:bc เช่นเดียวกัน

การหาค่าของ risk-odds ratios จะมีความสลับซับซ้อนยิ่งขึ้น ในกรณีที่เกิดความสงสัยและต้องการศึกษาถึงสาเหตุของความสัมพันธ์หรือการเกิดปฏิกิริยาระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อม

ค่าของ odds ratio ที่มากกว่า 1.0 แสดงถึงความสำคัญของปัจจัยเสี่ยงนั้นอย่างมีนัยสำคัญ ตารางที่ 2 แสดงให้เห็นถึงตัวอย่างหนึ่งของ observed odds ratios ในประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ได้มีจำนวนการศึกษาที่เพิ่มขึ้น ในการคำนวณหาความเสี่ยงของโอกาสที่จะเกิดภาวะนี้โดยสัมพันธ์กับสาเหตุพื้นฐาน แต่ก็ยังไม่ชัดเจน และปัญหาที่สำคัญในการใช้การประมาณความเสี่ยงจากค่าสัดส่วนเหล่านี้ก็คือ การที่ค่าสัดส่วนนี้จะใช้ในการหาความสัมพันธ์ของปฏิกิริยาระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่สงสัย แต่จะไม่สามารถแยกความเกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถบ่งชี้ได้<sup>4</sup> รวมถึงการที่ส่วนประกอบ unique genome อื่น ๆ ในแต่ละเชื้อชาติที่มีความแตกต่างกัน<sup>32</sup>

ได้มีการพบ gene variants ในโครโมโซมหลายตัวที่มีผลต่อการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ รวมถึง mutants สำหรับ transforming growth factor, TGF alpha (chromosome 2p13), retinoic acid receptor, RAR alpha (17q12) และยีนอื่น ๆ ที่อยู่บน chromosome 4 และ 6p23-24<sup>24,33-34</sup> ซึ่งปัจจัยทางเทอราโตเจนที่จะมีส่วนทำให้เกิดภาวะปากแหว่ง ร่วมหรือไม่ร่วมกับเพดานโหว่ และเพดานโหว่อย่างเดี่ยว อาจกระทำโดยวิธีการเดียวกันกับ regulatory proteins ซึ่งถูกสร้างขึ้นโดย gene mutants เหล่านี้ รวมถึง ภาวะการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้สาร retinoic acid และการใช้ยากันชัก (anti-epileptic drugs) เช่นเดียวกัน การสูบบุหรี่จะช่วยเสริม (synergize) กับการเกิด mutation ที่พบไม่บ่อยใน TGF-alpha

gene เพื่อเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเพดานโหว่<sup>32,34</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาอื่น ๆ ในประชากรที่แตกต่างกันพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับดังกล่าวกับ TGF polymorphism ไม่ว่าจะร่วมกับการสูบบุหรี่หรือไม่สูบบุหรี่ของมารดา<sup>35</sup> การค้นพบดังกล่าวนี้ ได้บ่งชี้ถึงธรรมชาติที่ประกอบด้วยหลายปัจจัยของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ กัน

ภาวะการขาดสาร folate ซึ่งพบใน assays ของเม็ดเลือดแดงได้แสดงให้เห็นว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด neural tube defects<sup>29</sup> ขณะที่ผลของการสูบบุหรี่อาจจะทำให้เกิดการกีดกันการทำงานของสาร folates ในซีรัมซึ่งอยู่ในภาวะปกติของยีนส์<sup>36</sup> นอกจากนั้นยังมีการแสดงให้เห็นว่ามีปัจจัยทางพันธุกรรมที่จะปฏิกริยากับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อม เกิดผลกระทบต่อกระบวนการเมตาโบลิซึมของสาร folate<sup>30</sup>

ระดับที่ทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ยาบางตัวจะมีโอกาสเกิดได้มีมากที่สุดเมื่อมันถูกใช้อย่างเป็นนิสัย ทั้งในช่วงระยะก่อนการตั้งครรภ์ (preconceptionally) ระยะกำลังเริ่มตั้งครรภ์ (periconceptionally) และระหว่างการตั้งครรภ์ (pregnancy) ซึ่งจะสามารถอธิบายได้ดี สำหรับปัจจัยการสูบบุหรี่ แต่อาจไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุที่เป็นปัจจัยจากการดื่มแอลกอฮอล์แบบไม่ติดเป็นนิสัยได้<sup>25</sup> จากการที่พบความยากลำบากของการศึกษาย้อนหลังเพื่อการยืนยัน (ascertainment) ของการใช้ยาได้กล่าวถึงแล้วข้างต้น Schardein<sup>9</sup> ได้เสนอว่า การใช้ความจำดังกล่าวอาจมีประโยชน์ในกรณีดังต่อไปนี้

- มีความถูกต้องพอสมควรสำหรับการใช้ยาที่ได้จากการส่งจากใบสั่งของแพทย์ซึ่งได้รับการจดบันทึกการใช้นั้น
  - มีความเชื่อถือได้พอสมควรสำหรับการใช้ยาที่ใช้บ่อยในการออกงานสังคม ซึ่งได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มเหล้า รวมถึงยาบางอย่างที่ไม่ได้รับการสั่งจากแพทย์แต่ได้รับการนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์เฉพาะ เช่น การใช้วิตามิน A ในการรักษาสิว และการใช้ยา aspirin เป็นต้น
  - มีความยากลำบากในกรณีของศึกษาการสัมผัสต่อสารที่เกี่ยวข้องกับการประกอบอาชีพ เช่น สารเคมีจากโรงงานอุตสาหกรรม ยาฆ่าแมลง และสาร defoliant sprays เป็นต้น
- ในมุมมองของปัจจัยทางเทอราโตเจนที่เกี่ยวข้องที่มีความสัมพันธ์กับประชากรในเขตอุตสาหกรรมที่อยู่ในเขตอื่น และมีความมีนัยสำคัญของผลที่เป็นจากปฏิกริยาร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม ทำให้ได้มีความพยายามที่จะเสนอว่า มีความเป็นอันหนึ่งอันเดียวและความแตกต่างของผลกระทบทางวัฒนธรรม ซึ่งอาจจะมีความเป็นไปได้ในบางอย่าง แต่จะไม่สามารถทราบโอกาสที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทาง teratogenic ได้ และควรมีการคำนึงถึงสุขภาพของมารดาที่

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของ risk odds-ratios สำหรับปัจจัยต่างๆ ที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่

Gene Factor and control, or other factor comparison	Chemical or other environmental exposure	Source/use of Chemical	Resulting congenital defect(s)	Risk Odds Ratio (95% confidence interval)	Conclusion about risk	Literature reference
	Increasing exposure to glycol ether		All malformations	1.44 (1.10 - 1.90)	Low	Cordier et al. ( <i>Epidemiology</i> 1997;8:355-63)
			Neural tube defect	1.94 (1.16 - 3.24)	Slightly higher	
			Multiple anomalies	2.00 (1.24 - 3.23)	Same	
			Cleft lip	2.03 (1.11 - 3.73)	Same	
	Multi-vitamin + folic acid	Preventive effect	Oral cleft	0.50 - 0.73	Low risk	Shaw, Lammer, et al. ( <i>Am J Epidemiol</i> 1999; 149:248-55)
	Increasing level periconceptual maternal use of alcohol	Social habit	Isolated CL + CP	3.4 (1.1 - 9.7)	Moderate and Increasing	Shaw, Lammer <sup>25</sup>
	Increasing level of maternal smoking	Social habit	CL + CP & other malforms	4.6 (1.2 - 18.8)		
	Pesticides	Paternal occupation	"Known syndrome" + Cleft CL + CP	6.9 (1.9 - 28.6)		
	Corticosteroids	Applied to house	CL + CP+other malforms	1.29 (1.18 - 1.42)	Low	Wyszynski et al <sup>24</sup> (meta analysis)
		Agriculture	CL + CP+other malforms	1.32 (1.10 - 1.62)	Low	Shaw, et al <sup>26</sup>
	Anticonvulsant use Before 1981		Neural tube defect	1.7 (0.9 - 3.4)	Low	
	Since 1981		CP+other malformations	1.6 (0.7 - 3.4)	Low	
			Neural tube defect	1.6 (1.1 - 2.5)	Low	
			Neural tube defect	1.5 (1.1 - 2.1)	Low	
			CL + CP	6.55 (1.44 - 29.76)	High	Rodrigues-Pinilla, et al <sup>20</sup>
			Oral cleft	3.0 (1.6 - 5.1)	Moderate	King et al. ( <i>Am J Publ Health</i> 1996; 86:1454-6)
			Oral cleft	1.1 (0.4 - 2.3)	Low (with new drugs)	
			Isolated CL + CP	3.0 (1.4 - 6.6)	Moderate	Shaw, Wasserman, et al <sup>26</sup>
			CL + CP & other malforms	2.4 (0.69 - 11.6)	Moderate	
			Isolated CP	2.6 (0.97 - 7.7)	Moderate	
			CP & other malformations	4.2 (1.3 - 16.2)	Increasing	
			"Known syndrome" + Cleft CL + CP	8.1 (2.6 - 27.7)	Increasing	
			Isolated CP	1.65 (0.81 - 3.35)	Low	Mills et al <sup>30</sup>
			Combined	3.23 (1.32 - 7.86)	Moderate	
			Sibling oral cleft	2.06 (1.16 - 3.66)	Moderate	
			Sibling oral cleft	2.00 (1.25 - 3.19)	Moderate	Mitchell, Risch. ( <i>Clin Gent</i> 1993; 43:255-60)
			Sibling oral cleft	4.49 (2.74 - 7.35)	Higher	
TGFa genotype+ TaqI mutant allele	Periconceptual Multivitamin use versus No periconceptual multivitamin use	Preventive effect	Isolated CL + CP	3.0 (1.4 - 6.6)	Moderate	
Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase homozygous variant versus control			CL + CP & other malforms	2.4 (0.69 - 11.6)	Moderate	
Proband bilat CL/CP versus proband with unilat CL/CP			Isolated CP	2.6 (0.97 - 7.7)	Moderate	
Family history with proband CL/CP			CP & other malformations	4.2 (1.3 - 16.2)	Increasing	
			"Known syndrome" + Cleft CL + CP	8.1 (2.6 - 27.7)	Increasing	
			Isolated CP	1.65 (0.81 - 3.35)	Low	
			Combined	3.23 (1.32 - 7.86)	Moderate	
			Sibling oral cleft	2.06 (1.16 - 3.66)	Moderate	
			Sibling oral cleft	2.00 (1.25 - 3.19)	Moderate	
			Sibling oral cleft	4.49 (2.74 - 7.35)	Higher	

อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในประชากรที่ส่วนใหญ่ อยู่ในเขตนอกเมืองของประเทศกำลังพัฒนา

สมุนไพรที่ได้มีการใช้มาแต่ดั้งเดิม เป็นสิ่งหนึ่งที่เป็น ปัจจัยเลือกที่สามารถที่จะนำมาใช้ในการสืบค้นหาผลกระทบของ teratogenic แต่การศึกษาถึงผลกระทบดังกล่าว ยากที่จะกระทำได้ แต่ก็ได้เป็นที่แน่นอนว่ามียาสมัยปัจจุบัน มากมายหลายตัว ที่มีที่มาหรือต้นตำหรับจากสมุนไพร ตัวอย่างหนึ่ง คือ ผลผลิตจาก สมุนไพรชื่อ tripterygium wilfordii ซึ่งมีพิษมาก แต่ได้ถูกนำมาใช้ในการลดอาการที่เกิดจากโรค rheumatoid arthritis เป็นต้น และการใช้ยานี้ในช่วงระยะ กำลังตั้งครรภ์ (periconceptual) มีความสัมพันธ์อย่างมีนัย สำคัญต่อการเกิดภาวะ Meningoencephalocele ซึ่งพบมาก ในประชากรของประเทศแถบเอเชีย<sup>37</sup>

Brown<sup>38</sup> ได้ตั้งข้อสังเกตว่า การทดสอบสำหรับสารเคมี ซึ่งทำหน้าที่ในการเข้าจับ (affinities) กับ cell receptors ได้แก่ สารประเภทที่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางเทอราโตเจนที่ สามารถบ่งชี้ได้ในปัจจุบัน จะช่วยทำให้สามารถขยาย ขอบเขตของความรู้เกี่ยวกับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่มี ผลต่อการเจริญเติบโตของตัวอ่อน

## สรุป

การประมาณการณ์ทางระบาดวิทยาของอุบัติการณ์ ของการเกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ และการพิการแต่ ก่อเกิดอื่นๆ มีประโยชน์ในการบ่งชี้ถึงความต้องการในการ ให้บริการทางการแพทย์เพื่อการรักษาและฟื้นฟูสภาพของผู้ ป่วย แต่จะไม่สามารถให้คำตอบถึงปัญหาที่สำคัญอื่นๆ ที่ อาจมีสำคัญมากกว่า ซึ่งจะต้องคำนึงถึงการศึกษาถึงสาเหตุ ของการเกิดภาวะนี้ เพื่อการนำไปสู่การลดลงของอุบัติการณ์ หรือการกำจัดภาวะนี้ให้หมดไป

ความผิดปกติของโครโมโซม การเกิด gene mutants และ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม กับปัจจัยจาก สภาวะแวดล้อมที่เป็นพิษ เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิด ความพิการแต่กำเนิดต่าง ๆ ซึ่งจะต้องรวมถึงภาวะการแท้ง บัตรโดยธรรมชาติ และการตายของทารกแต่กำเนิดด้วย การ เกิดภาวะปากแหว่ง เพดานโหว่ อาจจะมี ความเกี่ยวข้องกับการเกิด ความพิการแต่กำเนิดอย่างอื่น ๆ อีกหลายอย่าง ซึ่งอาจจะพบเป็นกลุ่มโรค (syndrome) ซึ่งสามารถจะแสดง รูปแบบของความพิการแต่กำเนิดหลายอย่าง ที่พบร่วมกันใน ตัวอ่อนและทารก หรือความพิการแบบไม่เป็นกลุ่มโรค (non-syndrome) ซึ่งแม้ว่าความพิการทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีสาเหตุของ การเกิดที่แตกต่างกัน ก็มีเหตุผลเพียงพอที่จะรวมการสืบ ค้นหาสาเหตุของความพิการต่าง ๆ เหล่านี้ไปด้วยกัน

การพัฒนาการศึกษาทั้งทางด้าน molecular

biology และปัจจัยทางพันธุกรรม และการศึกษาทางระบาด วิทยาของปัจจัยทางสภาวะแวดล้อม ได้เสนอความหวังใน ที่ จะทำให้มีการลดลงของอุบัติการณ์อย่างเป็นนัยสำคัญของ การเกิดความพิการ และอัตราการตายเนื่องจากการเกิด ภาวะความพิการเหล่านี้ได้ในอนาคต

## กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้ได้รับการสนับสนุนส่วนหนึ่งจากกลุ่มวิจัย “โครงการจัดตั้งศูนย์ผู้ป่วยปากแหว่ง เพดานโหว่ และความ พิการแต่กำเนิดของศีรษะและใบหน้า มหาวิทยาลัยขอนแก่น” คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## เอกสารอ้างอิง

1. บวรศิลป์ ชาวนชื่น และจากรณี รัตนชาติกุล. การสร้างทีมสห สาขาวิชาและการจัดตั้งศูนย์ผู้ป่วยปากแหว่ง เพดานโหว่และ ความพิการแต่กำเนิดของศีรษะและใบหน้า มหาวิทยาลัย ขอนแก่น วารสารศัลยศาสตร์ตกแต่ง. 2542;5:65-87.
2. Sayetta RB, Weinrich MC, Coston GN. Incidence and prevalence of cleft lip and palate: what we think we know. Cleft Pal J 1989; 26:247-8.
3. Elliott P, Cuick J, English D, Stern R.(Eds) Geographical and environmental epidemiology. Methods for small area studies. World Health Organization Regional Office for Europe Oxford University Press 1992.
4. Khoury M J, Beaty T H, Cohen B H: Fundamentals of genetic epidemiology. New York Oxford University Press 1993: 98-101, 146-9.
5. Ruangsitt C, Phrasertsang P, Banpho Y, Lamduan W, Giathamnuay S, Nuwantha A : Incidence of cleft lip and cleft palate in three hospitals in Khon Kaen. (in Thai). Department of Orthodontics Faculty of Dentistry, Khon Kaen University 1993.
6. Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Muangsombut S, Tongpiw P. Epidemiology of cleft lip and palate inThailand. Ann Plast Surg 1998; 41:7-10.
7. Alpha Research Co Ltd. Pocket Thailand Public health 2<sup>nd</sup> Ed Bangkok Alpha Research co Ltd. 1997.
8. Schardein JL. Chemically induced birth defects. 2<sup>nd</sup> Ed. New York Marcel Dekker Inc. 1993.
9. Feldman Y, Koren g, Mattice D, et al. Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure during pregnancy. Teratology 1989; 40:37-45.
10. Muller WA. Developmental biology. New York Springer 1996.
11. Wolpert L. Principles of development. Oxford Oxford University Press 1998.
12. Thorogood P. The relationships between genotype and phenotype: some basic concepts. Ch 1 In: Thorogood P 9Ed) embryos, genes and birth defects. Chichester John Wiley and Sons 1998.
13. Thorogood P. the head and face. Ch 10 In: Thorogood P (Ed) Embryos, genes and birth defects. Chichester John Wiley and Sons 1998.

14. Moore KL, Persaud TVN. The developing human. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia WB Saunders 1998.
15. Collins MD, Mao GE. Teratology of retinoids. Annual Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:399-430.
16. Yang Q, Khoury MJ, James LM, et al. The return of thalidomide: are birth defects surveillance systems ready? Am J Med Genet 1997; 73:251-8.
17. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JW. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. Am J Hum Genet 1987;41:566-83.
18. Lorente C, Cordier S, Goujard J, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Am J Pulic Health 2000; 90:415-9.
19. Kallen K. Maternal smoking and orofacial clefts. Cleft Pal Craniofac J 1997; 34:11-6.
20. Rodriquez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral cleft: a case-control study. Teratology 1998; 58:2-5.
21. Petersen, RE, Theobald HM, Kimmel GL. Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds. Crit Rev Toxicol 1993; 23:283-335.
22. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. Teratology 1986; 33:355-64.
23. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, et al. Candidate genes for nonsyndromic clef lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. Teratology 1998; 59:39-50.
24. Wyszinski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. Cleft Pal Craniofac J 1997; 34:206-10.
25. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. J Pediatr 1999; 134:298-303.
26. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical retinoin and congenital disorders. Lancet 1993;341(8854):1181-2.
27. Peterka M, Tvdek M, Likovsky Z, et al. Maternal hyperthermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. Acta Chir Plas 1994; 36:114-8.
28. Fraser FC, Gwyn a. Seasonal variation in birth date of children with cleft lip. Teratology 1998; 57:93-5.
29. Mitchell LE, Duffy DL, Duffy P, et al. Genetic effects on variation in red-blood-cell folate in adults: Implications for the familial aggregation of neural tube defects. Am J Human Genet 1997; 60:433-8.
30. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. Am J Med Genet 1999; 86:71-4.
31. Werler MM, Hayes C, Louik C, et al. Multivitamin supplementation and risks of birth defects. Am J Epidemiol 1999;150:675-82.
32. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. Am J Hum Genet 1996; 58:551-61.
33. Chenevix-Trench g, Jones K, Green AC, et al. Cleft lip with or without cleft palate: associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci. Am J Hum Genet 1992; 51:1377-85.
34. Nucholls GH, Shum L, Slavkin HC. Progress toward understanding craniofacial malformations. Cleft Pal Craniofac J 1999; 36:13-26.
35. Beaty TH, Maestri NE, Hetmanski Jb, et al. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996. Cleft Pal Craniofac J 1997; 34:447-54.
36. Shaw GM, Wasserman CR. Murray JC, lammer EJ. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. Cleft Pal Craniofac J 1998; 35:366-70.
37. Takei A, Nagashima G, Suzuki R, et al. Meningoencephalocele associated with Tripterygium wilfordi treatment. Pediatr Neurosurg 1997; 27:45-8.

