

บทบรรณาธิการ

ความสำคัญของ Genotype frequency

พิมล เชี่ยวศิลป์

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

Gene และ allele

Gene มีที่อยู่ ณ ตำแหน่งเฉพาะ (locus) ในโครโมโซม แต่ละ gene มีอยู่ 2 copies ซึ่ง copy หนึ่งได้รับถ่ายทอดมาจากบิดา และอีก copy หนึ่งมาจากมารดา copies ทั้งสองของ gene ดังกล่าวไม่จำเป็นต้องเหมือนกัน ซึ่งหากต่างกันเรียกว่า allele ของ gene นั้น หรือกล่าวได้ว่า allele คือ variant ของ gene การศึกษาพบว่า gene แต่ละตัวที่อยู่บนแต่ละ locus ของโครโมโซม อาจมี allele หลากหลายชนิด อย่างไรก็ตามในแต่ละคนจะมีเพียง 2 alleles ที่อยู่ ณ locus หนึ่ง ของแต่ละ gene^{1,2}

ความถี่ของอัลลีล (allele frequency) อัลลีล (allele) คือ variants ชนิดต่างๆ ของแต่ละยีน allele frequency คำนวณได้จากนำจำนวนครั้งที่พบ allele นั้นในประชากร (population) ที่ศึกษาหารด้วยจำนวนของ copies ของ alleles ทั้งหมดของยีนนั้นในประชากรที่ศึกษา allele frequency แสดงให้เห็นว่าแต่ละ allele พบได้มากน้อยเพียงใดในแต่ละประชากรที่ศึกษา ตัวอย่างเช่น ศึกษาต้นถั่วทั้งหมด 9 ต้น มี gene 2 copies ที่แสดงสีดอก ให้สีม่วง คือ W และ สีขาว คือ w แต่ละต้นจะมี gene 2 copies ที่ได้รับถ่ายทอดจากต้นพ่อและแม่ ซึ่งมีความเป็นไปได้ 3 แบบ คือ WW และ Ww หรือ ww สมมุติว่าใน 9 ต้นนับเฉพาะ W ในต้นที่เป็น WW และ Ww ได้ จำนวน W 13 copies และนับเฉพาะ w ในต้นที่เป็น ww และ Ww ได้จำนวน w 5 copies รวมเป็น 18 copies ซึ่งมาจากแต่ละต้นมี 2 copies เพราะฉะนั้น allele frequency ของ W = $13/18 = 0.72$ หรือ 72% ส่วน allele frequency ของ w = $5/18 = 0.28$ หรือ 28% รวมกันเท่ากับ 1 หรือ 100%^{1,2}

Genotype frequency คือการพบการจับคู่แบบต่างๆ ของ alleles ในแต่ละต้นได้บ่อยเพียงใดในจำนวนประชากรที่ศึกษาคือ ถั่ว 9 ต้น ตัวอย่างเช่น ความถี่ของ genotype (allele combo) แบบ WW = $6/9 = 0.67$ แบบ Ww = $1/9 = 0.11$ และ ww = $2/9 = 0.22$ รวมกันทั้งหมดทุกแบบใน 9 ต้นนี้ต้องเท่ากับ 1 ในกรณี gene ที่ศึกษามีหลาย alleles หรือมากกว่า 2 alleles ก็ สามารถประยุกต์ได้เช่นเดียวกัน โดยที่ความถี่ของ alleles ทั้งหมดที่ศึกษาของแต่ละ gene รวมกันแล้วเท่ากับ 1 หรือ 100%

ความถี่ทั้งสองชนิดสามารถแสดงค่าเป็นสัดส่วน (proportion) หรือร้อยละ (percentage)

Allele frequency และ genotype frequency มีการเปลี่ยนแปลงตามกาลเวลา แสดงถึงวิวัฒนาการของเผ่าพันธุ์ และมีความสำคัญหลายประการทางการแพทย์ ได้แก่ ใช้ในการทำนายโรคบางชนิด หรือสามารถบอกถึงความพิการของทารกในครรภ์³ รวมทั้งสามารถบอกถึง ethnic diversity³

ความถี่ของจีโนไทป์ จึงมีความสำคัญอย่างมากในเวชศาสตร์การบริการโลหิต คือ การให้โลหิต³ การปลูกถ่ายอวัยวะ⁴ และ สเต็มเซลล์แก่ผู้ป่วย⁵ ซึ่งครอบคลุมยีนของหมู่เลือดของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด⁶ ที่ต้องมีการคัดเลือกให้มีความเข้ากันได้ในระดับต่างๆ ตามความสำคัญและจำเป็นทางคลินิก โดยต้องอาศัยการสังเกต การรวบรวมรายงาน การค้นคว้าและวิจัย เพื่อพิสูจน์สมมุติฐานต่างๆ เป็นต้น จึงพบว่ามีอีกหลายระบบที่มีการศึกษาและรายงานเพิ่มเติมกันอย่างต่อเนื่อง ภาวะหน้าที่ของธนาคารเลือด หรือการบริการโลหิต ขยายไปครอบคลุมการจัดหาโลหิตและส่วนประกอบโลหิต รวมไปถึงสเต็มเซลล์ที่สามารถเข้ากับผู้ป่วยได้ การศึกษาความถี่ของจีโนไทป์ของหมู่เลือดเม็ดเลือดแดง มีประโยชน์ในการจัดหาโลหิตแก่ผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีชนิดที่หาโลหิตที่เข้ากันได้ยาก ทำนองเดียวกันการศึกษาความถี่ของจีโนไทป์ของเกล็ดเลือด (human platelet antigen, HPA) มีประโยชน์ในการจัดหาเกล็ดเลือดที่เข้ากันได้ให้แก่เด็กแรกคลอดที่ได้รับแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดจากมารดาผ่านรกทำให้เด็กเกิดภาวะ fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia และอื่นๆ ได้แก่ platelet transfusion refractoriness และ post-transfusion purpura เป็นต้น รวมทั้งหมู่เลือดเม็ดเลือดขาว (human leukocyte antigen, HLA) สำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ การปลูกถ่ายไต และการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ การตรวจเพื่อหาความถี่ของจีโนไทป์ของหมู่เลือดบางระบบ จึงมีความสำคัญในงานของธนาคารเลือด หรืองานบริการโลหิต เพื่อรวบรวมขึ้นทะเบียนไว้ใช้ในกรณีต้องการหมู่เลือดชนิดที่หายาก ซึ่งต้องตรวจในคนจำนวนมาก และต้องใช้เวลาอันจึงจะพบได้

ข้อควรพิจารณาในการศึกษา

การระบุเชื้อชาติของกลุ่มคนในการศึกษา (Racial and ethnic identity) Race หรือ เชื้อชาติ คนเราอาจระบุในกลุ่มรวมใหญ่ว่าตนเองมีเชื้อชาติอะไร ตัวอย่างเช่น Asian, African American หรือ Black American หรือ White เป็นต้น สำหรับ ethnicity หรือชาติพันธุ์ หมายถึงกลุ่มคนที่มีการสืบทอดวัฒนธรรมร่วมกัน ได้แก่ ภาษา บรรพบุรุษ การปฏิบัติ และความเชื่อ ตัวอย่างเช่น กลุ่มชาติพันธุ์บนพื้นที่สูง หรือชนชาวเขาได้แก่ กะเหรี่ยง ม้ง และอาข่า หรือไทยภาคกลางและไทยภาคใต้ เป็นต้น⁷

ในปัจจุบันสำหรับการศึกษาเกี่ยวกับ gene ในคนไทย เป็นการยากที่จะหากรุ่นคนที่สามารถบอกได้ว่าเป็นไทยแท้ เพราะส่วนใหญ่จะมีสายเลือดผสมหลายเชื้อชาติ และมีความแตกต่างในแต่ละภูมิภาค เช่นภาคกลางจะมีไทยเชื้อสายจีนเป็นส่วนใหญ่ หรือทางภาคใต้หลายจังหวัดประชากรส่วนใหญ่เป็นไทยที่มีเชื้อสายมลายูที่บรรพชน (ancestors) ย้ายถิ่นฐานมาจากอินโดนีเซียและมาเลเซีย เป็นต้น อีกทั้งปัจจุบันมีการเคลื่อนย้ายของประชากรจากชนบทมาสู่เมืองใหญ่เป็นจำนวนมาก ความหลากหลายทางเชื้อชาติจึงมีสูงกว่าในอดีต ในการศึกษา จึงต้องระบุแบบกว้างแต่ให้ชัดเจนถึงที่มาของกลุ่มตัวอย่างและภูมิภาคของคนในกลุ่มที่ศึกษาวิจัย โดยระบุภูมิภาคและชื่อจังหวัด ตัวอย่างเช่น ศึกษาประชากรไทยในภาคเหนือ จังหวัดเชียงใหม่ และเชียงราย หรือในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จังหวัดขอนแก่น และอุบลราชธานี เป็นต้น การสอบถามถึงเชื้อชาติของต้นตระกูลในระดับปู่ย่าและตายาย อาจมีความจำเป็นในกรณีต้องการความชัดเจนถูกต้องของการจัดกลุ่มเชื้อชาติที่เฉพาะเจาะจงท่ามกลางประชากรผสม (mixed population)

การเก็บตัวอย่างในการศึกษาวิจัย

ส่วนใหญ่เป็นการสุ่มจากผู้บริจาคโลหิต ซึ่งมีข้อควรระวัง 2 ประการ คือ

1. การเก็บตัวอย่างซ้ำคน โดยเฉพาะช่วงเวลาการเก็บตัวอย่างที่มีระยะเวลานานเกิน 3 เดือน จะมีผู้บริจาคโลหิตประจำที่บริจาคทุก 3 เดือน หรือปีละ 2-4 ครั้งจำนวนหนึ่ง จึงควรมีระบบตรวจสอบทางสารสนเทศในฐานข้อมูลที่สามารถคัดคนที่ซ้ำออก หรือใช้เฉพาะตัวอย่างเลือดจากผู้บริจาคครั้งแรกเท่านั้น

2. การเก็บตัวอย่างในการศึกษาโดยเฉพาะการศึกษาทาง genetic ควรมีมาตรการให้ได้เฉพาะผู้ที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด (unrelated) ซึ่งเป็นการยากเพราะผู้บริจาคจำนวนหนึ่ง

ที่มีศรัทธาบริจาคโลหิตกันทั้งครอบครัว พี่ น้องและ พ่อ แม่ ลูก หรือฝาแฝด อาจมาบริจาคโลหิตในวันเดียวกันหรือในระยะเวลาใกล้เคียงกัน หากศึกษาในจำนวนไม่มาก การสัมภาษณ์เป็นรายบุคคลก่อนเก็บตัวอย่างเลือด อาจช่วยได้ในระดับหนึ่ง

สำหรับการตรวจเพื่อขึ้นทะเบียนในงาธนาคารเลือดหรือการบริการโลหิต หากไม่ใช่เพื่อรายงานเป็นหลักฐานความถี่ทาง genetic study ไม่จำเป็นต้องเลือกเฉพาะ unrelated เนื่องจากเป็นคนละวัตถุประสงค์ การค้นหา genotype ที่หายาก ซึ่งจะพบเพิ่มเติมจากคนในครอบครัวที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด

จากข้อมูลทั้งสองประเด็นดังกล่าว ถ้าไม่ได้คำนึงถึง และไม่ได้วางแผนป้องกันโดยใช้มาตรการอย่างหนึ่งอย่างใด จะทำให้ผลการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ genotype frequency และ allele frequency คลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริง

สรุป

การศึกษาเกี่ยวกับ gene และ allele ของหมู่เลือดในกลุ่มประชากร จะพบความแตกต่างของความถี่ในประชากรที่แตกต่างกัน แต่มีข้อควรระวังในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำ

เอกสารอ้างอิง

1. Gillespie JH. *Population genetics: a concise guide*. 2nd ed. Baltimore, MD.: The Johns Hopkins University Press; 2004.
2. Khan Academy. *Allele frequency & the gene pool*. Available from: <https://www.khanacademy.org/science/ap-biology/natural-selection/hardy-weinberg-equilibrium/a/allele-frequency-the-gene-pool>
3. Brooker R, Widmaier E, Graham L, Stiling PD. *Biology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2017.
4. Sheldon S, Poulton K. HLA typing and its influence on organ transplantation. *Method Mol Biol*. 2006;333:157-74.
5. Furst D, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Mytilineos. HLA matching in unrelated stem cell transplantation up to date. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:326-36.
6. Weinstock C, Schnaidt M. Human leucocyte antigen sensitization and its impact on transfusion practice. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:356-68.
7. American Psychological Association. *Bias-free language*. Available from: <https://apastyle.apa.org/style-grammar-guidelines/bias-free-language>