

การเลือกการตรวจทางพันธุกรรม อย่างชาญฉลาดในเวชปฏิบัติ ทางอายุรศาสตร์

ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ

คำว่า “ฉลาด” ตามพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน⁽¹⁾ หมายถึง ฉียบแหลม ไหวพริบดี ปัญญาดี ส่วนคำว่า “ชาญ” หมายถึง ชำนาญหรือจัดเจน⁽¹⁾ ส่วนในภาษาอังกฤษ คำว่า “smart” ในพจนานุกรม Merriam-Webster⁽²⁾ ให้ความหมายว่า มีหรือแสดงถึงความสามารถสูงทางสติปัญญา หรือฉลาด นั่นเอง (witty, clever) มีคำที่มีความหมายใกล้เคียง (synonym) คือคำว่า sharp ในขณะที่คำใกล้เคียงกันคือ “wise”⁽²⁾ ให้ความหมายว่า เข้าใจลึกซึ้ง หยั่งรู้ หรือมีการตัดสินใจอย่างสมเหตุสมผล มีประสบการณ์ มีข้อมูล มีความเชี่ยวชาญ (crafty) มีความรู้ในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งน่าจะใกล้เคียงกับคำว่า ชาญ หรือเชี่ยวชาญ ส่วนคำในภาษาอังกฤษที่มีความหมายใกล้เคียงได้แก่ discerning, insightful, perceptive, prudent, sagacious, sage, และ sapient

ส่วนความฉลาด (intelligence)⁽²⁾ คือความสามารถในการเรียนรู้หรือความเข้าใจหรือการปรับตัวกับสิ่งหรือสถานการณ์ใหม่ ความเฉียบคมทางปัญญา ความสามารถในการเข้าใจสิ่งต่าง ๆ หรือ smart ในความหมายของคำานั้นเอง นอกจากนั้น intelligence หรือ smart ในปัจจุบันยังหมายถึงความสามารถในการทำงานของคอมพิวเตอร์ มักใช้คู่กับคำว่า artificial เป็น Artificial Intelligence (AI) ซึ่งราชบัณฑิตได้บัญญัติศัพท์ว่า ปัญญาประดิษฐ์⁽³⁾ หมายถึงสาขาหนึ่งของวิทยาการคอมพิวเตอร์ ซึ่งเน้นเรื่องที่จะทำให้คอมพิวเตอร์ทำงานได้ใกล้เคียงมนุษย์มากขึ้น แบ่งย่อยออกเป็นสาขาต่าง ๆ เช่น การแปลภาษาด้วยเครื่อง ระบบผู้เชี่ยวชาญ วิทยาการหุ่นยนต์ การรู้จำแบบ การรับรู้เสียงมนุษย์ เป็นต้น

หลังจากโครงการจีโนมมนุษย์ในปี พ.ศ. 2544⁽⁴⁾ สองทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีพัฒนาการของการตรวจทางพันธุกรรมอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ chromosomal microarrays, short-reads next-generation sequencing⁽⁵⁾ ซึ่งถูกนำมาใช้ทั้งการตรวจ targeted genes panel, whole exome sequencing (WES) จนถึง whole genome sequencing (WGS) และเทคโนโลยีที่สำคัญในปัจจุบันคือ การตรวจ long-reads next-generation sequencing⁽⁶⁾ ทำให้ค้นพบสาเหตุของโรคที่เกิดจากพันธุกรรมเพิ่มขึ้นอีกเป็นจำนวนมาก จากฐานข้อมูลโรค

พันธุกรรมที่เกิดจากสาเหตุแบบเมนดีเลียนในมนุษย์ (Online Mendelian Inheritance of Men: OMIM) ล่าสุดจนถึงวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2564⁽⁷⁾ มีรายงานโรคหรือลักษณะที่เกิดจากยีนเดี่ยวแล้วเกือบหกพันโรค การค้นพบสาเหตุของโรคพันธุกรรมเหล่านี้ ทำให้สามารถจะตรวจวินิจฉัยผู้ป่วย เพื่อให้เข้าใจถึงธรรมชาติ และการดำเนินโรคทางคลินิก วางแผนการรักษา หรือเฝ้าระวังป้องกัน ทุพพลภาพ หรือ การเสียชีวิต รวมทั้ง การตรวจคัดกรองผู้มีความเสี่ยงในครอบครัว และให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์ได้อย่างเหมาะสม

โรคทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งของภาวะความเจ็บป่วยหรือโรคในผู้ป่วยทางอายุรกรรม หรือ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยพบเป็นสาเหตุได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั่วไป ที่เหลือเชื่อว่าน่าจะเกิดจากพหุปัจจัย ตัวอย่างที่มีการนำมาใช้ในทางคลินิกที่สำคัญได้แก่ผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งพบสาเหตุจากพันธุกรรมประมาณร้อยละ 5 ถึง 20 แล้วแต่กลุ่มประชากรและชนิดของมะเร็งที่ศึกษา⁽⁸⁾ ในกรณีมะเร็งเต้านมซึ่งเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในสตรี หากพบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *BRCA1*, *BRCA2* หรือยีนอื่นที่เกี่ยวข้องกับ homologous recombination DNA repair ก็อาจจะได้ประโยชน์จากยาในกลุ่ม PARP Inhibitors และการผ่าตัดรังไข่และท่อนำไข่ เพื่อป้องกันมะเร็งรังไข่และเยื่อบุช่องท้องปฐมภูมิ ก็พบว่าช่วยลดอัตราเสียชีวิตจากมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญ รวมไปถึงการตรวจคัดกรองคนในครอบครัวที่มีความเสี่ยง⁽⁹⁾ เพื่อรับการดูแลเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดและเสียชีวิตจากมะเร็งได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

นอกเหนือไปจากนั้นการตรวจทางพันธุกรรมทั้งในเซลล์ที่พัฒนาจากเซลล์สืบพันธุ์ (germ line) และเซลล์ที่พัฒนาจากเซลล์ร่างกาย (somatic cells) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม เพื่อดูโอกาสการตอบสนองต่อยา เช่นการตรวจเนื้อเยื่อมะเร็งปอด เพื่อดูการกลายพันธุ์แบบกระตุ้นในยีน *EGFR* เพื่อการให้ยาพุ่งเป้า⁽¹⁰⁾ หรือเพื่อดูโอกาสที่จะไม่ได้ประโยชน์จากยาเนื่องจากการดื้อยา เช่น การตรวจพบการกลายพันธุ์ในยีน *KRAS* ในเนื้อเยื่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ จะทำให้ไม่สามารถให้ยาในกลุ่ม anti-EGFR ได้⁽¹¹⁾ และการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา เช่นการตรวจ HLA-B*1502 ก่อนการให้ยากันชัก carbamazepine⁽¹²⁾ หรือการตรวจหาอัลลีลที่ไม่สามารถเปลี่ยนยาต้านเกร็ดเลือด clopidogrel ไปเป็นยาในรูปที่ออกฤทธิ์ โดยการตรวจอัลลีลของยีนที่สร้างเอนไซม์ CYP2C19⁽¹³⁾ เพื่อเลือกใช้อาาตัวอื่นที่จะมีประสิทธิภาพได้ เช่น เลี่ยงไปใช้ prasugrel หรือ ticagrelor เป็นต้น การตรวจในลักษณะนี้เป็นการตรวจที่เรียกว่า การแพทย์แม่นยำ หรือการแพทย์แบบเฉพาะตัว (precision medicine หรือ personalized medicine)

จะเห็นได้ว่าการตรวจทางพันธุกรรมนั้นมีความหลากหลายและซับซ้อน แม้จะมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ และได้ประโยชน์ดังตัวอย่างที่แสดงให้เห็นนี้ แต่การเลือกการตรวจทางพันธุกรรมยังต้องอาศัยความรู้ในการวินิจฉัยแยกโรค ความรู้ในการทราบถึงลักษณะการกลายพันธุ์ที่พบในโรคหรือกลุ่มโรคที่ทำการวินิจฉัยแยกโรค และต้องรู้หลักการ สิ่งที่สามารถตรวจพบได้ และข้อจำกัดของการตรวจทางพันธุกรรมแต่ละชนิด เพื่อที่จะเลือกการตรวจทางพันธุกรรมได้เหมาะสม ได้ประโยชน์เต็มที่ และคุ้มค่าในการตรวจ นั่นคือเป็นการเลือกตรวจที่ชาญฉลาด คือต้องมีทั้งไหวพริบ ปรับให้เข้ากับสถานการณ์ และเลือกการตรวจที่สมเหตุสมผล โดยต้องอาศัยความรู้หรือการสืบค้นข้อมูลที่ถูกต้อง หรือสามารถเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเพื่อส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ เพื่อช่วยในการเลือกการตรวจทางพันธุกรรมที่เหมาะสมต่อไป และดังที่กล่าวแล้วว่า มีการนำระบบปัญญาประดิษฐ์มา

ประยุกต์ใช้ในหลากหลายงาน รวมทั้งด้านการแพทย์ จะได้กล่าวถึงแนวคิดในเรื่องนี้และตัวอย่างที่เห็นได้ในปัจจุบัน เพื่อให้อายุรแพทย์รุ่นใหม่ได้ก้าวทันพัฒนาการทางด้านนี้

การรณรงค์การเลือกอย่างชาญฉลาด (Choosing Wisely @ Campaign)

Choosing Wisely⁽¹⁴⁾ เป็นการรณรงค์ที่เริ่มต้นโดย American Board of Internal Medicine Foundation เพื่อส่งเสริมให้เกิดการสื่อสารระหว่างแพทย์ และผู้ป่วย เพื่อเลือกการดูแลรักษาที่มีหลักฐานสนับสนุน ไม่มีการตรวจหรือการทำหัตถการที่ซ้ำซ้อน ปลอดภัยจากความเสียหายหรืออันตราย และมีความจำเป็นอย่างแท้จริง โดยเริ่มต้นตั้งปี พ.ศ. 2555 ซึ่งมูลนิธิได้ร่วมมือกับสมาคมวิชาชีพต่าง ๆ ในระดับประเทศ เพื่อรวบรวมประเด็นที่สำคัญในสาขาของตนเพื่อเลือกใช้การตรวจหรือหัตถการที่เหมาะสม และในปี พ.ศ. 2558 วิทยาลัยเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์แห่งอเมริกา (American College of Medical Genetics and Genomics)⁽¹⁵⁾ ได้ออกรายการห้าประเด็นที่ผู้ป่วยและแพทย์ควรคำนึงถึงเมื่อมีการส่งตรวจทางพันธุกรรม ซึ่งทางวิทยาลัยได้คัดเลือกจาก สิบแปดรายการที่คณะกรรมการรับประกันคุณภาพทางห้องปฏิบัติการ คณะกรรมการวิชาชีพเวชปฏิบัติและแนวทางการรักษา และคณะกรรมการด้านการรักษาได้เสนอและพิจารณา ซึ่งแม้จะเป็นสมาคมวิชาชีพของสหรัฐอเมริกา แต่หัวข้อที่คัดเลือกมา เมื่อพิจารณาแล้วก็มีความเหมาะสมที่จะใช้ในประเทศไทย เช่นเดียวกัน ยกเว้นรายละเอียดปลีกย่อยบางประการซึ่งจะได้กล่าวถึงในส่วนนั้น ๆ ต่อไป

1. อย่าสั่งการตรวจทางพันธุกรรมซ้ำซ้อนกับที่ทำแล้ว ยกเว้นกรณีสงสัยถึงความน่าเชื่อถือของผลตรวจที่มีอยู่

โรคพันธุกรรมเป็นสาเหตุของปัญหาสุขภาพ ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 6 ในประชากรทุกวัย ไม่จำกัดเชื้อชาติ แต่ชนิดของโรคหรือการกลายพันธุ์อาจมีความจำเพาะในแต่ละพื้นที่ สำหรับแต่ละกลุ่มโรคหรือกลุ่มอาการ ก็อาจจะพบว่าสาเหตุจากพันธุกรรมในสัดส่วนที่แตกต่างกันไป เช่น อาจจะพบพันธุกรรมเป็นสาเหตุของกลุ่มอาการอัลไซเมอร์เพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้น (ดังจะกล่าวในหัวข้อถัดไป)⁽¹⁶⁾ ในขณะที่อาจจะเป็นสาเหตุของมะเร็งถึงร้อยละ 11⁽⁸⁾ และอาจจะเป็นสาเหตุกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนาที่ไม่พบสาเหตุ (hypertrophic cardiomyopathy)⁽¹⁷⁾ เทคนิคในการตรวจทางพันธุกรรม อาจแบ่งตามการครอบคลุมถึงการกลายพันธุ์หรือยีนที่ทำการตรวจเป็นสองกลุ่มอย่างกว้าง ๆ คือการตรวจเฉพาะจุดหรือยีนที่สนใจ หรือการตรวจแบบครอบคลุมทั้งจีโนม โดยการตรวจเฉพาะจุด อาจจะเป็นการตรวจเฉพาะการกลายพันธุ์ที่มักพบเสมอ หรือพบได้บ่อยที่สุดที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สงสัย (targeted mutation testing) เช่น การตรวจ duplication ของยีน *PMP22* ที่พบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของโรค autosomal dominant hereditary motor sensory polyneuropathy type 1 หรือ Charcot Marie Tooth type I⁽¹⁸⁾ หรือตรวจจุดที่เป็นสาเหตุของการกลายพันธุ์ที่พบแล้วในสมาชิกครอบครัวคนอื่น (familial cascade testing) หรือจะเป็นการตรวจเฉพาะยีนใดยีนหนึ่งทั้งยีน เมื่อโรคที่สงสัยมากที่สุดนั้นมีสาเหตุเกิดจากยีนเพียงยีนเดียว แต่ไม่พบว่ามีอาการกลายพันธุ์เฉพาะเจาะจงที่พบได้บ่อย เช่น การตรวจยีน *VHL* ในผู้ป่วยที่มาด้วย cerebellar hemangioblastoma และมีคนในครอบครัวมีประวัติ pancreatic neuroendocrine tumor ซึ่งอาการดังกล่าวมีความจำเพาะเจาะจง

กับกลุ่มอาการ Von Hippel Lindau⁽¹⁹⁾ หรือจะเป็นการตรวจยีนหลายยีนพร้อม ๆ กัน โดยสงสัยว่าน่าจะมีสาเหตุจากพันธุกรรม แต่ไม่มีลักษณะจำเพาะในการสงสัยว่าเกิดจากยีนใดยีนหนึ่งจำเพาะเจาะจง เช่น การตรวจยีนที่อาจจะเป็นสาเหตุของ Hereditary Aortopathy อาจจะส่งตรวจยีนหลายยีน ที่ครอบคลุมกลุ่มอาการ Marfan, Loey-Dietz, Vascular Ehler Danlos, Sprintzen-Goldberg, และ non syndromic familial thoracic aortic aneurysm⁽²⁰⁾ ซึ่งปัจจุบันพบหลายยีน โดยไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนเสมอไปจากลักษณะทางคลินิก เพราะโรคอาจไม่มีลักษณะจำเพาะเช่นมะเร็งที่ถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม ก็อาจไม่มีลักษณะจำเพาะของกลุ่มอาการเสมอไป หรือมีข้อจำกัดจากประวัติครอบครัว และพบว่าผู้ที่มาตรวจเป็นผู้ที่มีมะเร็งเต้านมในอายุน้อยเท่านั้นเป็นต้น แต่ไม่มีมะเร็งหรือประวัติครอบครัวของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนชนิดซาร์โคมา ที่อาจทำให้สงสัยกลุ่มอาการ Li-Fraumeni⁽²¹⁾ หรือมี mucosal hyperpigmentation และประวัติลำไส้เล็กอุดตันจาก intestinal hamatoma ที่ทำให้สงสัยกลุ่มอาการ Peutz-Jeghers⁽²²⁾ หรือมีภาวะอติสซิม หรือเคยมีประวัติตรวจพบ hamatomatous colonic polyps หรือมีประวัติเนื้องอกผิวหนังชนิด trichilemmoma ที่ทำให้สงสัยกลุ่มอาการ Cowden⁽²³⁾ เป็นต้น ในกรณีการตรวจครอบคลุมยีนหลายยีน รวมทั้ง *BRCA1* และ *BRCA2* น่าจะมีความคุ้มค่า และเหมาะสมกว่าการตรวจเป็นลำดับ เนื่องจากการตรวจในปัจจุบันมักจะเป็นการตรวจด้วยเทคโนโลยี next-generation sequencing

การตรวจพันธุกรรมในลักษณะนี้ซึ่งเรียกว่าการตรวจ Germline Genetic Testing ซึ่งปกติจะมีความเสถียร และไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วงชีวิตหนึ่ง ๆ ต่างจากการตรวจ Somatic Genetic Testing เช่น ในการตรวจจีโนมของมะเร็ง ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงได้ในภายหลัง ซึ่งพบว่าอาจมีการกลายพันธุ์ที่อาจทำให้การตอบสนองต่อการรักษาที่เคยได้ผลมาก่อนไม่ดีเหมือนเดิม ดังนั้นการตรวจพันธุกรรมโดยปกติแบบ germline ไม่ควรจะมีการส่งตรวจซ้ำ ยกเว้นมีปัญหาคำแนะนำเชื่อถือของการส่งตรวจ เช่น กรณีที่ห้องปฏิบัติการแจ้งผลการตรวจว่าไม่พบ แต่ภายหลังแจ้งผู้ป่วยว่าตรวจพบการกลายพันธุ์ ซึ่งกรณีนี้ห้องปฏิบัติการควรสีแดงเหตุผลที่ตรวจไม่พบในตอนแรก เช่น เป็นผลจากความผิดพลาดในการรายงานผล หรือด้วยเหตุผลอื่นใด กรณีตัวอย่างนี้ เมื่ออภิปรายกับผู้ป่วยแล้วไม่น่าเชื่อถือ จึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการแห่งอื่นเพื่อยืนยันความถูกต้อง หรือกรณีที่มีการตรวจไม่ครอบคลุมลักษณะการกลายพันธุ์ที่พบได้ในโรคนั้น ตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการ Von Hippel Lindau ในกรณีข้างต้น เมื่อตรวจด้วยวิธีเดิมคือ Sanger sequencing แล้วไม่พบการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยคนแรกของครอบครัวนี้ที่มาด้วย pancreatic neuroendocrine tumor ในกรณีนี้เมื่อผู้ป่วยในครอบครัวนี้มาด้วย cerebellar hemangioblastoma ซึ่งถือเป็นการยืนยันการวินิจฉัยทางคลินิกของกลุ่มอาการนี้ในครอบครัวนี้ ซึ่งพบว่าการกลายพันธุ์ในลักษณะ deletion หรือ duplication ได้ถึงร้อยละ 30⁽¹⁹⁾ ในกรณีนี้ควรส่งตรวจการตรวจที่สามารถพบ deletion/duplication ได้ เช่น กรณีนี้ส่งตรวจด้วย next generation sequencing พบว่าการหายไปของเอกซอนที่สองและสาม ซึ่งต่อมาก็ได้ตรวจยืนยันด้วยวิธี real time PCR อีกวิธีหนึ่ง ส่วนการตรวจแบบหลายยีนพร้อม ๆ กันนั้น จะส่งตรวจเพิ่มเติมเมื่อการตรวจนั้นครอบคลุมจำนวนยีนที่มากกว่า หรือครอบคลุมลักษณะการกลายพันธุ์ที่ไม่พบด้วยการตรวจด้วยวิธีแรก ในกรณีนี้อาจจะพิจารณาส่งตรวจในลักษณะที่ครอบคลุมทั้งจีโนมเพื่อเพิ่มโอกาสการตรวจพบยีนซึ่งอาจไม่ถูกรวมอยู่ในการตรวจนั้น หรือเป็นการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุใหม่ ๆ ของโรคนั้น หรืออาจมีข้อมูลการตรวจ ซึ่งอาจ

จะมีการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคนั้น ๆ ในอนาคต ตัวอย่างเช่น การตรวจคนไข้ที่มาด้วย aortic aneurysm/dissection ด้วย multiple gene panel แล้วไม่พบการกลายพันธุ์ในยีนที่ทำการตรวจ จึงส่งตรวจต่อด้วยวิธี WES พบ pathogenic variant ในยีน *MFAP5*⁽²⁴⁾ ซึ่งแม้จะมีการพบว่ายีนนี้เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตั้งแต่ปี 2014 แต่ยีนนี้ไม่ได้บรรจุในชุดการตรวจในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจในช่วงปี พ.ศ. 2562 แต่มีการเพิ่มยีนนี้เข้าในชุดตรวจในขณะที่มีการส่งตรวจ WES แต่ไม่สามารถใช้ข้อมูลเดิมในการตรวจด้วยวิธี panel testing และการมียีนใหม่เพียงยีนเดียวในช่วงที่ทำการตรวจนั้น ไม่น่าจะมีความคุ้มค่า เนื่องจากในกรณีนี้ส่ง WES นี้แล้วไม่พบสาเหตุ แต่เมื่อมีการวิเคราะห์ผลใหม่ในเวลาประมาณสองปี พบว่าจะได้คำตอบหรือสาเหตุในผู้ป่วยเหล่านี้เพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 10 โดยไม่จำเป็นต้องส่งส่งตรวจใหม่ทั้งนี้ เพราะมีการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคใหม่ ๆ ในช่วงเวลาดังกล่าวนั่นเอง

ปัจจุบันด้วยเทคโนโลยี next generation sequencing ทำให้อัตราการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรค เพิ่มขึ้นอย่างก้าวกระโดด ตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2554 ที่มีการเริ่มใช้ เทคโนโลยี WES มีรายงานการค้นพบยีนกับโรคใหม่ ๆ กว่าปีละร้อยโรคหรือกลุ่มอาการ ปัจจุบันในฐานข้อมูล OMIM มีโรคที่สัมพันธ์กับยีนกว่าหกพันโรค ซึ่งหลายพันโรคใช้เวลาในช่วงสิบปีที่ผ่านมาในการค้นพบในบางกลุ่ม เช่น โรคมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ในช่วงเวลาไม่ถึงห้าปีที่ผ่านมา มีการค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคมะเร็งพันธุกรรมเพิ่มขึ้นด้วยอัตราประมาณเดือนละหนึ่งยีน ปัจจุบันการตรวจยีนพันธุกรรมมะเร็งอาจตรวจพร้อม ๆ กันมากกว่า 150 ยีน ในขณะที่เมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีการตรวจยีนประมาณ 100 ยีนเท่านั้น นอกจากจำนวนยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคที่รู้จักที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวแล้ว ดังที่กล่าวไว้ว่ากลไกการเกิดโรคหรือการกลายพันธุ์ก็มีความสำคัญในการเลือกการตรวจโรคกลุ่มที่น่าสนใจ และมีการค้นพบว่าเป็นสาเหตุของโรคโดยส่วนใหญ่เป็นโรคในระบบประสาท คือโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ repeat expansion ตัวอย่างได้แก่ กลุ่มอาการ Fragile X ที่ค้นพบการกลายพันธุ์ในลักษณะนี้ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2536 และจนถึง พ.ศ. 2546 มีการค้นพบโรคที่เกิดจาก repeat expansion นี้อีกหลายสิบโรค⁽²⁵⁾ แล้วไม่มีการค้นพบโรคในลักษณะนี้อีก จนพบ *C9ORF72* ที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ frontal lobe dementia/amyotrophic lateral sclerosis ในปี พ.ศ. 2554 จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2561⁽²⁶⁾ ที่มีการค้นพบว่า การกลายพันธุ์แบบ repeat expansion ใน intron ของหลายยีนเป็นสาเหตุของกลุ่มอาการลมชักในผู้ใหญ่แบบกระตุ้นแบบไม่ແ่ละงชนิดครอบครัว (familial adult onset myoclonic epilepsy) ทั้งนี้ เพราะมีเทคโนโลยีใหม่เกิดขึ้นคือ long read sequencing technology ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในที่นี้ แต่จะเห็นว่าเทคโนโลยีในการตรวจทางพันธุกรรมมีการพัฒนาอย่างก้าวกระโดดในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา รวมทั้งโรคหรือกลุ่มอาการที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมก็มีการค้นพบอย่างมากมายในอัตราที่คาดไม่ถึง โรคเหล่านี้ อย่างน้อยร้อยละสิบจะแสดงอาการในผู้ใหญ่เท่านั้น อายุรแพทย์จะต้องมีบทบาทที่ตระหนักถึงโรคในผู้ใหญ่ว่าอาจจะมีสาเหตุมาจากพันธุกรรมได้ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับเวชปฏิบัติในปัจจุบันได้แก่โรคในกลุ่มมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม การเลือกการส่งตรวจทางพันธุกรรมควรปรึกษาแพทย์เวชศาสตร์พันธุกรรม เพื่อประเมินความน่าจะเป็นไปได้ที่จะมีสาเหตุจากพันธุกรรม และพิจารณาเลือกการส่งตรวจที่ครอบคลุมสาเหตุในวินิจฉัยแยกโรคอย่างเหมาะสม การตรวจแบบทั้งจีโนม ไม่ว่าจะเป็น array comparative genomic hybridization, WES หรือ WGS โดยไม่ได้พิจารณาถึงข้อจำกัดของการตรวจวิธีต่าง ๆ หรือวินิจฉัยแยกโรคให้เหมาะสมก่อนทำการ

ตรวจ แม้จะดูเป็นแนวโน้มที่มีการปฏิบัติมากขึ้น คล้าย ๆ กับการตรวจวินิจฉัยทางภาพหรือส่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบหว่านแห จัดเป็นเวชปฏิบัติที่ไม่เหมาะสม และดังที่กล่าวไว้ในหัวข้อนี้ การส่งตรวจซ้ำไม่มีความจำเป็นยกเว้นการตรวจเดิมมีปัญหาเรื่องความน่าเชื่อถือของผล หรือการตรวจที่ส่งใหม่มีความไวและความจำเพาะกับภาวะที่สงสัยหรือนึกถึงมากขึ้นเท่านั้น

2. อย่างสังการตรวจ *APOE* ในการตรวจหาความเสี่ยงของการเกิดสมองเสื่อมอัลไซเมอร์

อัลไซเมอร์เป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดในภาวะสมองเสื่อม อัตราความชุกที่พบในช่วงชีวิตอาจสูงถึงร้อยละ 10 โดยพบว่าเกือบทั้งหมดจะเกิดหลังอายุ 60 ปี ซึ่งพบว่าอาจจะมีประวัติครอบครัวได้ราวร้อยละ 20 พบว่าผู้ที่มีประวัติครอบครัวในญาติลำดับที่หนึ่งอาจมีความเสี่ยงในการเกิดอัลไซเมอร์ราวสองเท่าของประชากรทั่วไป ในขณะที่กลุ่มที่มีอาการเกิดก่อนอายุ 60 ปี มีเพียงร้อยละ 5 ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ทั้งหมด และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีครึ่งหนึ่งที่มีประวัติครอบครัวที่มีอัลไซเมอร์ในอายุน้อย และเข้าได้กับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น (Familial Early Onset Alzheimer Disease: EOAD)⁽¹⁶⁾ ในกลุ่มนี้พบว่ามีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ในยีนที่เป็นสาเหตุที่มี penetrance สูงมาก หมายถึงถ้าพบการกลายพันธุ์จะพบว่าโอกาสพัฒนาไปเป็น EOAD สูงมากเกือบร้อยละร้อย ได้แก่ ยีน *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* ซึ่งหากพบผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ควรจะได้รับการประเมินจากแพทย์เวชพันธุศาสตร์เพื่อให้คำแนะนำในการประเมินญาติที่มีความเสี่ยง และเลือกการส่งตรวจพันธุกรรมที่เหมาะสม หลังจากให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์แล้ว

ในขณะที่มีความพยายามศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ในคนส่วนใหญ่ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า polymorphism ในยีน *APOE* มีการศึกษามากที่สุด โดยพบว่า *APOE4* มีความสัมพันธ์ในเชิงบวก คือ พบหนึ่งอัลลีลในผู้ป่วยได้บ่อยกว่าผู้ที่ไม่พบโรคสองเท่า และพบสองอัลลีลได้บ่อยกว่าผู้ที่ไม่พบโรค 4 เท่า ในขณะที่พบ *APOE2* ได้น้อยกว่าในผู้ป่วย ทำให้มีสมมติฐานว่า *APOE4* เป็นอัลลีลที่เพิ่มความเสี่ยงในขณะที่อัลลีลที่อาจจะป้องกันการเกิดโรคคือ *APOE2* อย่างไรก็ตามมีการพบ (ความไว) *APOE4* ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์เพียงร้อยละเจ็ดสิบเป็นอย่างมาก ในขณะที่กว่าร้อยละแปดสิบของผู้ที่มี *APOE4* อย่างน้อยหนึ่งอัลลีล ก็ไม่พบว่ามีพัฒนาเป็นอัลไซเมอร์ นั่นคือ การตรวจ polymorphism ของ *APOE4* เพื่อจะวินิจฉัยหรือทำนายโอกาสการเกิดโรคนั้นมีความไวที่ต่ำ มีความไม่จำเพาะเจาะจงกับภาวะนี้ และมี penetrance ที่ต่ำ ดังนั้นสมาคมต่าง ๆ รวมทั้งสมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ของอเมริกา และสมาคมประสาทวิทยาของอเมริกา หรือชมรมโรคสมองเสื่อมในประเทศไทย และสมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ (ผ่านแถลงการณ์จุดยืนการตรวจที่มุ่งตรงต่อผู้บริโภคที่มักมีการแนะนำการตรวจนี้) จึงให้ความเห็นไปในทางเดียวกันว่าไม่แนะนำการตรวจ *APOE* เพื่อการวินิจฉัยหรือการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการในการป้องกันโรคอัลไซเมอร์ที่ได้ผล ผู้ที่ได้รับการตรวจและไม่ได้รับคำแนะนำที่เหมาะสมยังอาจจะเสี่ยงต่อการได้รับคำแนะนำให้ใช้อาหารเสริมหรือผลิตภัณฑ์ที่ขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับ และอาจส่งผลเสียเช่นเกิดอันตรกริยากับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ และอาจเกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง เช่นตัวอย่างการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่พบว่าเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะเลือดออกในสมองได้เป็นต้น^(27, 28)

3. อย่างสังการตรวจ *MTHFR* ในการตรวจประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยสงสัยภาวะลิ่มเลือดจากพันธุกรรม

ภาวะ venous thromboembolism จัดเป็นภาวะที่พบบ่อยในต่างประเทศ มีความชุกราว 1-2 ใน 1,000 ในต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์ในกลุ่มผิวขาวและผิวดำสูงกว่าผู้มีเชื้อชาติเอเชีย 2-4 เท่า⁽²⁹⁾ ภาวะนี้มีอัตราเสียชีวิตที่สูง แม้จะมีการให้ยา anticoagulant ดังนั้นจึงมีการให้ยาป้องกันในผู้ที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ที่เข้ารับการผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ในโรงพยาบาล หรือ ผู้ป่วยอายุรกรรมที่มีข้อบ่งชี้เพิ่มอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดแข็งตัว เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง แต่อุบัติการณ์และความชุกนี้ต่ำกว่าในเอเชียรวมทั้งในประเทศไทย⁽³⁰⁾ จึงไม่มีการให้ยาป้องกัน แบบเป็นประจําในผู้ป่วย มีการศึกษาอุบัติการณ์ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยบาดเจ็บที่ได้นอนโรงพยาบาล พบว่า ในกลุ่มต่างชาติมีอุบัติการณ์สูงกว่าคนไทย 4-5 เท่า

สาเหตุหนึ่งของความแตกต่างของอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในแต่ละเชื้อชาติ ก็คือปัจจัยทางพันธุกรรม ซึ่งพบว่าสาเหตุสำคัญของภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ คือการพบ ภาวะ Factor V Leiden⁽³¹⁾ ซึ่งเป็น polymorphism ที่ทำให้ factor V จับได้ไม่ดีกับ protein C ซึ่งเป็น natural anti-coagulant ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันประมาณ 4-5 เท่า พบได้ถึงร้อยละ 3 ในคนที่มีเชื้อสายยุโรปที่ไม่ใช่ชาวฟินนิช หรือร้อยละ 2 ในคนที่มีเชื้อสายยุโรปที่เป็นชาวฟินนิช ในขณะที่พบประมาณร้อยละ 1 ในชาวเอเชียใต้หรือชาวละตินอเมริกา แต่พบเพียง 1 ในหมื่นของพวกที่มีเชื้อสายเอเชียตะวันออก ในขณะที่คนไทยกว่าสองพันคน ไม่พบภาวะ Factor V Leiden นี้เลย ในขณะที่ภาวะที่พบบ่อยที่สุดในประชากรไทย จากการศึกษาของ ศ.นพ. พลภัทร โรจนครินทร์ ในผู้ที่มาบริจาคเลือด คือภาวะ protein S deficiency⁽³²⁾ พบถึงร้อยละ 3.7 แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิด venous thrombosis น้อยกว่า Factor V Leiden โดยเพิ่มความเสี่ยงประมาณสองเท่า จึงเป็นเหตุหนึ่งที่อุบัติการณ์ของ venous embolism ในประเทศไทยอาจจะน้อยกว่าต่างประเทศ อย่างไรก็ตาม protein S deficiency ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อลิ่มเลือดอุดตันในฝั่งหลอดเลือดแดงด้วย arterial thrombosis

ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา ซึ่งอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน เช่น หลอดเลือดสมอง หรือ หลอดเลือดหัวใจ มีการศึกษาต่าง ๆ เพื่อหาปัจจัยเสี่ยง หรือ สารเครื่องหมายของภาวะนี้อย่างมากมาย จนปัจจุบันพบว่า บุหรี่และระดับโคเลสเตอรอลในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุด แต่ในอดีตมีการพบว่าภาวะ hyperhomocysteinemia มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน ระดับ homocysteinemia มีความสัมพันธ์กับระดับวิตามินบี 12 และระดับโฟเลต ในเลือด คือพบว่าผู้ที่ขาดวิตามินบี 12 หรือ โฟเลตจะมีระดับ homocystein ในเลือดสูง และมีการศึกษาพบว่า polymorphism ในยีนที่เกี่ยวข้อง ในเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนเมธายโอนีนจะมีผลต่อระดับ homocystein ในเลือด โดยที่มีการศึกษามากคือ polymorphism ของยีน *MTHFR* ซึ่งสร้างเอนไซม์ methylene tetrahydrofolate reductase มีการศึกษาแรก ๆ ที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของจีโนไทป์บางตัว คือ c.665C->T ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือด และ ภาวะการสูญเสียการตั้งครรรค์ซ้ำซ้อน หลังจากนั้นก็มีการแนะนำการตรวจ polymorphism ในยีน *MTHFR* มากมาย ไปหลายภาวะ ซึ่งการศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบหาความสัมพันธ์ในการตรวจประชากรขนาดเล็ก ในภาวะต่าง ๆ ไม่ได้มีการยืนยันจากการศึกษาขนาดใหญ่ นอกเหนือไปจากนั้น แม้ว่าอาจจะมีความสัมพันธ์จริง ขนาดหรือผลจากจีโนไทป์นี้ก็ยังมีผลน้อยมากต่อลักษณะที่สนใจศึกษา ซึ่งมักพบว่าเพิ่มความเสี่ยง

ของภาวะที่สนใจไม่เกิน 1.5 เท่า ซึ่งไม่มีความหมายในเชิงคลินิก ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำการตรวจจีโนทัยป์ของ *MTHFR* ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอุดตัน หรือหลอดเลือดแดงอุดตัน หรือภาวะสูญเสียการตั้งครรภ์ซ้ำซ้อนอีก⁽³³⁾

การตรวจนี้บางครั้งมีผู้นำไปใช้ในการให้คำแนะนำเรื่องอาหาร หรืออาหารเสริม เช่นในกรณีที่พบจีโนทัยป์เสี่ยงดังกล่าว ก็จะมีการแนะนำให้อาหารเสริมซึ่งอาจจะมียาวิตามินบี 12 หรือโฟเลต อย่างไรก็ตามแม้ว่าการให้วิตามินบี 12 หรือโฟเลต ในขนาดที่แนะนำให้รับประทานจะไม่ส่งผลเสียต่อสุขภาพมากนัก แต่จากการศึกษาด้วยการให้วิตามินบี 12 หรือโฟเลต เพื่อหวังลดระดับ homocysteine ในเลือดนั้น ไม่ปรากฏว่ามีการศึกษาใดที่ได้ผลในการลดอุบัติการณ์ของภาวะหลอดเลือดอุดตันอย่างที่คาดการณ์ไว้ และปัจจุบันก็ไม่ได้มีคำแนะนำในการให้โฟเลตในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันแบบให้เป็นประจำยกเว้นมีข้อบ่งชี้ ดังนั้นการตรวจจีโนทัยป์ในลักษณะนี้ ไม่คิดว่าได้ประโยชน์จริง มีการให้บริการการตรวจจีโนทัยป์ของยีนนี้ และยีนอื่น ๆ ที่เป็นลักษณะเดียวกันคือค้นพบจากการศึกษาเชิงหาความสัมพันธ์ และมีขนาดของผลต่ำ ซึ่งไม่มีประโยชน์ทางคลินิก โดยในต่างประเทศจะเป็นลักษณะการให้ตรวจโดยเข้าถึงผู้บริโภคโดยตรง (direct to consumer genetic testing: DCGT) เมื่อได้ผลก็อาจจะเป็นภาระต่อแพทย์เมื่อมีการนำผลมาขอคำแนะนำ แต่แพทย์ทั่วไป ก็มักไม่มีความรู้ หรือความมั่นใจในการให้คำแนะนำเกี่ยวกับผลการตรวจเหล่านี้ ซึ่งในความเป็นจริงก็คือไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจนใด ๆ ในประเทศไทยสถานการณ์ยิ่งย่ำแย่กว่าในต่างประเทศ โดยมีแพทย์กลุ่มหนึ่งที่มักเรียกตัวเองรวม ๆ ว่าแพทย์เวชศาสตร์ชะลอวัย มักจะแนะนำการตรวจลักษณะนี้ควบคู่ไปกับการตรวจที่ไม่จำเป็นอีกจำนวนมาก เช่น การตรวจระดับโลหะหนัก การตรวจฮอร์โมน การตรวจระดับเมตาบอลิซึม แล้วให้คำแนะนำเรื่องอาหารหรือมักจะเป็นในลักษณะให้สารอาหารเสริมโดยไม่มีข้อมูลสนับสนุนในทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ สมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ สหรัฐอเมริกา สมาคมมนุษยพันธุศาสตร์ สหรัฐอเมริกา และสมาคมพันธุศาสตร์อังกฤษและอีกหลายประเทศ ต่างออกแถลงการณ์หรือจุดยืนต่อการตรวจในลักษณะ DCGT นี้ไป ในรูปแบบเดียวกันว่าไม่แนะนำการตรวจนี้⁽³⁴⁾ เพื่อทำนายการกินอาหาร การออกกำลังกาย สมรรถนะร่างกาย แนวโน้มสติปัญญา หรือความถนัด โดยในกรณีหลังอาจส่งผลเสียต่อพัฒนาการ หรือการเลี้ยงดูเด็กเป็นอย่างมาก สมาคมเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ก็ได้มีออกแถลงการณ์จุดยืนในเรื่องนี้เช่นเดียวกัน อายุรแพทย์ในอนาคตจะต้องเผชิญกับค่านิยมการตรวจพันธุกรรมลักษณะนี้อย่างเลี่ยงไม่ได้ ในทางการควบคุม มีการร่างกฎหมายควบคุมการให้บริการการแพทย์ขั้นสูง ซึ่งรวมถึงการตรวจในทางจีโนมิกส์ในสถานพยาบาล แต่ผลบังคับใช้ จะมีมากน้อยแค่ไหน คงต้องติดตามต่อไป

4. อย่างสังการตรวจ HFE ในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีประวัติภาวะเหล็กเกินหรือประวัติครอบครัวที่พบ HFE-associated Hereditary Hemochromatosis

ภาวะเหล็กเกินสะสมในร่างกาย iron overload หรือ hemochromatosis จัดเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ในประเทศไทย แต่เป็นภาวะเหล็กสะสมในร่างกายชนิดทุติยภูมิ ทั้งที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดเป็นประจำ จะพบภาวะเหล็กสะสมในร่างกาย และจำเป็นต้องได้รับยาขับเหล็กหลายแสนคนทั่วประเทศ ในขณะที่ภาวะเหล็กสะสมในร่างกายชนิดปฐมภูมิ (primary hereditary hemochromatosis) พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติตะวันตก โดยภาวะที่พบบ่อยที่สุด

คือ primary hereditary hemochromatosis ในผู้ป่วย homozygous C282Y ในยีน *HFE* ซึ่งจัดเป็นสาเหตุที่พบได้ว่าเป็นสาเหตุของภาวะตับแข็ง และจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ แต่หากพบในระยะที่ยังไม่มีตับแข็ง แล้วให้การรักษาด้วยการถ่ายเลือดออก phlebotomy ก็พบว่าสามารถป้องกันการเข้าสู่ระยะที่ต้องปลูกถ่ายตับได้⁽³⁵⁾

พบภาวะ heterozygous ของ C282Y ในยีน *HFE* ถึงร้อยละ 5.7 ในคนเชื้อสายยุโรปตะวันตก และประมาณร้อยละ 1 ในละตินอเมริกาและอเมริกันแอฟริกัน แต่พบเพียง 2 ใน 1,000 รายในชาวเอเชียใต้ และพบเพียง 1 ใน 10,000 ในเอเชียตะวันออก ในตัวอย่างชาวไทยกว่าสองพันราย ไม่พบ C282Y เลย⁽³⁶⁾ เมื่อคาดการณ์แล้วจึงพบผู้ที่มีภาวะ homozygous C282Y ได้ราว 1 ใน 1,600 ราย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้จะพัฒนาไปจนแสดงอาการหรือหลักฐานของภาวะเหล็กเกินได้เพียงร้อยละ 25 (โดยพบบ่อยมากกว่าในเพศชาย) คาดว่ามีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาจากภาวะเหล็กเกินด้วยภาวะ homozygous C282Y ราวห้าหมื่นราย แต่ไม่น่าจะพบผู้ป่วยดังกล่าว หรือพบน้อยมากในเอเชียตะวันออกและประเทศไทย มีการศึกษาผู้ป่วย homozygous Hb E ในประเทศไทย⁽³⁷⁾ ที่พบภาวะเหล็กเกินได้พอควรแต่ไม่รุนแรง และมักจะไม่ต้องได้รับการรักษา เพื่อดูว่ามี polymorphism ใน ยีน *HFE* หรือไม่ ปรากฏว่าไม่พบ C282Y เลยในตัวอย่างร้อยละ 100 แต่พบ H63D 1 ราย ซึ่ง polymorphism นี้โดยปกติจะไม่สามารถแสดงอาการแม้จะพบว่าเป็น homozygous แต่ถ้าพบเป็น compound heterozygous กับ C282Y หรือ polymorphism ที่ loss of function อื่น ๆ (พบน้อยมาก) อาจจะเป็นสาเหตุของภาวะ hemochromatosis ที่ต้องได้รับการรักษาได้

โดยสรุปไม่แนะนำให้การตรวจ genotype ของ *HFE* ในคนไทย หรือเชื้อสายเอเชียตะวันออก ในภาวะ hemochromatosis อย่างไรก็ตามในคำแนะนำนี้ ไม่แนะนำให้การตรวจ genotype ของ *HFE* ในคนทั่วไป ที่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเหล็กเกิน ทั้งนี้เพราะพบได้บ่อย แต่ก็พบว่าคนส่วนใหญ่ที่มี genotype ที่เสี่ยงนี้ ก็ไม่พัฒนาไปเป็น hemochromatosis สำหรับภาวะ primary hemochromatosis ที่พบในประเทศไทย ที่เคยมีรายงานเป็น primary hemochromatosis type IV หรือ autosomal dominant hereditary hemochromatosis จากยีน ferroportin (*SLC11A3*)⁽³⁸⁾

5. อย่าสั่งการตรวจเอ็กโซมหรือจีโนมซีควนซ์ ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลและยินยอมให้ทำการตรวจ โดยต้องมีสาระรวมถึงโอกาสเป็นไปได้ในการตรวจพบอุบัติการณ์

การตรวจทางพันธุกรรมในปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยี next generation sequencing อย่างกว้างขวางมากขึ้นดังที่ได้กล่าวถึงเทคนิคการตรวจพันธุกรรมในปัจจุบันในหัวข้อแรก และเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยที่ทำการตรวจมีสาเหตุมาจากพันธุกรรมแบบยีนเดี่ยว โดยที่ไม่มีการตรวจพันธุกรรมแบบหลายยีนพร้อมกันที่เหมาะสม เช่น กลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง หรือมีวินิจฉัยแยกโรคที่กว้างขวาง ไม่สามารถตัดสินกลุ่มโรคได้ตรงไปตรงมา ซึ่งหลายกรณีเป็นโรคที่อาจมีสาเหตุมากกว่าหนึ่งสาเหตุ ในกรณีนี้การส่งตรวจพันธุกรรมแบบครอบคลุมทั้งจีโนมจะเป็นการตรวจที่คุ้มค่าที่สุด การตรวจพันธุกรรมแบบครอบคลุมทั้งจีโนม มีได้ตั้งแต่การตรวจ cytogenetics ได้แก่การตรวจ array comparative genomic hybridization ซึ่งใช้สำหรับการตรวจหาความผิดปกติแบบ microdeletion/microduplication ได้ดี ซึ่งพบว่าเป็นสาเหตุของกลุ่มโรคความผิดปกติแต่กำเนิดหลาย ๆ

ระบบ กลุ่มโรคความผิดปกติทางสติปัญญาและกลุ่มออทิสซึมได้ราวร้อยละ 15-20 แต่การตรวจในอีกลักษณะหนึ่งเป็นการตรวจในระดับลำดับเบส ได้แก่การตรวจ WES หรือ WGS ซึ่งจะตรวจเฉพาะในส่วน coding และตรวจทั้งจีโนมตามลำดับ การตรวจ WES มีการใช้ในการวิจัยในการค้นพบยีนใหม่ ๆ จำนวนมากในสิบปีที่ผ่านมา และมีการนำมาใช้ในทางคลินิกทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่น้อยลงมาถึงหกปีที่ผ่านมา การตรวจ WES มีข้อดีคือการตรวจเฉพาะส่วน coding ของจีโนมซึ่งมีประมาณร้อยละ 2 เท่านั้น เป็นส่วนที่เราเข้าใจมันมากที่สุด คือสามารถทำนายความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเมื่อมีการกลายพันธุ์ และอาจทำนายการสูญเสียการทำงานของยีนได้อย่างค่อนข้างมีความมั่นใจ การตรวจในส่วน รอยต่อ exon-intron หรือตำแหน่ง splice site ก็พบว่ามีการกลายพันธุ์ในตำแหน่งเหล่านี้ประมาณร้อยละ 15 ของการกลายพันธุ์ก่อโรคทั้งหมดที่รู้จัก ปัจจุบันการกลายพันธุ์ที่รู้จักเกือบทั้งหมดจะเป็นการกลายพันธุ์ในส่วน coding นี้ แต่พบว่าโอกาสการตรวจพบการกลายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของโรค มีเพียงร้อยละ 25-60 แล้วแต่กลุ่มประชากรหรือกลุ่มโรคที่ทำการศึกษา เชื่อว่าการตรวจการกลายพันธุ์ในส่วน non-coding ซึ่งอาจจะเป็น regulatory region หรือ ในบริเวณ deep intron ที่อาจมีผลต่อ splicing น่าจะพบการกลายพันธุ์ได้มากขึ้น นอกไปจากนั้นการกลายพันธุ์ในลักษณะที่ไม่ใช่การเปลี่ยนแปลงลำดับเบส หรือการเปลี่ยนแปลงในเบสเพียงไม่กี่เบส ไม่เกิน 10 หรือ 20 เบส ซึ่งมักจะเรียกว่า structural variation เช่น การหายไปของทั้ง exon หรือเกินมาทั้ง exon หรือหลาย exon จะไม่สามารถตรวจได้อย่างแม่นยำใน WES เนื่องจาก bias ในขณะที่ทำการ capture ในส่วน coding มาและ depth ของการ sequencing อาจจะไม่มากพอ ที่จะทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงแบบ copy number variation สามารถจำแนกออกจาก background noise ได้ การตรวจแบบ WGS จะสามารถตรวจการกลายพันธุ์ในลักษณะนี้ได้แม่นยำมากกว่า อย่างไรก็ตาม การตรวจทั้งจีโนมก็มีข้อเสียที่ยังไม่ได้นำมาใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลาย คือจำเป็นต้องใช้การประมวลผลคอมพิวเตอร์ที่ประสิทธิภาพสูงกว่า WES รวมทั้งที่จัดเก็บข้อมูลที่มากกว่าเป็นร้อยเท่า ในปัจจุบันค่าใช้จ่ายของ WGS ที่ให้บริการจึงสูงกว่า WES ประมาณสี่ถึงสิบเท่า และมักจะใช้ในการวิจัยเป็นส่วนใหญ่

การตรวจในลักษณะทั้งจีโนมนี้มีลักษณะจำเพาะที่เหมือนกันคือมีโอกาสตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในที่อื่น ๆ ของจีโนมที่อาจจะไม่ได้อธิบายหรือเป็นสาเหตุของโรคหรือปัญหาที่มาปรึกษา เรียกว่าผลทุติยภูมิหรือผลที่พบโดยบังเอิญ (secondary finding หรือ incidental finding) ในบางกรณีผลทุติยภูมิเหล่านี้ อาจจะแสดงว่าผู้ที่มีความเสี่ยงในการพัฒนาเป็นโรคหรือภาวะสุขภาพในอนาคตหรือมีโรคหรือภาวะที่มองข้ามไป ที่มีอันตรายต่อสุขภาพรุนแรงถ้าไม่ทราบมาก่อน และมีการรักษาหรือการป้องกันภาวะทุพพลภาพนั้น ๆ หรือป้องกันการเสียชีวิตได้ ผลดังกล่าวอาจจะเรียกว่า actionable result ซึ่งในทางเวชจริยศาสตร์ ปัจจัยสำคัญหนึ่งคือการคำนึงถึงประโยชน์ของผู้ป่วยหรือผู้มารับคำปรึกษา แต่ในทางตรงกันข้ามก็ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงจากการทราบข้อมูลจากการตรวจหรือการวิจัยนั้น เช่น ถ้าผลลัพธ์นั้นไม่ได้มีผลต่อสุขภาพที่ชัดเจน เช่น penetrance ในการเกิดโรคต่ำหรือไม่ทราบแน่ชัด หรือยังไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผล หรือมีการรักษาแต่การรักษานั้นอาจจะมียาแพงจนไม่สามารถเข้าถึงได้ แม้จะได้รับบริการวินิจฉัยการตรวจก็อาจจะไม่ได้ก่อประโยชน์ แต่อาจส่งผลเสีย เช่นทำให้เกิดความกังวลโดยไม่จำเป็น และอาจมีการตรวจหรือการคัดกรองที่ไม่จำเป็น หรือถ้าข้อมูลไปถึงนายจ้างหรือบริษัทประกันก็อาจส่งผลให้เกิดความกังวลว่าจะมีการคัดเลือกให้เข้าทำงานที่ไม่

เป็นธรรมหรือการไม่รับทำประกันหรือรับทำประกันในราคาที่สูงกว่าคนทั่วไป และในเรื่องนี้ ในประเทศไทยก็ยังไม่มียกกฎหมายคุ้มครองผู้ที่มาทำการตรวจด้วย

แม้จะพิจารณาจากมุมมองหลายด้านแล้ววิทยาลัยเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ของสหรัฐอเมริกา ก็ได้รวบรวมโรคพันธุกรรมที่อาจตรวจพบจากการตรวจ WES หรือ WGS ที่ไม่ใช่ผลปฏิกิริยาหรือที่เกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย ที่อาจแนะนำให้มีการแจ้งผลกลับต่อผู้ป่วยได้ เพื่อประโยชน์ในการวางแผนดูแลติดตามและป้องกันโรคได้ ซึ่งมีการปรับปรุงมาจนถึงเวอร์ชันปัจจุบันคือเวอร์ชัน 3⁽³⁹⁾ มีทั้งหมด 73 ยีน โดยเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง 28 ยีน ยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด 33 ยีน และมีเพิ่มโรคในกลุ่มเมตาบอลิก 4 โรค และมีภาวะอื่น ๆ อีก 8 โรค ในกรณีที่โรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อยจะแนะนำให้รายงานเฉพาะกรณีที่พบว่ามีทั้งสองอัลลีล แต่ไม่แนะนำในกรณีเป็นพาหะ ในต่างประเทศพบว่าหลังจากที่มีคำแนะนำในเรื่องการรายงานผลหัตถุณภูมิ มีผู้ที่มารับการตรวจ WES เพื่อหาสาเหตุของโรคอื่นๆ พบผลหัตถุณภูมิราวร้อยละ 1.7⁽⁴⁰⁾ (ใช้คำแนะนำเวอร์ชัน 1 56 ยีน) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการตรวจ WES ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบถึงกว่าร้อยละ 15 (ใช้คำแนะนำเวอร์ชัน 3 73 ยีน) เมื่อดูในรายละเอียดพบว่าเกือบครึ่ง เป็น pathogenic Variant ใน *SCN5A* ซึ่งหากพิจารณาถึงความถี่และโอกาสการเกิดภาวะจาก variant ที่พบน่าจะไม่สามารถจัดเป็น high penetrance pathogenic variant ตามเกณฑ์ของ ACMG/AMP ได้ และหากไม่นับ OTC ในผู้หญิงซึ่งเพิ่มเข้ามาในเวอร์ชัน 3 จะมีผู้ที่ได้รับประโยชน์จากการตรวจและรายงานผลในส่วนหัตถุณภูมิราวร้อยละ 4 เป็นอย่างน้อย

ในกลุ่มอีกกลุ่มหนึ่งที่จะต้องมีการพิจารณาถึงประโยชน์จากการรายงานผลหัตถุณภูมิคือกลุ่มผู้ปกครองของเด็กที่ได้รับการตรวจด้วย WES หรือ WGS ซึ่งพบว่าการตรวจแบบ Trio Parent-Child อาจเพิ่มโอกาสการตรวจยืนยันผลในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก แต่พ่อแม่ของเด็กอาจมีการตรวจพบ secondary findings ได้ในกรณีนี้การพิจารณาการรายงานผลในพ่อแม่ก็มีความสำคัญต้องได้รับการพิจารณา จากการศึกษาล่าสุดในศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์จีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำในผู้ปกครอง 1,565 ราย⁽⁴¹⁾ และตัดสินใจเกี่ยวกับโรคปฏิกิริยาออกไป พบ pathogenic/likely pathogenic variants ถึงร้อยละ 12 อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณา variant ที่พบ พบ variant ซ้ำ ๆ ในยีน *PTEN* ถึง 6 ราย และ *TGFBR2* ถึง 19 ราย และ *MYBPC3* ถึง 16 ราย ซึ่งในกรณีของ *TGFBR2* เมื่อดูในรายละเอียดแล้ว พบในบางประชากรสูงถึงร้อยละ 1 เช่นเดียวกับที่พบในประชากรกลุ่มนี้ ซึ่งมีอัตราสูงเกินไปเมื่อพิจารณาโรคที่พบที่เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีนเหล่านี้ คือ Cowden syndrome, Loey-Dietz syndrome และ hypertrophic cardiomyopathy และในฐานะข้อมูลที่ใช้คือ ClinVar ก็พบว่าการแปลผลที่ขัดกันมากเกินไปที่จะสรุปได้ว่า variant ที่พบนี้เป็น pathogenic variant อย่างไรก็ตามเมื่อตัด variant ในยีนกลุ่มนี้ไปแล้วก็ยังพบว่ามี actionable variant ในประชากรไทยกลุ่มนี้ถึงร้อยละ 9 เมื่อพิจารณา WES ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ส่งตรวจพันธุกรรมด้วยวิธี WES ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์กว่าร้อยละ 15 ก็พบอุบัติการณ์ของ secondary finding สูงถึงร้อยละ 14 แต่เมื่อตัด variant ที่น่าสงสัยคือ *SCN5A* ซึ่งจากข้อมูลในปัจจุบันน่าจะเป็น risk variant มากกว่า causative variant ก็ยังมีอุบัติการณ์ของ secondary findings ที่สูงมาก หากรวม Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency ในผู้ชาย และรวมกลุ่ม Thalassemia เฉพาะ Beta-thalassemia ซึ่งพบ homozygous Hb E 1 ราย โดยตัด *SCN5A*

variant ออกดังกล่าว ก็พบว่าอุบัติการณ์ของ secondary findings สูงถึงร้อยละ 11 ในประชากรกลุ่มนี้ ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงโอกาสพบ secondary findings ในผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยวิธี WES พบสูงถึง 1 ใน 10 ตามหลักการให้ประโยชน์แก่ผู้ป่วยมากที่สุด จึงสนับสนุนว่าต้องมีการให้ข้อมูลถึงโอกาสในการตรวจพบผลทุติยภูมินี้ และให้ผู้ป่วยได้มีสิทธิ์เลือกว่าต้องการจะทราบผลเหล่านี้หรือไม่ในขณะที่ต้องปฏิบัติภารกิจควรมีการพัฒนาวิธีการวิเคราะห์ให้สามารถครอบคลุมยีนที่ให้คำแนะนำเหล่านี้ได้ อย่างมีประสิทธิภาพ และควรมีการปรับปรุงรายการนี้ให้สอดคล้องกับบริบทนี้ในอนาคตที่เหมาะสมสำหรับการรายงานผลนี้ในประเทศไทยต่อไป

Artificial Intelligence in Clinical Genetics and Genomics⁽⁴²⁾

ดังได้กล่าวแล้วถึงความหมายของคำว่า smart ว่าเป็นคุณสมบัติทางสติปัญญาที่มีความไว หรือเฉียบแหลม จึงมีการนำนี้มาใช้เมื่อพูดถึงความสามารถในการคำนวณของคอมพิวเตอร์เนื่องจากมีความเร็วสูง และไม่ผิดพลาด และเมื่อมีลักษณะการประมวลผลที่ใช้หลักการจากการทำงานของสมองมนุษย์ และสามารถจะมีการปรับปรุงการประมวลผลจาก ข้อมูลที่นำเข้าไป คล้ายคลึงกับการเรียนรู้ของมนุษย์ จึงเรียกคอมพิวเตอร์เหล่านี้ว่า AI หรือปัญญาประดิษฐ์ และเรียกเครื่องมือที่ใช้คอมพิวเตอร์ที่ทำงานในลักษณะนี้ว่า smart devices การแก้ปัญหาของ AI อาจแบ่งตามลักษณะของปัญหา เช่น การประมวลผลภาพ การวิเคราะห์หอนุกรมเวลา การรับรู้วิเคราะห์เสียง การประมวลผลภาษาธรรมชาติเป็นต้น ซึ่งถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยทางคลินิก เช่น การประมวลผลภาพทางรังสีวิทยา การประมวลผลข้อมูลที่เก็บข้อมูลต่อเนื่อง เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจในหอผู้ป่วยวิกฤติ หรือการวิเคราะห์ความผิดปกติในการใช้เสียงซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติในระบบประสาท หรือการประมวลผลภาษาธรรมชาติของมนุษย์ เพื่อสกัดข้อมูลมาวิเคราะห์จาก เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยตรง

การใช้ปัญญาประดิษฐ์กับการประยุกต์ใช้ทางเวชพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการประเมินหรือวิเคราะห์ทางพันธุศาสตร์หรือจีโนมิกส์ในปัจจุบันมีขนาดใหญ่ และซับซ้อนเกินกว่าสติปัญญาของมนุษย์จะทำการวิเคราะห์ได้ มีการประยุกต์ใช้ AI ในขั้นตอนต่าง ๆ ของการวิเคราะห์ทางพันธุศาสตร์และจีโนมิกส์ ได้แก่ การเรียกความผันแปรจากข้อมูลลำดับเบสทั้งหมดที่ได้ (variant calling) การจัดชนิดพยาธิสภาพของความผันแปร (variant classification) การจับคู่ความเป็นไปได้ของ genotype และข้อมูล phenotype ที่ได้มา และการทำนาย genotype phenotype correlation เป็นต้น มีตัวอย่างของการประยุกต์ใช้ เครื่องมือในทาง AI ที่ใช้ อัลกอริทึมที่นิยมใช้ได้แก่ deep neural network เพื่อเรียนรู้หรือเทรนด้วย ข้อมูลที่มีอยู่ เพื่อทำนายหรือใช้งานได้ดีขึ้น โดยดึงข้อมูลจากหลาย ๆ แหล่งเข้ามาใช้ร่วมกัน ปรากฏว่าในปัจจุบันในบางเรื่อง เช่น variant classification AI สามารถช่วย prioritize variant เพื่อให้พิจารณาในขั้นตอนต่อไปได้ (human validation) ซึ่งถ้าไม่ได้ใช้เครื่องมือเหล่านี้อาจจะใช้เวลานานมากและมองข้าม variant ที่อาจจะก่อโรคไป เนื่องจากมีข้อมูลมากเกินไป จนไม่สามารถจะจัดการได้ในอนาคตเมื่อข้อมูลมากขึ้นและความไวของอัลกอริทึมมากขึ้นหรือดีขึ้น อาจจะลดขั้นตอนที่มนุษย์ต้องมีความเกี่ยวข้องได้มาก ทำให้สามารถใช้เวลาเพื่อการจัดการด้านการวิจัยหรือด้านบริการผู้ป่วยได้ดีขึ้น ทั้งนี้ในปัจจุบันเป็นขั้นตอนที่เสียเวลามากขั้นตอนหนึ่งในการทบทวนความเป็นไปได้ของ variant กับพิโนทัยป์ที่ได้มา

สรุป

การตรวจทางพันธุกรรมในปัจจุบันมีความก้าวหน้าไปมาก ในขณะที่อายุรแพทย์ส่วนใหญ่ไม่ได้สนใจการตรวจทางพันธุกรรม เนื่องจากเข้าใจว่าโรคพันธุกรรมพบน้อยและไม่มีโอกาสได้เกี่ยวข้องในเวชปฏิบัติ ในขณะที่แพทย์บางสาขาย่อยในทางอายุรศาสตร์เริ่มสนใจโรคทางพันธุกรรม เพราะมีโอกาสได้พบผู้ป่วยที่น่าจะมีสาเหตุทางพันธุกรรมได้บ่อย และมีการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยปกติ เช่น มะเร็งชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม แต่ยังไม่มีความเข้าใจในการเลือกส่งตรวจ หรือแปลผลทางพันธุกรรมมากนัก บทความนี้เป็นจุดเริ่มต้นให้เห็นความซับซ้อน และความท้าทายในการพิจารณาเลือกการตรวจที่เหมาะสม ในทางปฏิบัติ ควรปรึกษาแพทย์เวชพันธุศาสตร์ก่อนการส่งตรวจทางพันธุกรรม และให้คำแนะนำทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมก่อนเสมอ

เอกสารอ้างอิง

- พจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน. ออนไลน์แอปพลิเคชัน ed. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานราชบัณฑิตยสภา; พ.ศ. 2554.
- Merriam-Webster Inc. Merriam-Webster’s collegiate dictionary. 10th ed. Springfield, Mass.: Merriam-Webster; 2002. 38a, 1557 p. p.
- ศัพท์คอมพิวเตอร์และเทคโนโลยีสารสนเทศ. 7 ed. กรุงเทพมหานคร: นานมีบุ๊คส์; พ.ศ. 2549.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921.
- Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17:333-51.
- Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet*. 2020;21:597-614.
- OMIM(R) Online Mendelian Inheritance in Man 2021 [updated October 2021. Available from: <https://omim.org/statistics/entry>
- Gardner SA, Weymouth KS, Kelly WS, Bogdanova E, Chen W, Lupu D, et al. Evaluation of a 27-gene inherited cancer panel across 630 consecutive patients referred for testing in a clinical diagnostic laboratory. *Hered Cancer Clin Pract*. 2018;16:1.
- Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:77-102.
- Shi Y, Li J, Zhang S, Wang M, Yang S, Li N, et al. Molecular Epidemiology of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology - Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One*. 2015;10:e0143515.
- Molinari F, Felicioni L, Buscarino M, De Dosso S, Buttitta F, Malatesta S, et al. Increased detection sensitivity for KRAS mutations enhances the prediction of anti-EGFR monoclonal antibody resistance in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4901-14.
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364:1126-33.
- Zhang Y, Zhang Y, Shi X, Lin B, Han J, Wang Y, et al. Clopidogrel versus Ticagrelor in CYP2C19 Loss-of-Function Allele Noncarriers: A Real-World Study in China. *Thromb Haemost*. 2021.
- Ferguson T. Improving health outcomes and promoting stewardship of resources: ABIM Foundation’s

- Choosing Wisely campaign. Virtual Mentor. 2012;14:880-4.
15. Genomics ACoMGa. ACMG Provides Recommendations on Genetic Testing Through the Choosing Wisely (R) Campaign 2015 [Available from: https://www.acmg.net/docs/ACMG_ChoosingWisely_Final.pdf
 16. Bird TD. Alzheimer Disease Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 17. Cirino AL, Ho C. Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 18. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 19. van Leeuwen RS, Ahmad S, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 20. Dietz H. Marfan Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 21. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 22. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 23. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 24. Barbier M, Gross MS, Aubart M, Hanna N, Kessler K, Guo DC, et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Hum Genet.* 2014;95:736-43.
 25. Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges? *Am J Hum Genet.* 2021;108:764-85.
 26. Liu C, Song Y, Yuan Y, Peng Y, Pang N, Duan R, et al. TTTCA Repeat Expansion of SAMD12 in a New Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy Pedigree. *Front Neurol.* 2020;11:68.
 27. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA.* 1995;274:1627-9.
 28. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13:597-605.
 29. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):298-305.
 30. Ikeda S, Miyahara Y. Ethnicity of patients with venous thromboembolism. -The incidence of venous thromboembolism in an Asian population. *Circ J.* 2011;75(8):1831-2.
 31. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
 32. Akkawat B, Rojnuckarin P. Protein S deficiency is common in a healthy Thai population. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 4:S249-54.
 33. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013;15(2):153-6.
 34. สมาคมเวชพันธุศาสตร์ และจีโนมิกส์ทางการแพทย์ แลกเปลี่ยนจุดยืนฉบับที่ 1 คำแนะนำในการตรวจพันธุกรรมแบบเข้าถึงผู้บริโภครโดยตรง [Available from: <https://tmgga.org/article.php?id=8>.
 35. Barton JC, Edwards CQ. HFE Hemochromatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean

LJH, Mirzaa G, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.

36. Shotelersuk V, Wichadakul D, Ngamphiw C, Srichomthong C, Phokaew C, Wilantho A, et al. The Thai reference exome (T-REx) variant database. Clin Genet. 2021.

37. Viprasit V, Vathesathokit P, Chinchang W, Tachavanich K, Pung-Amritt P, Wimhurst VL, et al. Prevalence of HFE mutations among the Thai population and correlation with iron loading in haemoglobin E disorder. Eur J Haematol. 2004;73(1):43-9.

38. Lok CY, Merryweather-Clarke AT, Viprasit V, Chinthammitr Y, Srichairatanakool S, Limwongse C, et al. Iron overload in the Asian community. Blood. 2009;114(1):20-5.

39. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021;23(8):1381-90.

40. Hart MR, Biesecker BB, Blout CL, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL, et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. Genet Med. 2019;21(5):1100-10.

41. Chetruengchai W, Shotelersuk V. Actionable secondary findings in the 73 ACMG-recommended genes in 1559 Thai exomes. J Hum Genet. 2021.

42. Solomon BD. Can artificial intelligence save medical genetics? Am J Med Genet A. 2021.