

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันพบว่าอัตราการตายของประชากรจากโรคร้ายแรงที่เกี่ยวข้องหรือมีความสัมพันธ์กับภาวะที่มีการเสียสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระ (free radical) กับสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่าภาวะออกซิเดทีฟสเตรส (oxidative stress) เช่น โรคหัวใจ โรคเบาหวาน และโรคมะเร็ง มีอัตราเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งโรคเหล่านี้เป็นปัญหาที่หลายประเทศกำลังให้ความสนใจ เนื่องจากเป็นโรคที่คร่าชีวิตประชากรเป็นจำนวนมากในแต่ละปี อีกทั้งยังเป็นโรคที่สร้างความทุกข์ทรมานทั้งทางร่างกายและจิตใจแก่ตัวผู้ป่วยเองและคนรอบข้าง ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการศึกษาค้นคว้าเพื่อป้องกันและรักษาโรคเหล่านี้ และเมื่อไม่นานมานี้ก็มีการค้นพบเอนไซม์ที่มีคุณสมบัติสามารถป้องกันการเกิดภาวะ oxidative stress ได้ คือ paraoxonase 2 (PON2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่มของ paraoxonase (PONs) ที่ประกอบไปด้วย PON1, PON2 และ PON3 โดย PON2 พบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ที่สำคัญของร่างกาย เช่น หัวใจ ตับ ไต ปอด รวมทั้งเซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์ของผนังหลอดเลือด (Ng. 2001 : 44444-44449) แต่ไม่พบในกระแสเลือด เอนไซม์ PON2 ประกอบไปด้วยกรดอะมิโนทั้งสิ้น 354 ตัว และมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 42-44 kDa อีกทั้งเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่เป็นแอนติออกซิเดนท์เอนไซม์ โดยเอนไซม์ PON2 สามารถป้องกันการเกิด lipid peroxidation ที่สำคัญคือ low density lipoprotein นอกจากนี้เอนไซม์ PON2 สามารถลด oxidative stress ทั้งในและนอกเซลล์ได้ (Ng. 2001 : 44444-44449); Harel. 2004 : 412-419) ยีนของเอนไซม์ PON2 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 7 ที่ตำแหน่งระหว่าง q21.3 และ q22.1 (Hong-Liang. 2003 : 766-779) จากการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *PON2* พบ polymorphisms ที่สำคัญอยู่ 2 ตำแหน่ง คือ glycine หรือ alanine ที่ codon 148 และ cysteine หรือ serine ที่ codon 311 (Hangel. 1999 : 217-224) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับทางคลินิกและโรคร้ายแรงต่างๆ เช่น ระดับ lipoprotein ในพลาสมา ระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และน้ำหนักตัวของทารกแรกเกิด (Hegele. 1998 : 394-399; Ng. 2001 : 44444-44449; Hong-Liang. 2003 : 766-779) myocardial infarction (MI) ในกลุ่มผู้สูบบุหรี่ (Martinelli. 2004 : 14-20; Saeed. 2007 : 238-244),

coronary artery disease (CAD) (Sanghera. 1998 : 36-44), Alzheimer's disease (Shi. 2004 : 201-204), coronary heart disease (CHD) (Ng. 2001 : 44444-44449; Hong-Liang. 2003 : 766-779; Draganov. 2004 : 78-88) และ microvascular complications ในโรคเบาหวาน (Mackness. 2005 : 363-368) ซึ่งในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการกระจายตัวของ *PON2* polymorphisms ที่ตำแหน่ง 311 ในกลุ่มประชากรยุโรป (Mackness. 2005 : 363-368) จีน (Shi. 2004 : 201-204) อินเดีย (Sanghera. 1998 : 36-44) และไทย (Nagila. 2009 : 892-898) มีลักษณะการกระจายตัวของ allele S มากกว่า allele C ส่วนการศึกษาการกระจายตัวของ *PON2* polymorphisms ที่ตำแหน่ง 148 ยังมีรายงานการศึกษาก่อนข้างน้อยและยังไม่มีรายงานการศึกษาในประชากรไทย รวมถึงยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัวของยีน *PON2* และค่าสารชีวเคมีในเลือด ดังนั้นการศึกษากการกระจายตัวและความสัมพันธ์ของ *PON2* polymorphisms ที่ตำแหน่ง 148 และ 311 ต่อค่าสารชีวเคมีในเลือดจึงมีความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคร้ายแรงต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ oxidative stress เพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันและการรักษาโรคต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยคือศึกษาการกระจายตัว polymorphisms ของยีน *PON2* ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 148 และ 311 ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทยโดยวิธี RFLP และศึกษาความสัมพันธ์ของยีน *PON2* ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย

## 1.3 ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาการกระจายตัวและหาความสัมพันธ์ polymorphisms ของยีน *PON2* ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 148 และ 311 ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทยที่เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี ณ สถานเวชศาสตร์ชั้นสูตร คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ไม่เป็นโรคตับ โรคไต โรคหอบหืด มะเร็งหรือได้รับยาลดไขมัน และไม่รวมสตรีที่อยู่ในระหว่างมีครรภ์หรือให้นมบุตร จำนวน 204 ราย

#### 1.4 สมมติฐานของการวิจัย

การกระจายตัว polymorphisms ของ *PON2* ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 148 และ 311 มีความสัมพันธ์กัน และมีความสัมพันธ์กับค่าสารชีวเคมีในเลือดในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย

#### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 ทราบการกระจายตัวของ polymorphisms ของยีน *PON2* ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 148 และ 311 และทราบความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphisms ของยีน *PON2* และค่าสารชีวเคมีในเลือดของกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาโรคในกลุ่มที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับชนิด polymorphisms ของยีน *PON2* ต่อไป

1.5.2 เพิ่มพูนความรู้และประสบการณ์ในการทำวิจัยให้กับอาจารย์ซึ่งจะทำให้เป็นประโยชน์ไปสู่การเรียนการสอน

1.5.3 เสริมสร้างความแข็งแกร่งในด้านวิชาการที่เกี่ยวกับ genetic diseases และ antioxidant & oxidative stress ให้กับคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ