

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันพบว่าอัตราการตายของประชากรจากโรคร้ายแรงที่เกี่ยวข้องหรือมีความสัมพันธ์กับภาวะที่มีความเสียหายต่อเซลล์ทำให้อนุมูลอิสระ (free radicals) มีปริมาณมากกว่าสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) หรือเรียกว่าภาวะออกซิเดทีฟสเตรส (oxidative stress) เช่น โรคมะเร็ง (cancer) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) มีอัตราเพิ่มสูงขึ้น โรคเหล่านี้เป็นปัญหาที่หลายประเทศกำลังให้ความสนใจ เนื่องจากเป็นโรคที่คร่าชีวิตประชากรเป็นจำนวนมากในแต่ละปี และสร้างความทุกข์ทรมานทั้งทางร่างกายและจิตใจแก่ตัวผู้ป่วยเองและครอบครัว ดังนั้นจึงมีการศึกษาค้นคว้าเพื่อป้องกันและรักษา ซึ่งเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการค้นพบเอนไซม์ที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดภาวะ oxidative stress ได้ คือ paraoxonase1 (PON1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่ม paraoxonase (PONs) ที่ประกอบไปด้วย PON1, PON2 และ PON3 โดย PON1 สังเคราะห์ที่ตับและไต (Ng. 2005 : 153-163) ประกอบด้วย amino acid 354 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 45 kDa ถูกหลั่งออกมาใน plasma และจับกับ high-density lipoprotein (HDL) (Sorenson. 1999 : 2214-2225; Deakin. 2004 : 435-447; James. 2004 : 1986-1994) PON1 เป็นเอนไซม์ที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (anti-atherosclerosis) เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สามารถ hydrolyze lipid peroxide จึงสามารถป้องกันการเกิด oxidation ของ low-density lipoprotein (LDL) และ high-density lipoprotein (HDL) ส่งผลให้อัตราการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งลดลง (Aviram. 1998 : 1617-1624) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับการทำงานของ PON1 ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะและโรคต่างๆ เช่น ภาวะที่มีระดับ cholesterol ในเลือดสูง (hypercholesterolaemia) โรคหลอดเลือดหัวใจแข็ง โรคเบาหวาน และโรคไตวายเรื้อรัง (Mackness. 1991 : 193-199; Abbott. 1995 : 1812-1818; Datoine. 1998 : 2082-2088; Ikeda. 1998 : 598-602; Paragh. 1998 : 166-170) ความแตกต่างของปริมาณและระดับการทำงานของ PON1 ในระหว่างบุคคลมีปัจจัยจาก polymorphisms ของยีน *PON1* ซึ่งยีน *PON1* อยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 7 ที่ตำแหน่งระหว่าง q21.3 และ q22.1 (Li. 2003 : 766-779) จากการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *PON1* พบ polymorphisms ที่สำคัญอยู่ 3 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่งที่ -108 โดยพบว่ามี การเปลี่ยนจาก cytosine (C) เป็น thymine (T) (T-108C) (Levie. 2000 : 516-521; Suehiro. 2000 : 295-298) ตำแหน่งที่ 192 จะถูกควบคุมโดย allele ที่ควบคุมการสร้าง amino acid ชนิด glutamine และ arginine (Q192R) และที่ตำแหน่ง 55 จะถูกควบคุมโดย allele ที่ควบคุมการสร้าง amino acid ชนิด leucine และ methionine (L55M) (Adkins. 1993 : 598-608;

Humbert. 1993 : 73-76) การเกิด polymorphisms ณ ตำแหน่งเหล่านี้สัมพันธ์กับปริมาณและการทำงานของเอนไซม์ซึ่งส่งผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าผู้ที่มี genotype ของ *PONI*-(L55M) แบบ LL และ *PONI*-(Q192R) แบบ RR จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าแบบอื่น (Serrato. 1995 : 3005-3008; Odawara. 1997 : 2257-2260; Sanghera. 1997 1067-1073; Zama. 1997 : 3565-3569) นอกจากนี้การกระจายตัวของ *PONI* polymorphisms มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาระยะยาวของ *PONI* polymorphisms ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R ในกลุ่มประชากรแต่ละประเทศ ซึ่งมีรายงานการศึกษาในประชากรไทยค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับการกระจายตัว *PONI* polymorphisms ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกระจายตัวของยีน *PONI* และค่าสารชีวเคมีในเลือด ดังนั้นการศึกษาระยะยาวและความสัมพันธ์ของ *PONI* polymorphisms ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R ต่อค่าสารชีวเคมีในเลือดในประชากรไทย อาจสามารถนำไปประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคภัยเรื้อรังต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ oxidative stress เพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันและการรักษาโรคต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อศึกษาระยะยาวของ polymorphisms ของยีน *PONI* ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย

1.2.2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphisms ของยีน *PONI* และค่าสารชีวเคมีในเลือดในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาระยะยาวและหาความสัมพันธ์ polymorphisms ของยีน *PONI* ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทยที่เข้ารับการตรวจสุขภาพประจำปี ณ สถานเวชศาสตร์ชั้นสูตฯ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่มีอายุอยู่ในช่วง 20 ปีขึ้นไป โดยไม่เป็นโรคตับ โรคไต โรคหัวใจ มะเร็งหรือได้รับยาลดไขมัน และไม่รวมสตรีที่อยู่ในระหว่างมีครรภ์หรือให้นมบุตร จำนวน 207 คน

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

การกระจายตัว polymorphisms ของ *PONI* ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R มีความสัมพันธ์กัน และมีความสัมพันธ์กับค่าสารชีวเคมีในเลือดในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 ทราบการกระจายตัวของ polymorphisms ของยีน *PON1* ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R และทราบความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphisms ของยีน *PON1* และค่าสารชีวเคมีในเลือด ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาโรคในกลุ่มที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับชนิด polymorphisms ของยีน *PON1* ต่อไป

1.5.2 เพิ่มพูนความรู้และประสบการณ์ในการทำวิจัยให้กับอาจารย์ซึ่งจะทำให้เป็นประโยชน์ไปสู่การเรียนการสอน และเสริมสร้างความแข็งแกร่งในด้านวิชาการที่เกี่ยวกับ genetic diseases และ antioxidant & oxidative stress ให้กับ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

