



7 JUL 1993

STUDIES OF LIPOPROTEINS IN THALASSEMIA BLOOD

JEERAWAN DANGDOUNGJAI

~

อธิปัทนการ

จาก

“ นวัตกรรมทางเคมี พ.ศ. ๒๕๓๖ ”

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE
OF MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1993

23105

Copyright by Mahidol University

ชื่อวิทยานิพนธ์ การศึกษาไลโปโปรตีนในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ผู้วิจัย จีรวันท์ ตั้งดวงใจ

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

อุดม จันทรวารักษ์ศรี , Ph.D.
สุทัศน์ พุเจริญ , M.D.

วันสำเร็จการศึกษา 19 พฤษภาคม พ.ศ. 2536

บทคัดย่อ

ในการศึกษานี้ได้พัฒนาวิธีการในการแยกไลโปโปรตีนในเลือดโดย differential density gradient centrifugation technique วิธีการนี้สามารถแยกไลโปโปรตีนทั้ง 7 ชนิดจากซีรัมเพียง 1 มล. โดยใช้เวลาน้อยกว่า 10 ชั่วโมง ซึ่งเป็นการประหยัดทั้งเวลาและปริมาณเลือดที่ใช้เมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐาน ที่ใช้ทั่วไป และได้ใช้วิธีการนี้แยกไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ เพื่อเปรียบเทียบระดับและส่วนประกอบของไลโปโปรตีนระหว่างผู้ป่วยธาลัสซีเมีย (20 คน: ชาย 10 คน และหญิง 10 คน) และคนปกติ (10 คน: ชาย 5 คน หญิง 5 คน) คนไข้ธาลัสซีเมียส่วนใหญ่มีระดับคอเลสเตอรอลในซีรัมต่ำ ปริมาณคอเลสเตอรอลในไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ เช่น LDL HDL Lp(a) HDL-2 และ HDL-3 จะต่ำกว่าในคนปกติ ความผิดปกตินี้ไม่ขึ้นอยู่กับอายุ เพศ ระยะเวลาหลังตัดม้าม และตัดถุงน้ำดี

ระดับของ Thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) ซึ่งเป็นเครื่องแสดงถึง การเกิด Lipid peroxidation ของผู้ป่วย ธาลัสซีเมียจะสูงกว่าคนปกติ พบว่าการเพิ่ม Lipid peroxidation นี้มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับการที่ต่ำลงของระดับของคอเลสเตอรอลในไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ สำหรับคนปกติ ระดับของ TBARs ในซีรัมจะมีความสัมพันธ์อย่างผกผันกับค่าอัตราส่วนระหว่าง HDL-2 และ HDL-3 แต่ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียระดับของ TBARs ในซีรัมจะมีความสัมพันธ์อย่างผกผันกับระดับของคอเลสเตอรอลในซีรัม ดังนั้นระดับของคอเลสเตอรอลในซีรัมและอัตราส่วนระหว่าง HDL-2 และ HDL-3 น่าจะเป็นตัวชี้ถึงสภาวะที่มีความสัมพันธ์ถึงระดับไลโปโปรตีนในคนปกติและผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้ และเนื่องจากระดับของ TBARs ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับระดับ ferritin ในซีรัมอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นตัวบ่งชี้ถึงสภาวะของไลโปโปรตีน ทั้งสองนี้น่าจะเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ภาวะเครียดออกซิเดทีฟ และ/หรือ ภาวะมีเหล็กเกินใน ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะสูง และประกอบกับที่ได้พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับของคลอเลสเทอรอลในซีรัมต่ำกว่า 35 มก/ดล อันเป็นระดับที่เคยใช้สำหรับบ่งชี้ว่าบุคคลดังกล่าวจะมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ จากผลของการศึกษาครั้งนี้ อาจสรุปได้ว่า ความผิดปกติของไลโปโปรตีนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเป็นผลจากภาวะเครียดออกซิเดชัน และสภาวะที่ผิดปกติของไลโปโปรตีนนี้น่าจะเป็นมูลเหตุเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย



THESIS TITLE Studies of Lipoproteins in Thalassemia Blood

NAME Jeerawan Dangdougjai

DEGREE Master of Science (Pharmacology)

THESIS SUPERVISORY COMMITTEE

Udom Chantharaksri, Ph.D.

Suthat Fucharoen, M.D.

DATE OF GRADUATION

19 May B.E. 2536 (1993)

ABSTRACT

A differential density gradient centrifugation technique was developed for the separation and studies of lipoproteins in thalassemia. The method separated 7 major lipoproteins in 1 ml serum with excellent precision ($cv < 4.5\%$) in less than 10 hours.

The level and composition of serum lipoproteins were studied in 10 males and 10 females β -thalassemia/HbE patients. Ten normal volunteers in equal number of both sexes served as controls. Lipoproteins fractions were sequentially separated in 2 runs of the ultracentrifugation. Different fractions of lipoproteins were determined for the chemical contents: i.e. cholesterol, phospholipids, protein, triacylglycerol. Most of the thalassemias were clearly shown of being hypocholesterolemic. Levels of cholesterol in the serum and in almost all of the Lps fractions, namely LDL, HDL, Lp(a), HDL-2 and HDL-3 were found lower than those of normal volunteers. These abnormalities in the contents of cholesterol in thalassemias was independent of age, sex, the number of years that splenectomy and cholecystectomy were performed.

Serum thiobarbituric acid reactive substance (TBARs), a commonly used marker of lipid peroxidation in an individual was higher in thalassemia patients. This was an indicative marker of oxidative stress, resulting from the existing clinical course, eg. hemochromatosis in thalassemia. This enhanced lipid peroxidation was found to be closely related to the lowering levels of lipophilic component (cholesterol) in lipoproteins. We had identified in this study the ratio of cholesterol in HDL-2 /HDL-3 was a sensitive Lps marker for its inverse correlation with serum TBARs in healthy volunteers. Whereas in thalassemia the value of serum cholesterol was a better representation as the serum levels of cholesterol were inversely correlated with serum TBARs. It seemed that HDL-2 /HDL-3 and serum cholesterol are the two Lps markers that might be respectively represent the status of Lps in normal volunteers and thalassemia patients. Since the levels of TBARs in thalassemia showed a good correlation with the levels of serum ferritin, these two Lps markers were in fact related to the pathophysiological basis of thalassemia syndrome. Oxidative stress and/or iron overloading was evidently higher in thalassemia with respect to either one of these two parameters (serum cholesterol & TBARs). The evidence that hypocholesterolemic nature of thalassemia could be grouped with those that carried an independent risk factor of CHDs as their HDL cholesterol fell bellowed the critical level of 35 mg/dl. It was concluded from this study that the dyslipoproteinemia in thalassemia was resulted from the excessive oxidative stress and the status of Lps could be an associated underlining pathophysiologic factor in thalassemia syndrome.