

- 4 JAN 2000



**ROLE OF LIPID HYDROPEROXIDES ON THE OXIDATIVE  
MODIFICATION OF LIPOPROTEINS IN THALASSEMIA**

**NARUMON LAOHAREUNGPANYA**

**With compliments  
of**

บัณฑิตวิทยาลัย ..... พ. มหิดล

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(PHARMACOLOGY)**

**FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**1999**

**ISBN 974-662-753-8**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

TH  
N2372  
1999  
C2

.43325 e.2

3736151 SCPM/D : MAJOR : PHARMACOLOGY; Ph.D. (PHARMACOLOGY)

KEY WORD : LIPID HYDROPEROXIDES / LIPID PEROXIDATION /  
THALASSEMIA / LIPOPROTEINS

NARUMON LAOHAREUNGPANYA : ROLE OF LIPID HYDROPEROXIDES  
ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPOPROTEINS IN THALASSEMIA.  
THESIS ADVISORS :UDOM CHANTHRAKSRI, Ph.D., YUPIN SANVARINDA, Ph.D.,  
SUPEENUN UNCHERN, Ph.D., KOVIT PATTANAPANYASAT, Ph.D. 108P. ISBN 974-  
662-753-8

Abnormal lipoproteinemia is commonly found in thalassemia. The biochemical compositions and markers of oxidatively modified lipoproteins were studied in 10  $\beta$ /Hb E thalassemic patients and compared with those of 12 healthy volunteers. Abnormal lipoproteins in thalassemia were found in the oxidized forms. All fractions of thalassemic lipoproteins had significantly lower levels of total cholesterol with correspondingly higher level of the total iron and TBARs (a lipid peroxidation marker) than those of lipoproteins separated from healthy volunteers.

Lipid hydroperoxides (LOOHs) and the Fenton related reaction were found to play important roles in the oxidative modification of thalassemic lipoproteins. The higher levels of LOOHs in thalassemic LDL and HDLs were presented as the LOOHs to total cholesterol ratios. The endogenous levels of LOOHs in thalassemic lipoproteins were associated with degrees of iron overload in the patients. Deferiprone (L1), an orally active iron chelator, was able to lower the endogenous levels of LOOHs in lipoproteins without affecting the levels of total cholesterol and TBARs.

The LOOHs were shown to have a direct effect on the oxidative modification of LDLs *in vitro*. They were demonstrated in this study that: 1) ebselen, a LOOHs scavenging compound was able to lower the extent of both auto- and  $\text{FeSO}_4$ -induced oxidation of LDLs 2) the endogenous levels of LOOHs in LDLs correlated inversely ( $r = -0.55$ ,  $P < 0.01$ ) with the levels of vitamin E in plasma suggesting that LDL was oxidatively modified in the thalassemic circulation, and 3) the elevated levels of LOOHs in HDLs were associated with the lowering in protective ability of HDLs in the oxidative modification of LDLs. The lower peroxidase like activities of HDLs in thalassemia was indeed reflecting a compromised protective ability of HDLs on the LDLs from the pressure of oxidative insult. It thus concluded that LOOHs were playing an important role in the oxidative modification of lipoproteins in thalassemia.

3736151 SCPM/D : สาขาวิชา : เกษตรวิทยา ; ปร.ค. (เกษตรวิทยา)

คำสำคัญ : ไลโปคไฮโดรเปอร์ออกไซด์ / ไลโปโปรตีน / ปฏิริยาออกซิเดชัน / ธาลัสซีเมีย

นฤมล เลหาเรื่องปัญญา : บทบาทของไลโปคไฮโดรเปอร์ออกไซด์ต่อการเปลี่ยนแปลงไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียโดยปฏิริยาออกซิเดชัน (ROLE OF LIPID HYDROPEROXIDES ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPOPROTEINS IN THALASSEMIA) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: อุดม จันทร์รักษ์ศรี Ph.D., อุทิน ตั้งวรินทร์ Ph.D., สุภินันท์ อัญเชิญ Ph.D., โกวิท พัฒนาปัญญาศักดิ์ Ph.D. 108 หน้า.ISBN 974-662-753-8

การศึกษานี้ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าความผิดปกติของไลโปโปรตีนที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียนั้นเกิดจากปฏิริยาออกซิเดชัน เนื่องจากตรวจพบว่าไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียแสดงลักษณะเดียวกับไลโปโปรตีนที่ถูกออกซิเดชันในหลอดทดลอง คือ มีระดับคลอเลสเทอรอลน้อยลง และ ระดับ TBARs (Thiobarbituric acid reactive substances) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับระดับของสารเหล่านี้ที่ตรวจวัดได้ในไลโปโปรตีนของคนปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับของไอออนเหล็กที่สูงมากอีกด้วย

ไลโปคไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (LOOHs) นั้นพบว่ามีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของไลโปโปรตีนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เกิดจากปฏิริยาออกซิเดชันแบบเฟนตอน (Fenton) เนื่องจากพบว่าไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับของ LOOHs ในไลโปโปรตีนชนิด LDL และ HDL สูงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับระดับที่พบในคนปกติ และระดับของ LOOHs ที่อยู่ในไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียนั้นสามารถลดลงได้หลังจากที่ได้รับยาขับเหล็กชนิดรับประทาน (Deferiprone, L1) เป็นระยะเวลาต่างๆซึ่งแสดงให้เห็นว่าระดับของ LOOHs มีความสัมพันธ์กับภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย นอกจากนี้ยังตรวจพบว่า HDL ของผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีความสามารถในการลดระดับ LOOHs ในไลโปโปรตีนลดลงและป้องกันไลโปโปรตีนชนิด LDL ออกซิเดชันด้วยคอเปอร์ซัลเฟตในหลอดทดลองได้น้อยกว่า HDL ของคนปกติจึงมีผลทำให้ไลโปโปรตีนชนิด LDL ในกระแสเลือดของผู้ป่วยธาลัสซีเมียนั้นถูกทำลายง่ายขึ้นได้มากกว่าในคนปกติ

การทดลองที่ใช้สาร Ebselen ซึ่งเป็นตัวกำจัด LOOHs อย่างเฉพาะเจาะจงในไลโปโปรตีนชนิด LDL ก่อนทำให้เกิดปฏิริยาออกซิเดชันในหลอดทดลองทำให้ยืนยันได้ว่า LOOHs มีผลเร่งให้ LDL เองถูกเปลี่ยนแปลงมากขึ้นโดยขบวนการออกซิเดชันที่มี (FeSO<sub>4</sub> induced oxidation) และไม่มีไอออนเหล็ก (autooxidation) เป็นตัวเหนี่ยวนำ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ LOOHs ในไลโปโปรตีนชนิด LDL มีความสัมพันธ์ผกผัน ( $r = -0.55, p < 0.01$ ) กับระดับของวิตามินอีในน้ำเลือดอีกด้วย และจากความสัมพันธ์นี้ได้ชี้ให้เห็นว่า LDL ของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีโอกาสเกิดปฏิริยาออกซิเดชันง่ายกว่าของคนปกติเนื่องจากผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับ LOOHs สูงในไลโปโปรตีนชนิด LDL และมีระดับของวิตามินอีในน้ำเลือดต่ำ

ดังนั้น ระดับของ LOOHs ในไลโปโปรตีนจึงมีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงไลโปโปรตีนของผู้ป่วยธาลัสซีเมียทางตรง โดยการทำปฏิริยากับไอออนของเหล็กที่สะสมอยู่ และทางอ้อมโดยมีผลทำให้บทบาทที่สำคัญของ HDL ในการต้านหรือทำลายอนุมูลอิสระற்றองไปในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย