

บทที่ 1

บทนำ

เป็นที่ทราบดีว่าพยาธิใบไม้ตับเป็นสาเหตุของโรกระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดี (Hepatobiliary disease and cholangiocarcinoma) แม้จะมีการรักษาควบคุมพยาธิอย่างต่อเนื่องแต่อุบัติการณ์การของการติดเชื้อยังเกิดขึ้นตลอดเวลา เนื่องมาจากประชาชนยังมีพฤติกรรมในการบริโภคปลาดิบๆสุกๆอยู่เป็นประจำ เนื่องจากการใช้ยารักษาพยาธิอย่างแพร่หลายทำให้ปัจจัยเสี่ยงของโรกระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดีซึ่งในอดีตคือการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเริ่มมีความสำคัญในเชิงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งน้อยลง แนวคิดของโครงการเกิดจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โรกระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดีเกิดขึ้นในคนเพียงบางคน ปัจจัยด้านการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมีความสำคัญในการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดีน้อยลง การศึกษานี้จึงหันมาเน้นพยาธิสภาพก่อนการเกิดมะเร็งคือความผิดปกติของระบบท่อน้ำดี และมุ่งแสวงหาปัจจัยเสี่ยงด้านพันธุกรรมซึ่งมีหลักฐานว่าสามารถเป็นได้ทั้งปัจจัยเสี่ยงหลักและมีปฏิสัมพันธ์กับการติดเชื้อจุลชีพในกรณีของมะเร็งอวัยวะอื่นจำนวนมาก จากหลักฐานการศึกษาเบื้องต้นที่มีอยู่พบว่ายีน GST เป็นกลุ่มยีนที่น่าสนใจเนื่องจากมีบทบาทต่อการอักเสบในร่างกายโดยมีหน้าที่กำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย ซึ่งถ้าหากยีนนี้มีความผิดปกติ (null haploypete or deletion) ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ glutathione S-transferase ได้ น่าจะทำให้การอักเสบของเนื้อเยื่อรุนแรงส่งผลให้ตับและท่อน้ำดีมีพยาธิสภาพรุนแรงมากขึ้น นำไปสู่ความเสียหายของดีเอ็นเอ และนำไปสู่การเกิดมะเร็งในที่สุด ปัจจัยทางพันธุกรรมนับว่ามีความสำคัญและเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งหลายชนิด ทั้งในด้านปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีน และปฏิสัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยเฉพาะยีนในกลุ่ม glutathione S-transferase (GST) ซึ่งมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับขบวนการอักเสบและการติดเชื้อ มีรายงานพบว่ายีน GST สามารถเป็นความเสี่ยงโดยตรง (main effect) และ/หรือเกิดปฏิสัมพันธ์กับการติดเชื้อจุลชีพ (interaction) ต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งท่อน้ำดี ยีน GST เป็นกลุ่มยีนที่มีองค์ประกอบหลายชนิดคือ Alpha(GSTA), Mu(GSTM), Pi(GSTP), Omega (GSTO), Theta (GSTT), และ Zeata (GSTZ) แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลบ่งชี้อย่างชัดเจนว่าแต่ยีนละชนิดย่อยเหล่านี้มีบทบาทอย่างไรต่อโรกระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดี ในเบื้องต้นผลการศึกษาระบาดวิทยาและในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี เริ่มชี้ให้เห็นว่ายีนGSTM1 และ GSTT1 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีและมีปฏิสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะค้นหาบทบาทและความสำคัญของยีน GST อย่างเต็มรูปแบบทั้งกลุ่มต่อการเกิดโรกระบบท่อน้ำดี (hepatobiliary disease) โดยในปี 2553 นี้มีเป้าหมายเพื่อศึกษาว่ายีน GSTM1 และ GSTT1 มีอิทธิพลต่อความผิดปกติของตับและระบบท่อน้ำดีที่วินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์หรือไม่ และในปี 2554 และ 2555 จะได้ทำการขยายไปสู่ยีนอื่นๆจนครบทั้งกลุ่มต่อไป จุดเด่นและความแตกต่างของโครงการนี้คือการประเมินความหลากหลายทางพันธุกรรม

อย่างเป็นระบบของยีนในกลุ่ม GST ทั้งหมดว่ามีอิทธิพลต่อตัวแปรตาม (dependent variable) คือความผิดปกติของระบบท่อน้ำดีซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่เกิดก่อนการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี หากได้ผลการวิจัยในเชิงบวก โดยยีนบางชนิดเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจะทำให้มีโอกาสใช้การวิเคราะห์ความแตกต่างทางพันธุกรรมของคนในการจำแนกกลุ่มเสี่ยงได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่การศึกษาโดยทั่วไปจะใช้การเป็นมะเร็งเป็นตัวแปรตาม ดังนั้นผลงานวิจัยครั้งนี้จึงสร้างโอกาสให้สามารถนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ป้องกันมะเร็งระยะเริ่มต้นได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

Opisthorchis viverrini เป็นพยาธิใบไม้ตับที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยโดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยมีผู้ติดเชื้อประมาณ 7-9 ล้านคน (WHO, 1995; Sithithaworn and Haswell-Elkins, 2003) การติดเชื้อพยาธิเป็นต้นเหตุของโรกระบบทางเดินน้ำดี จากการตรวจวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวนด์พบท่อน้ำดีอักเสบ, ถุงน้ำดีอักเสบ, นิ่วในถุงน้ำดี และภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ผลการศึกษาาระบาดวิทยาในคน และผลการทดลองในสัตว์ทดลองทำให้เชื่อได้ว่าพยาธิใบไม้ตับเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี และมะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่ไม่มีอาการเฉพาะ อาจมีอาการติชานหรือไม่มีก็ได้ การรักษาโดยการผ่าตัดช่วยยืดอายุผู้ป่วยได้เพียงระยะหนึ่ง (Uttaravichien and Buddhisawasdi, 1990; Uttaravichien et al., 1999) มะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยพบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือซึ่งเป็นแหล่งที่มีความชุกของพยาธิใบไม้ตับสูง ในขณะที่บริเวณที่ไม่มีพยาธิระบาดมักไม่พบหรือพบว่ามีมะเร็งท่อน้ำดีเกิดขึ้นน้อยมาก (Vatanasapt, 1990; Vatanasapt et al., 1990) เนื่องจากอัตราการติดเชื้อและความหนาแน่นของพยาธิมีความสัมพันธ์กับอายุประชากร ซึ่งแสดงว่าการติดเชื้อเกิดขึ้นตั้งแต่วัยเด็กต่อเนื่องมาจนถึงผู้ใหญ่ (Sithithaworn and Haswell-Elkins, 2003) คนส่วนใหญ่จะมีพยาธิจำนวนน้อย (Elkins et al., 1991; Sithithaworn et al., 1991) แต่มะเร็งท่อน้ำดีเกิดขึ้นในคนเพียงส่วนหนึ่งของคนที่พยาธิเท่านั้น (Honjo et al., 2005) แม้ว่าอายุและความหนาแน่นของพยาธิตลอดจนระยะเวลาในการติดเชื้อจะมีความสำคัญต่อการเกิดโรคแต่ปัจจัยอื่น เช่น เพศ ภูมิคุ้มกัน ตลอดจนคุณลักษณะทางกรรมพันธุ์หรือปัจจัยอื่นก็อาจมีอิทธิพลต่อการเกิดมะเร็งได้เช่นกัน (Sithithaworn and Haswell-Elkins, 2003; Sripa et al., 2007; Sripa and Pairojkul, 2008) จากข้อมูลทั้งด้านระบาดวิทยา และในสัตว์ทดลอง แสดงว่าคนไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันในการป้องกันการติดเชื้อพยาธิได้ (Wongratanacheewin et al., 2003) แม้ว่าการศึกษาในชุมชนหนึ่งแสดงถึงความเป็นไปได้ที่คนบางกลุ่มอาจมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นก็ตาม (Akai et al., 1994)

มะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma, CCA) หรืออาจเรียกว่าเป็น peripheral cholangiocarcinoma เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อท่อน้ำดีภายในตับ คิดเป็นสัดส่วนประมาณ 10-15% ของมะเร็งตับ และมีการกระจายในภูมิภาคที่สอดคล้องกับการระบาดของพยาธิใบไม้ตับ (Sripa and Pairojkul, 2008) โดยทั่วไป

สาเหตุปฐมภูมิของมะเร็งเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่นการอักเสบของท่อน้ำดี (primary sclerosing cholangitis), การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ, recurrent cholangitis with hepatolithiasis (Khan, 2005). ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือประเทศไทย อุบัติการณ์ของ CCA เกิดขึ้น 12 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับภูมิภาคอื่นที่มีพยาธิใบไม้ตับน้อย อุบัติการณ์ของ CCA ของขอนแก่นมีค่าเท่ากับ 84.6 และ 36.8 ต่อประชากร 100,000 คนในเพศชาย และหญิงตามลำดับ (Vatanasapt, 1990; Vatanasapt et al., 1990) ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีประกอบด้วย การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในปัจจุบันหรือในอดีต แอนติบอดีต่อพยาธิ ความเสี่ยงต่อ CCA เพิ่มสูงถึง 14.1 เท่าในกลุ่มที่มีความหนาแน่นของพยาธิใบไม้ตับสูง (cpg >6000 หรือมีพยาธิ >120 ตัวในตับ (Haswell-Elkins et al., 1994a)

การติดเชื้ออย่างเรื้อรังทำให้เกิดพยาธิสภาพและโรคที่หลากหลายโดยเฉพาะโรคมะเร็ง (Sripa et al., 2007) ปัจจุบันเป็นที่ทราบว่ายาลดอักเสบผลิต free radicals ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์และดีเอ็นเอ การเกิดความเสียหายของดีเอ็นเอทำให้เกิดความผิดปกติ หรือการผ่าเหล่าของดีเอ็นเอ (genetic alteration, mutation) นำไปสู่การเกิดมะเร็งต่อไป (Pinlaor et al., 2004a; Pinlaor et al., 2005) ผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงความไวต่อการเกิดมะเร็งขึ้นอยู่กับพันธุกรรมของการกำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย การสัมผัสกับสารก่อมะเร็งจากสิ่งแวดล้อมหรือภายในร่างกายทำให้ดีเอ็นเอเสียหาย ซึ่งหากมาสามารถซ่อมแซมได้จะนำไปสู่ขบวนการการเกิดมะเร็งได้ ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่างการสร้างและการทำลายพิษของสารก่อมะเร็งโดย phase I และ phase II metabolic enzymes ซึ่งหลายชนิดมีความหลากหลายของยีน เช่น ยีน GST เป็นต้น (Brockmoller et al., 2000)

เนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีเกิดขึ้นในกลุ่มผู้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเพียงบางคน ดังนั้นความแตกต่างของบุคคล (host factors) ในการเกิดโรคตั้งแต่ระบบท่อน้ำดีจนถึงมะเร็งท่อน้ำดี น่าจะเป็นคำตอบที่สำคัญ หลักฐานด้านปัจจัยจากพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล เช่นการศึกษาของ Marahatta และ คณะ (Marahatta et al., 2006) เกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม ท่อน้ำดี และตับ ที่สัมพันธ์กับความแตกต่างของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ขจัดสารพิษออกจากร่างกายซึ่งก็คือ glutathione S-transferase หรือ GST โดยพบว่ากลุ่มคนที่มียีนแบบ GSTO1*A140D จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม ท่อน้ำดี และตับ เป็น 3.71, 8.5 และ 23.83 เท่าเปรียบเทียบกับผู้ที่มียีนชนิดนี้ปกติตามลำดับ (Marahatta et al., 2006) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า การขาดหายไปของยีน GSTM1 ร่วมกับการมีระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับสูง มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมากกว่ากลุ่มคนที่มียีน GSTM1 ประมาณ 1.8 เท่า (Honjo et al., 2005) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรคติดเชื้อชนิดอื่นที่ส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็งยกตัวอย่างเช่น ในกลุ่มคนที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* พบว่ากลุ่มคนที่มีการขาดหายไปของยีน GSTM1 มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารมากกว่ากลุ่มคนที่มียีน GSTM1 ประมาณ

3.24 เท่า (Ng et al., 1998) จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าพื้นฐานทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน ส่งผลต่อการเกิดพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลอีกด้วย สำหรับยีน GST นั้น เป็นยีนที่สร้างเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกระบวนการเอนไซม์ทำลายพิษ (Detoxification enzyme system) โดยกำจัดสารพิษออกจากร่างกายด้วยการใช้ glutathione หรือ GSH จับกับสารพิษเพื่อขับออกจากร่างกาย (24) ดังนั้นเมื่อมีการขาดหายไปของยีนดังกล่าวย่อมส่งผลกระทบต่อการทำงานของกำจัดสารพิษที่อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดมะเร็ง ออกจากร่างกายไม่ได้ จึงอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อการโรคมะเร็งมากกว่าคนที่มีการแสดงออกของยีน ดังกล่าวดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ

Site of malignancy	Etiological factors	Result	Ref.
Bile duct	GSTM1 (null type) + Anti-OV antibody (≥ 0.2)	OR= 18 CI 95%: 3.33-97.40	(Honjo et al., 2005)
Bile duct	GSTO1*A140D	OR= 8.5 CI 95%: 2.07-37.85	(Marahatta et al., 2006)
Stomach	GSTM1 (null type) + <i>H. pylori</i> infection	OR= 3.24 CI 95%: 1.1-9.8	(Ng et al., 1998)
Stomach	GSTM1 (null type) + <i>H. pylori</i> infection	OR= 12.37 CI 95%: 3.37-45.46	(Li et al., 2005)
Liver	p53 Arg72Pro genotype Pro/Pro	OR= 3.39 CI 95%: 1.77-7.31	(Yoon et al., 2008)
Liver	TNF308.2 genotype (present)	OR= 3.23 CI 95%: 1.1-9.44	(Jeng et al., 2007)

บทบาทของยีน GSTM1 และ GSTT1 ต่อการเกิดมะเร็ง

โดยทั่วไปสาเหตุของมะเร็งไม่สามารถอธิบายได้โดยความหลากหลายของยีนเพียงตำแหน่งเดียว แต่น่าจะเกิดปฏิสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างยีนและสิ่งแวดล้อม ความเข้าใจระหว่างการศึกษาการก่อมะเร็ง (xenobiotic exposures) สรีรวิทยา และความแตกต่างทางพันธุกรรมล้วนมีส่วนต่อการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ยีน GSTM1 (GST- μ) อยู่ที่ตำแหน่ง chromosome 22q11.2 และ GSTT1 (GST-theta) อยู่ที่ตำแหน่ง chromosome 1p13.3 ทำหน้าที่สร้างเอ็นไซม์ GSTM1 และ GSTT1 ซึ่งทำหน้าที่เมตาบอลิซึมสารเคมีที่เป็นสารก่อมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นการขาดเอ็นไซม์ เนื่องจาก homozygous allelic deletion ทำให้มีความเสี่ยงต่อมะเร็งหลายชนิด (Rebbeck, 1997; White et al., 2008) มีรายงานทั่วโลกว่าสัดส่วนของยีน GSTM1 GSTT1 ในคนไทยเอเชียมีค่าระหว่าง 0.16-0.59 ซึ่งนับว่ามีความถี่จำนวนมากพอในการตรวจหา (Rebbeck, 1997) การวิจัยในกลุ่มประชากรในประเทศไทยในกรณีของมะเร็งช่องปาก และมะเร็งเม็ดเลือดขาวพบว่ามียีน GSTM1 เป็นสัดส่วนที่ค่อนข้างสูง 0.3-0.56 ในกลุ่มมะเร็งและควบคุม (Kietthubthew et al., 2001; Pakakasama et al., 2005) เนื่องจากการตรวจหา gene deletion จึงทำได้ง่ายโดยวิธี PCR ได้ผลดีมีโอกาสประยุกต์ใช้เป็น biomarker ตรวจโดยวิธี high through put ได้ (Rebbeck, 1997) จึงได้เสนอในการวิจัย ปี 2553 นี้ ในขณะที่ยีน GST ชนิดอื่นคือคือ Alpha(GSTA), Pi(GSTP), Omega (GSTO), และ Zeta (GSTZ) มีความแตกต่างของ nucleotide base บางตัว ทำให้การตรวจมีความยุ่งยากขึ้นโดยต้องทำ PCR-RFLP ซึ่งจะเป็นเป้าหมายในการวิจัยต่อไป

การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับก่อให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นทั้งในท่อน้ำดีและถุงน้ำดี ทั้งในคนและสัตว์ทดลอง ความรุนแรงของพยาธิสภาพสัมพันธ์กับทั้งความหนาแน่นและระยะเวลาของการติดเชื้อเป็นสำคัญ โดยลักษณะเด่นทางพยาธิวิทยาคือ การอักเสบของท่อน้ำดี และ desquamation of epithelium บริเวณ 2nd order bile duct ต่อมาจะเกิด epithelial hyperplasia, periductal fibrosis และ goblet cell metaplasia และอาจมี egg granuloma เกิดขึ้นถ้าเซลล์เยื่อพิวท่อน้ำดีชำรุด (Bhamarapravati et al., 1978; Pairukul., 1991) กลไกในการเกิดพยาธิสภาพเหล่านี้เชื่อว่าจะเกิดจาก mechanical และ chemical irritation จากตัวพยาธิขณะที่อีกฝ่ายหนึ่งเชื่อว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มต่อพยาธิมีส่วนสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพ (Bhamarapravati et al., 1978; Haswell-Elkins et al., 1991) อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานอย่างชัดเจนว่ากลไกการเกิดพยาธิสภาพในคนเกิดขึ้นโดยวิธีใด แต่อาจจะเป็นไปได้ว่าการอักเสบอย่างเฉียบพลันอาจจะเกิดจากปัจจัยของตัวพยาธิ ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงของท่อน้ำดีน่าจะเกิดจากกลไกของภูมิคุ้มพยาธิวิทยา (Haswell-Elkins et al., 1991) นอกจากนั้นการศึกษาในระยะหลังได้แสดงว่าผู้ติดเชื้อพยาธิสามารถสร้างสารก่อมะเร็งได้ภายในร่างกาย และปริมาณสารก่อมะเร็งนี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และแอนติบอดี IgG2 ต่อแอนติเจนพยาธิใบไม้ตับ (Haswell-Elkins et al.,

1994b) แม้ว่าจะยังไม่สามารถบอกได้ว่าภูมิคุ้มกันที่ตรวจวัดได้ในรูปของแอนติบอดีชนิดต่างๆ จะเกิดขึ้นก่อนหรือขณะที่เกิดพยาธิสภาพหรือเกิดขึ้นภายหลังก็ตาม ผลจากภูมิคุ้มกันเหล่านี้ เป็นสาเหตุของความผิดปกติของท่อน้ำดีและตับซึ่งสามารถตรวจได้ด้วยอัลตราซาวด์ ได้แก่ การขยายตัวของถุงน้ำดี ทำให้มีการคั่งของน้ำดีและส่งผลทำให้ผนังของถุงน้ำดีขรุขระและมีการเพิ่มแรงดันในเส้นเลือดดำที่ตับ ซึ่ง ผันแปรตามความหนาแน่นของพยาธิ (Mairiang et al., 1992; Mairiang et al., 1993) เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาที่ผ่านมา (Parkin et al., 1991; Parkin et al., 1993) ล้วนแล้วแต่เน้นการหาปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดี (ดังแสดงในตารางที่ 2) และมีรายงานค่อนข้างน้อยที่แสดงว่าพันธุกรรมของคนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อ โรคระบบท่อน้ำดี และมะเร็ง

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีที่มีรายงานในประเทศไทย

Variables	Odd ratio	References
Intensity of Ov (egg/gm feces)		(Haswell-Elkins et al., 1994a)
0	1	
1-1,500	1.67	
1,501-6,000	3.23	
>6,000	14.08	
History of praziquantel treatment	3	(Chernrunroj, 2000) (Honjo et al., 2005)
Ov antibody		
Negative (<0.2)	1	
Positive (>0.2)	6.8	
Alcohol drinking		
Never	1	
Occasional	3.4	
Ex-regular	4.6	
Regular		
Genetic polymorphism		
Ov antibody positive individual		
<i>GSTM1</i> wild	10.34	
Null	23.53	

การใช้ยารักษาโรคพยาธิใบไม้ในตับคาดว่าจะลดอุบัติการณ์การเกิดโรคตับและระบบท่อน้ำดีได้ และน่าจะมีผลทางอ้อมโดยไปลดการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีอีกทางหนึ่ง อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่ระบุได้อย่างชัดเจนว่าระดับความชุกของการเป็นโรคหนอนพยาธิและความรุนแรงของการติดเชื้อลดลงมากน้อยเพียงใดจึงจะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ มีการศึกษา

เพียงว่าหลังการรักษาพยาธิใบไม้ตับเป็นเวลา 11 เดือน ความผิดปกติของระบบท่อน้ำดีที่ตรวจ โดยอัลตราซาวด์มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น แต่ส่วนหนึ่งยังมีสภาพของความผิดปกติอยู่ (Mairiang et al., 1993) ซึ่งกลุ่มที่มีพยาธิสภาพอยู่จะมีความเสี่ยงต่อการพัฒนาไปเป็นมะเร็งต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อศึกษาหาบทบาทของปัจจัยด้านพันธุกรรมของยีนในกลุ่ม GST family ทั้งชุดต่อความเสี่ยงของการเกิดโรกระบบท่อน้ำดี (ซึ่งเป็นสภาวะที่จะนำไปสู่การเกิดมะเร็งท่อน้ำดี) ในกลุ่มตัวอย่างประชากรที่ได้เก็บดีเอ็นเอและ ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นไว้แล้ว โดยในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เฉพาะของการศึกษาขึ้นเป้าหมาย แยกตามรายปีตามความน่าจะเป็นในด้านความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและเพื่อความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติทั้งด้านเทคนิคและค่าใช้จ่ายในการวิจัย คือ ปี พ.ศ. 2553 มียีนเป้าหมายคือ GSTM1 และ GSTT1 ในปี 2554 จะทำการศึกษาต่อยีน GSTA และ GSATO และในปี 2555 จะทำการศึกษายีน GSTP และ GSTZ

สำหรับวัตถุประสงค์เฉพาะของการวิจัยในครั้งนี้คือ

1. เปรียบเทียบความหลากหลายของยีน GSTM1 และ GSTT1 ในกลุ่มตัวอย่างและ ต่อความเสี่ยงในการเกิดโรกระบบท่อน้ำดี
2. หาความสัมพันธ์ระหว่างยีนและยีน (gene-gene interaction) คือยีน GSTM1 และ GSTT1 ต่อการเกิดโรกระบบท่อน้ำดี
3. หาความสัมพันธ์ระหว่างยีนและสิ่งแวดล้อม (gene-environment interaction) ต่อการเกิดโรกระบบท่อน้ำดี คือระหว่าง GSTM1 หรือ GSTT1 ต่อการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับโดยการตรวจอุจจาระ และแอนติบอดีในเลือด