

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาของปัญหา

แคดเมียม (Cd) เป็นธาตุโลหะหนักที่พบได้ตามธรรมชาติ และปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม ซึ่งในปัจจุบันแคดเมียมได้ถูกนำมาใช้ในด้านอุตสาหกรรมหลายชนิด ส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายหรือ ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมทำให้เกิดผลกระทบเป็นวงกว้าง โดยทั่วไปแคดเมียมสามารถเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ได้จากการสูดดม และจากการรับประทานอาหาร หรือน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อนแคดเมียม เมื่อร่างกายได้รับแคดเมียมเข้าไป จะเกิดการสะสม และทำลายอวัยวะต่างๆ ซึ่งพบได้บ่อยโดยเฉพาะพิษต่อไต (Barbier, et al., 2005) โดยปกติแคดเมียมจะถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ และปัสสาวะได้เพียง 2-3 กรัมต่อวันเท่านั้น ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้กำหนดค่ามาตรฐานไว้ว่า หากมีแคดเมียมในปัสสาวะปริมาณที่มากกว่า 10 ไมโครกรัมต่อกรัมของโปรตีน creatinine จะส่งผลทำให้เกิดการทำลายไต (Karakaya, et al., 1993) โดยเกิด renal tubular dysfunction ซึ่งส่งผลกระทบต่อไต และก่อให้เกิดภาวะไตวายได้ในที่สุด (JECFA, 2003) ผู้ป่วยไตวายจะต้องได้รับการบำบัดด้วยการฟอกไตไปตลอดชีวิต จึงส่งผลต่อสุขภาพ เศรษฐกิจ อารมณ์ สังคมของผู้ป่วย รวมทั้งญาติอีกด้วย

สาเหตุของการเกิดความผิดปกติของไตเมื่อได้รับแคดเมียม ในการศึกษาทั้ง *in vivo* และ *in vitro* แสดงผลของแคดเมียมต่อการเกิดการตายของเซลล์ ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นการตายแบบอะพอพโทซิส และมีขบวนการที่เกี่ยวข้องกับ mitochondria เป็นสำคัญ (Agnello, et al., 2007; Liu, et al., 2007; Mao et al., 2007; Pathak and Khandelwal, 2007; Shih, et al., 2005) แคดเมียมสามารถเข้าสู่เซลล์ได้โดยจะจับกับโปรตีน metallothionein (Sabolic, et al., 2002; Tang & Shaikh, 2001) และนอกจากนี้พบว่าแคดเมียมสามารถแทรกซึมเข้าไปใน mitochondria ซึ่งเป็นออร์แกเนลล์ที่สำคัญของเซลล์ และส่งผลทำให้เกิดการสูญเสีย mitochondrial function เกิดการสร้างสาร ROS (reactive oxygen species) ทำให้เซลล์เกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งส่งผลให้เซลล์เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสตามมา (Ercal, et al., 2001; Ossola and Tomaro, 1995) ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่อยากจะศึกษาค้นคว้าหาสารที่สามารถช่วยลดการตายของเซลล์ไต (kidney cells) จากการกระตุ้นของแคดเมียมเพื่อเป็นการป้องกัน และบรรเทาการเกิด nephrotoxicity จากพิษของแคดเมียมดังกล่าว

Curcuminoids เป็นสารสกัดที่ได้จากขมิ้นชัน (*Curcuma Longa* Linn. or Turmeric) มีสารประกอบที่สำคัญได้แก่ curcumin ซึ่งพบว่ามีอยู่ประมาณ 75% และอีก 25% เป็นของสาร demethoxycurcumin และ bisdemethoxycurcumin ในการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่า สาร curcumin มีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ด้านการเกิดมะเร็ง (anti-cancer) และต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidant) ซึ่งมีผลช่วยป้องกันเกิดภาวะ oxidative stress และยังพบว่าสามารถป้องกันการเกิด lipid peroxidation (Toda, et al., 1985) แต่เนื่องด้วยสาร curcumin เป็นสารที่มีความไวต่อแสง ไม่ค่อยเสถียร และไม่ละลายน้ำ แต่ละลายในตัวทำละลายบางตัว เช่น ethanol, ketone เป็นต้น ดังนั้นจึงมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ curcuminoids ขึ้นมาใหม่กลายเป็นสารสังเคราะห์ที่เรียกว่า curcuminoid analogs เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าวมาข้างต้น ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งที่จะนำ curcuminoid analogs เหล่านี้มาทำการศึกษา

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจบทบาทของ curcuminoid analogs ซึ่งที่เป็นสาร metabolite ของสาร curcuminoids รวมทั้งสาร curcuminoids ต้นแบบทั้ง 3 ชนิด เพื่อเปรียบเทียบกับสาร curcuminoids ที่พบตามธรรมชาติซึ่งจะอยู่ในรูปของสาร curcuminoids mixture (อัตราส่วน 75: 15: 10 ตามลำดับ) ในการนำมาใช้เพื่อป้องกันการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์จากแคดเมียม รวมทั้งศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการตายของเซลล์ ซึ่งมี mitochondria เป็นศูนย์กลางในกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส โดยผลการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้อาจนำไปเป็นความรู้พื้นฐานในการพัฒนาสมุนไพรไทยให้เป็นยาที่ใช้เป็นทางเลือก ในการช่วยส่งเสริมสุขภาพ บำบัด บรรเทา ในระยะเริ่มแรก เพื่อให้ประชากรมีคุณภาพชีวิตที่ดี และเป็นการส่งเสริมยุทธศาสตร์การพัฒนาสมุนไพรไทยให้มีมูลค่าเพิ่มต่อไป นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จะช่วยให้ประโยชน์อย่างมากในการพัฒนาแนวทางการป้องกันมิให้เกิดการตายของเซลล์ในอวัยวะของระบบต่างๆ ต่อไป ซึ่งจะช่วยให้ค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการรักษา และฟื้นฟูสมรรถภาพผู้ป่วยลดลงด้วย

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. ศึกษาความเป็นพิษของแคดเมียมต่อเซลล์ไตเพาะเลี้ยง
2. ศึกษาความเป็นพิษของ curcuminoids และ analogs ต่อเซลล์ไตเพาะเลี้ยง
3. ศึกษาผลการต้านการตายของ curcuminoid และ analogs ต่อเซลล์ไตเพาะเลี้ยง

หลังได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสด้วยแคดเมียม

4. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ curcuminoid analogs ในการช่วยต้านการตายของเซลล์ไตเพาะเลี้ยงจากพิษของแคดเมียม

### ขอบเขตของการวิจัย

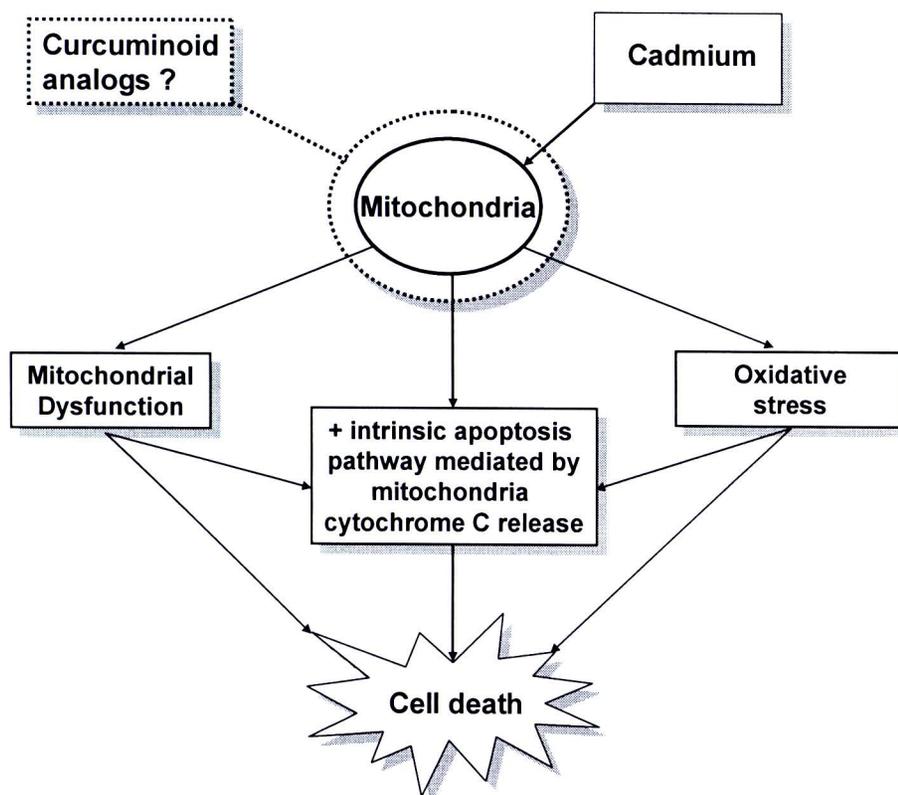
1. ศึกษาในเซลล์ไตเพาะเลี้ยง human embryonic kidney cell line (HEK-293)
2. ศึกษาผลของ curcuminoids และ analogs ต่อเซลล์ไตเพาะเลี้ยงหลังได้รับแคดเมียมในระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน โดยศึกษาผลจากการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอะพอพโทซิส

### สมมติฐานของการวิจัย

1. แคดเมียมทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสโดยมีกลไกของ mitochondria เป็นศูนย์กลาง
2. การเปลี่ยนแปลงของ mitochondria น่าจะเป็นการแสดงออกระยะแรกในขบวนการตายของเซลล์ที่ได้รับการเหนี่ยวนำด้วยแคดเมียม
3. ผลของ curcuminoids และ analogs จะช่วยป้องกัน และ/หรือ ลดการตายของเซลล์จากผลของแคดเมียมได้

## กรอบแนวความคิดและความเชื่อมโยงของปัญหา

แสดงความสัมพันธ์ไว้ในไดอะแกรมดังนี้



ภาพ 1 แสดงสมมติฐานของงานวิจัย

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถเชื่อมโยงความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ และกลไกที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์จากการเหนี่ยวนำด้วยแคดเมียม ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดการเสียหายที่ของอวัยวะใดๆ และส่งผลต่อสุขภาพของประชากรที่ได้รับแคดเมียมเข้าสู่ร่างกาย

2. สามารถนำผลการศึกษาไปพัฒนาองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ให้สมบูรณ์ เพื่อยกระดับการใช้คุณประโยชน์จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติให้มีผลการวิจัยรองรับเป็นที่น่าเชื่อถือ ซึ่งเป้าหมายสำคัญ คือสมุนไพรที่สามารถช่วยป้องกัน พิษฟู หรือ บรรเทาอาการ อันเกิดจากผลกระทบของแคดเมียมในประชากรกลุ่มเสี่ยง