รายการอ้างอิง

[1] อนันต์ชัย อัศวเมฆิน. การบริบาลทางเภสัชกรรมคลินิกในยุคหลังจีโนมมิกส์. วงการยา 89 (2548): 5-14.

[2] Habig, W. H.; Pabst M. J.; and Jakoby, W. B. Glutathione S-Transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. J. Biol. Chem. 249 (1974): 7130-7139.

[3] Parl, F. F. Glutathione S-Transferase genotypes and cancer risk. Cancer Lett. 221 (2005): 123-129.

[4] Sangrajrang, S.; Jedpiyawongse, A.; and Srivatanakul, P. Genetic polymorphism of CYP2E1 and GSTM1 in a Thai population. Asian Pacific J. of Cancer Prevention 7 (2006): 415-419.

[5] Vatanasapt, V.; Sriamporn, S.; and Vatanasapt, P. Cancer Control in Thailand. Jpn. J. Clin. Oncol. 32 (2002): 82-91.

[6] Hayes, J. D.; Flanagan, J. U.; and Jowsey, I. Glutathione Transferases. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45 (2005) :51-88.

[7] Norppa, H. Genetic susceptibility, biomarker response, and cancer. Mutation Research 554 (2003): 339-348.

[8] Zucman-Rossi, J. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: New classification and relationship with HCC. Hepatology 43 (2006): 515-524.

[9] Friedberg, T.; Bentley, P.; Tasiecki, P.; Glatt, H. R.; Rapheal, D.; and Oesch, F. The identification, solubilization, and characterization of microsome associated glutathione s-transferases. J. Biol. Chem. 254 (1979):12028-12033.

[10] Seidegard, J.; and Ekstrom, G. The role of human glutathione transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. Environmental Health Perspective 105 (1997): 283-315.

[11] Ye, Z.; Song, H.; Higgins, J. P. T.; Pharoah, P.; and Danesh, J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. Lung Cancer and Meta-Analysis 3 (2006): 524-534.

[12] White, D. L.; Li, D.; Nurgalieva, Z.; and El-Serang, H. B. Genetic Variants of Glutathione S-Transferase as Possible Risk Factors for Hepatocellular carcinoma: A HuGE Systematic Review and Meta-analysis. American J. of Epidemiol. 7 (2007): 1-13.

[13] Bolt, H. M.; and Their, R. Relevance of the deletion polymorphisms of glutathione s-transferases *GSTT1* and *GSTM1* in pharmacology and toxicology. Current Drug Metabolism 7 (2006): 613-628.

[14] Ladero, J. M. et al. Glutathione s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are not related to the risk of hepatocellular carcinoma: A study in the Spanish population. European J. of cancer 42 (2006): 73-77.

[15] Vatanasapt, V. Cancer incidence in Thailand, 1998-1991. Cancer Epidemiol. Biomarker & Prevention 4 (1995): 475-483.

[16] Singh, M. et al. Association of genetic polymorphisms in glutathione s-transferases and susceptibility to head and neck cancer. Mutation reaseach 638 (2008): 184-194.

[17] พเยียรัตน์ นาคมหาชลาสินธุ์. ความหลากหลายของยีน CYP2D6 และผลการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ในคนไทย. วิทยานิพนธ์มหาบัณฑิต, ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2546.

[18] Raimund, S. et al. Characterization of the glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype-phenotype correlation., Pharmacogenetics 10 (2000): 557-565.

[19] Zhao, M.; Lewis, R.; Gustafson, D. R.; Wen, W. Q.; Cerhan, J. R.; and Zheng, W. No apparent association of *GSTP1* A313G polymorphism with breast cancer risk among postmenopausal Iowa women. Cancer Epidemiol. Biomarkers and prevention 10 (2001): 1301-1302.

[20] Xu, S.; Wang, Y.; Roe, B.; and Pearson, W. R. Characterization of the Human Class Mu Glutathione S-Transferase Gene Cluster and the *GSTM1* Deletion. J. Biol. Chem. 273 (1998). 3517-3527.

[21] Su, Y. N. et al. Quantitative analysis of *SMN1* and *SMN2* genes based on DHPLC: A highly efficient and reliable carrier-screening test. Human Mutation 25 (2005): 460-467.

[22] Mclellan, L. I.; Wolf, C. R.; and Hayes, J. D. Human microsomal glutathione s-transferase: Its involment in the conjugation of hexachlorobuta-1,3-diene with glutathione. Biochem. J. 258 (1989): 87-93.

[23] Taylor, J. B.; Oliver, J.; Sherrington, R.; and Pemble, S. E. Structure of human glutathione s- transferase class mu genes. Biochem. J. 274 (1991): 587-593.

[24] Boyer, T. D.; Zamkim, D.; and Vessey, D. A. Studied of endogenous inhibitors of microsomal glutathione s-transferase. Biochem. J. 207 (1982): 57-64.

[25] Habdous, M.; Vincent- Viry, M.; Visvikis, S.; and Siest, G. Rapid spectrophotometric method for serum glutathione S-transferases activity. Clinica Chimica Acta 326 (2002): 131-142.

[26] Bahr, C. V.; Groth, C. G.; Jansson, H.; Lundgren, T. G.; Lind, M.; and Glaumann, H. Drug metabolism in human liver in vitro: Establishment of a human liver bank. Clin Pharmacol Ther 27 (1980): 711-725.

[27] Jakoby, W. B.; and Habig W. H. Assay for differentiation of glutathione s-transferases., Methods in Enzymol. 77 (1981): 398-405.

[28] Lowry, O. H.; Rosebrough, N. J.; Farr, A. L.; and Randall, R. J. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 (1951): 265-275.

[29] Kirk, G. D.; Turner, P. C.; and Gong, Y. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen-metabolizing and DNA repair enzymes in a population with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endermicity. Cancer Epidermiol. Biomarkers Prev. 14 (2005): 373-379.

[30] Covolo, L.; Gelatti, U.; and Talamini, R. Alcohol dehydrogenase 3, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism, alcohol consumption and hepatocellular carcinoma (Italy). Cancer Case Control 16 (2005): 831-838.

[31] Chen, C. C.; Yang, S. Y.; and Liu, C. J. Association of cytokine and DNA repair gene polymorphisms with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. Int. J. Epidermiol. 34 (2005): 1310-1318.

[32] Deng, Z. L.; Wei, Y. P.; and Ma, Y. polymorphism of glutathione S-transferase mu 1 and theta 1 genes and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. World J. Gastroenterol 11 (2005): 272-274.

[33] Yu, M. W.; Chiu, Y. H.; and Chiang, Y. C. Plasma carotenoids, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and risk of hepatocellular carcinoma: independent and interactive effects. Am. J. Epidermiol. 149 (1999): 621-629.

[34] Tiemersma, E. W.; Omer, R.E.; and Burchoten, A. Role of genetic polymorphism of glutathione S-tranferase T1 and microsomal epoxide hydrolase in aflatoxin-associated hepatocellular carcinoma. Cancer Epidermiol Biomarkers Prev. 10 (2001): 785-791.

[35] Ladero, J.M.; Martinez, C.; and Garcia-Martin, E. Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are not related to the risk of hepatocellular carcinoma: a study in the Spanish population. Eur. J. Cancer 42 (2006): 73-77.

[36] Munaka, M.; Kohshi, K.; and Kawamoto, T. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129 (2003): 355-360.

[37] Sun, C. A.; Wang, L.Y.; and Chen, C. J. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases M1 and T1 associated with susceptibility to aflatoxin-related hepatocarcinogenesis among chronic hepatitis B carriers: a nested case-control study in Taiwan. Carcinogenesis 22 (2001): 1289-1294.

[38] Liu, C. Z.; Bian, J. C.; and Jiang, F. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, P1 on susceptibility hepatocellular carcinoma. (In Chinese). China Public Health 18 (2002) 935-936.

[39] Zhu, M. H.; Chen, X. H.; and Zhou, L. F. Association of genetic polymorphisms in glytathione S-transferases M1 with hepatitis beta-related hepatocellular carcinoma. (In Chinese). Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 34 (2005): 126-130.

[40] Long, X. D.; Ma, Y.; and Wei, Y. P. Study on the detoxification gene gstM1-gstT1-null and susceptibility to aflatoxin B1 related hepatocellular carcinoma in Guangxi. (In Chinese). Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 26 (2005): 777-781.

[41] Marahatta, S. B.; Punyarit, P.; and Bhudisawasdi, V. Polymorphism of glutathione S-transferase omega gene and risk of cancer. Cancer Lett. 236 (2006): 276-281.

[42] Long, X.D.; Ma, Y.; and Wei, Y.P. The polymorphism of *GSTM1*, *GSTT1*, *HYL1*2*, and *XRCC1*, and aflatoxin B1-related hepatocellular carcinoma in Guangxi population. China. Hepatol Res. 36 (2006): 49-55.

[43] Mcglynn, K. A.; Hunter, K.; and Levoyer, T. Susceptibility to aflatoxin B1-related primary hepatocellular carcinoma in mice and humans. Cancer Res. 63 (2003): 4594-45601.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก.

การเตรียมสารที่ใช้ในการทดลอง

1. การวิเคราะห์ปริมาณโปรตีน

- Bovine Serum Albumin (BSA), 1 mg/ml ใน 0.5 M NaOH
- สาร Folin & Ciocalteu's phenol
- Working solution ประกอบด้วย100 ml ของ 2% w/v Na_2CO_3 + 20 ml ของ 0.5M NaOH + 2 ml ของ 2% w/v sodium citrate + 2 ml ของ 1% w/v cupric sulfate ซึ่งเตรียมดังนี้

- 2% w/v Na_2CO_3 → ละลาย 4 g Na_2CO_3 ในน้ำจำนวน 200 ml
- 0.5 M NaOH → ละลาย 2 g NaOH ในน้ำจำนวน 100 ml
- 2% w/v sodium citrate → ละลาย 0.2 g sodium citrate ในน้ำจำนวน 100 ml
- 1% w/v cupric sulfate → ละลาย 0.05 g cupric sulfate ในน้ำจำนวน 2 ml

2. การทำปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์ GSTs กับสารตั้งต้น CDNB

- 0.1 M potassium phosphate → 2 g ของ potassium phosphate monobasic (KS_2PO_4) 6.8 g ของ NaOH ละลายในน้ำ ultrapure จำนวน 500 ml แล้วปรับความเป็นกรด/ ด่าง ด้วย HCL และ NaOH ตามลำดับ โดยใช้ pH meter ให้ได้ pH 6.5
- 1 M CDNB → ละลาย CDNB จำนวน 1.0127 g ใน ethanol จำนวน 20 ml
- 1 M GSH → ละลาย GSH จำนวน 3.0732 g ใน potassium phosphate buffer จำนวน 20 ml

3. การสกัด cytosolic จากชิ้นเนื้อตับ

- 10 mM Tris HCl → ละลาย trizma 1.211 g ในน้ำ ultrapure จำนวน 1,000 ml แล้วปรับความเป็นกรด/ ด่าง ด้วย HCL และ NaOH ตามลำดับ ด้วย pH meter
- 10 mM EDTA → ละลาย EDTA 1.4612 g ใน Tris-HCl pH7.5 จำนวน 500 ml
- 100 mM NaCl → ละลาย NaCl 0.2 g ใน 10 mM Tris-HCl pH 7.5 กับ 10 mM EDTA

4. สารละลายที่ใช้ในเครื่อง DHPLC

- Buffer A (0.1 M TEAA) → 125 ml ของ 2 M TEAA (triethyl ammonium acetate) ผสมกับ DI water ให้ได้ปริมาตร 2,500 ml
- Buffer B (25 % CAN in 0.1 M TEAA) → 125 ml ของ 2 M TEAA (triethyl ammonium acetate) ผสมกับ 625 ml ของ acetronitrile จากนั้นปรับปริมาตรด้วย DI water ให้ได้ปริมาตร 2,500 ml
- Solution C (8% ACN) → 200 ml ของ acetronitrile ผสมกับ DI water ให้ได้ปริมาตร 2,500 ml
- Solution D (75% ACN) → 1,875 ml ของ acetronitrile ผสมกับ DI water ให้ได้ 2,500 ml

ภาคผนวก ข.

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

2 ถนนพรานนก 2 PRANNOK Rd.
บางกอกน้อย BANGKOKNOI
กรุงเทพฯ 10700 BANGKOK 10700

Tel. (662) 4196405-6
FAX (662) 4196405

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เอกสารรับรองโครงการวิจัย **หมายเลข Si 147/2008**

ชื่อโครงการภาษาไทย : จีโนไทป์และฟีโนไทป์ของกลูทาไทโอน เอส-ทรานสเฟอเรส ในคนไทยที่เป็นมะเร็งตับ

รหัสโครงการ : 117/2551(EC1)

หัวหน้าโครงการ / หน่วยงานที่สังกัด : น.ส.ชลรดา วิรัดรมณี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำวิจัย : คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เอกสารที่รับรอง :

1. แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
2. โครงร่างการวิจัย
3. Case Record Form

วันที่รับรอง : 20 มีนาคม 2551
วันหมดอายุ : 19 มีนาคม 2552

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines และ the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP).

ลงนาม .....
(ศาสตราจารย์แพทย์หญิงจริยา เลิศอรรฆยมณี)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
4 เมษายน 2551
วันที่

ลงนาม .....
(ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์ธีรวัฒน์ กุลพนันทน์)
คณบดี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
4 เมษายน 2551
วันที่

ผู้วิจัยที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล จะปฏิบัติตามระเบียบของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ดังต่อไปนี้

1. จะดำเนินการวิจัยตามโครงร่างวิจัยที่ได้รับการรับรองโดยเคร่งครัด
2. จะใช้เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยและหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัยที่ประทับตรารับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ฉบับล่าสุดเท่านั้น
3. จะรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้อาสาเข้าร่วมการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ในทุกกรณี
4. จะรายงานข้อมูลใหม่ที่ได้รับซึ่งจะมีผลกระทบต่อสวัสดิภาพของผู้อาสาเข้าร่วมการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน อย่างรวดเร็วและไม่ปิดบัง
5. จะรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ตามกำหนดและเมื่อได้รับการร้องขอ
6. จะดำเนินกระบวนการให้ข้อมูลเพื่อขอความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างถูกต้อง เปิดโอกาสให้ผู้ที่ได้รับข้อมูลแสดงเจตนาที่ยินยอมหรือไม่สมัครเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจอย่างแท้จริง โดยปราศจากการข่มขู่หรือคุกคามด้วยวิธีการใดๆ

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวชลรดา วิรัตรมณี เกิดเมื่อวันที่ 12 สิงหาคม พ.ศ. 2526 ที่จังหวัดนครสวรรค์ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยรังสิต ในปีการศึกษา 2548 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2549