

## ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมยีน *hOGG1* (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการสูบบุหรี่มือสอง

สุภกร โขศิริมงคล<sup>1</sup>, วรณภา เศรษฐธรรม-อิชิเดะ<sup>1\*</sup>, สีตกานต์ นัดพบสุข<sup>1</sup>, ดนัย ทิวาเวช<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>งานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย กองสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

## Genetic Polymorphism of *hOGG1* (C1245G) and Risk for Cervical Cancer in Northeast Thais in Association with Oral Contraceptive Pills and Secondary Smoking

Supagorn Kosirimongkol<sup>1</sup>, Wannapa Settheetham-Ishida<sup>1\*</sup>, Sitakan Natphopsuk<sup>1</sup>, Danai Tiwawech<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

<sup>2</sup>Biology Section, Research Division, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand.

**หลักการและวัตถุประสงค์:** สารก่อมะเร็งจากควันบุหรี่รวมทั้งการได้รับยาคุมกำเนิด มีผลเพิ่มปริมาณ 8-oxodeoxyguanine (8-oxodG) บน DNA แล้วส่งผลให้โครงสร้างของ DNA เกิดการแตกหักและเสียหายอันนำไปสู่การเป็นมะเร็งได้ ในร่างกายมีเอนไซม์ *human 8-oxoguanine glycosidase (hOGG1)* ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA ให้กลับมาทำงานปกติ ที่ตำแหน่ง C1245G ของ *hOGG1* มีลักษณะทางพันธุกรรม 3 แบบ ได้แก่ CC GG และ CG ซึ่งทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันอาจจะมีผลต่อการกำจัด 8-oxodG และการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกที่ต่างกัน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน *hOGG1* (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการสูบบุหรี่มือสอง

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยแบ่งกลุ่มอาสาสมัคร 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มมะเร็งปากมดลูกและกลุ่มควบคุม จำนวนกลุ่มละ 182 ราย ทำการซักประวัติการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการสูบบุหรี่ของคู่กรณี จากนั้นเก็บเลือดเพื่อสกัด DNA

**Background and Objectives:** Tobacco smoke and oral contraceptive pills are carcinogens associated with cervical cancer development. These substances produce oxidative damage to the DNA structure resulting in increasing the numerous of 8-oxodeoxyguanine (8-oxodG). *Human 8-oxoguanine glycosidase (hOGG1)* has a major role for repairing of damaged DNA. The polymorphism of *hOGG1* (C1245G) provides 3 genotypes; CC, GG, and CG genotypes. The polymorphism may be associated with cervical cancer development. This study was to investigate the association between cervical cancer risk and *hOGG1* polymorphism in combination, with oral contraceptive pills and secondary smoking.

**Methods:** An aged matched case-control study conducted 182 invasive cervical cancer patients and 182 controls. They were asked to answer questionnaire and collected blood samples for DNA extraction. The *hOGG1* genotype was analyzed by using real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) method. Then, the association between *hOGG1* polymorphism and the risk of cervical cancer among northeast Thais, combined with oral

\*Corresponding Author: Wannapa Settheetham-Ishida Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

แล้วนำไปวิเคราะห์ทางพันธุกรรมของ *hOGG1* (C1245G) ด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) วิเคราะห์หาความเสี่ยงของ *hOGG1* (C1245G) genotype กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการสูบบุหรี่มือสองโดยใช้วิธี logistic regression

**ผลการศึกษา:** ลักษณะทางพันธุกรรมของ *hOGG1* มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก โดยพบว่าในกลุ่มที่สูบบุหรี่มือสองและในกลุ่มที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ลักษณะทางพันธุกรรมแบบ CG สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ adjusted OR เท่ากับ 0.38 (95%CI: 0.18-0.81, p = 0.01) และ 0.45 (95%CI: 0.22-0.94, p = 0.03) ตามลำดับอย่างไรก็ตามภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *hOGG1* ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มอาสาสมัครที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่และในอาสาสมัครที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (p > 0.05)

**สรุป:** ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *hOGG1* (C1245G) มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่สูบบุหรี่มือสองและไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน โดยพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมแบบ CG สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทั้งสองกลุ่มที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย

**คำสำคัญ:** *hOGG1*, ความหลากหลายทางพันธุกรรม, มะเร็งปากมดลูก, การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน, สูบบุหรี่มือสอง

contraceptive pills and secondary smoking were analyzed by using logistic regression.

**Results:** The association between *hOGG1* polymorphism and the risk of cervical cancer among northeast Thais was observed. Among secondary smoking and in non-users of oral contraceptive pills, the CG genotype were associated with reduction of cervical cancer development with adjusted OR, 0.38 (95%CI: 0.18-0.81, p = 0.01) and 0.45 (95%CI: 0.22-0.94, p=0.03), respectively. However, the *hOGG1* polymorphism was not increased risk for the cervical cancer in subjects who were non-smoker partner and in subjects who use contraceptive pills (p > 0.05).

**Conclusions:** Our data suggest that *hOGG1* polymorphism is associated with the risk of cervical cancer among secondary smoking and non-oral contraceptive pills. CG genotype of *hOGG1* may be substantially reduced risk of cervical cancer of these subjects among northeast Thais.

**Keywords:** *hOGG1*, polymorphism, cervical cancer, oral contraceptive pills, secondary smoking

ศรีนครินทร์เวชสาร 2556; 28(1): 56-61 • Srinagarind Med J 2013; 28(1): 56-61

## บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในสตรีไทยและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี โดยมีสาเหตุหลักมาจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิโลมา (human papilloma virus, HPV) อย่างไรก็ตามการติดเชื้อ HPV ไม่ได้เป็นสาเหตุเดียวในการเกิดมะเร็งปากมดลูกซึ่งอาจต้องอาศัยปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ทั้งปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม และปัจจัยด้านพันธุกรรม

การได้รับสารก่อมะเร็งหลายชนิดในควันบุหรี่ เช่น benzo[a]pyrenes, polycyclic aromatic compounds, และ nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) เป็นต้น ทั้งทางตรงและทางอ้อมมีผลทำลายโครงสร้างของ DNA และเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งปากมดลูก

โดยสามารถตรวจพบสารก่อมะเร็งเหล่านี้ทั้งจากมูกบริเวณปากมดลูก (cervical mucus) และน้ำอสุจิ (semen)<sup>1</sup>

ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบหนึ่งในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งในการเจริญของเซลล์มะเร็ง การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนจากภายนอกและ/หรือสร้างจากภายในร่างกายมีผลต่อการทำลายโครงสร้างของ DNA กระตุ้นให้มีการแสดงออกของยีน E6 และ E7 ของเชื้อ HPV และส่งเสริมการแบ่งเซลล์ให้เกิดมากยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่มีสัมพันธ์กับการเจริญของมะเร็งปากมดลูก<sup>2,3</sup> และมีการศึกษาพบอีกว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงได้ถึง 4 เท่า<sup>4</sup>

การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่โครงสร้างของ DNA จะส่งผลให้คาร์บอนตำแหน่งที่ 8 ของเบสกวีนีน (C-8 position of guanine, G) ถูกออกซิไดซ์และเปลี่ยนเป็น 8-oxodeoxyguanine (8-oxodG) ถ้าหากปริมาณของ 8-oxodG ในโครงสร้างของ DNA เพิ่มขึ้น อาจส่งผลให้โครงสร้างของ DNA เกิดการแตกหักและเสียหายได้ โดยทั่วไปร่างกายจะมีกระบวนการซ่อมแซม DNA โดยจะอาศัยกลไกของ base excision repair (BER) ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมตัดและแทนที่ด้วยเบสภายใน DNA ให้ถูกต้อง โดยใช้เอนไซม์ human 8-oxoguanine glycosidase 1 (hOGG1) ที่คัดลอกจากยีน *hOGG1* บนโครโมโซมแท่งที่ 3 ตำแหน่ง 3p26.2 จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 1245 ของ exon7 (C1245G) สามารถเกิด single nucleotide polymorphism (SNP) ได้ลักษณะทางพันธุกรรม 3 แบบ ได้แก่ CC (wild-type), GG (mutant-type) และ CG (heterozygous type) โดยที่แต่ละ genotype กำหนดการแสดงออกของกรดอะมิโน Ser/Ser, Cys/Cys, และ Ser/Cys ที่ตำแหน่งโคดอน 326 ของเอนไซม์ hOGG1 ตามลำดับ ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *hOGG1* ที่ตำแหน่ง C1245G ส่งผลต่อความสามารถในการกำจัด 8-oxodG ซึ่งจะเป็สาเหตุที่สำคัญในการเกิดมะเร็งได้<sup>5</sup> แม้ว่าในการศึกษาของ Niwa และคณะ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่<sup>6</sup> แต่การศึกษาของ Farkasova และคณะ พบว่า *hOGG1* และ *APE1* polymorphism มีความสัมพันธ์ร่วมกันในการเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก<sup>7</sup> และในปี ค.ศ. 2010 Guo-Qing และคณะ<sup>8</sup> ยังพบอีกว่าชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกมีปริมาณของ 8-oxodG และเอนไซม์ hOGG1 สูงกว่าชิ้นเนื้อของคนปกติ เอนไซม์นี้อาจมีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของมะเร็งปากมดลูกในระยะก่อนลุกลาม (early stage) อย่างไรก็ตามการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับมะเร็งปากมดลูกยังไม่ชัดเจนอีกทั้งยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่มีพฤติกรรมกาใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการได้รับควันทูหรือมือสองมาก่อน ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่มารับบริการในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในจังหวัดขอนแก่นที่มีพฤติกรรมกาใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและมีคู่นอนสูบบุหรี่

เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกในประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงและนำไปสู่การลดจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในอนาคต

## วิธีการศึกษา

### ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยการแบ่งอาสาสมัครเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) และกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวนกลุ่มละ 182 ราย ซึ่งได้มีการคำนวณขนาดของประชากร อาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาโดยใช้โปรแกรม EpiCalc 2000 version 1.02 โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสองกลุ่ม มีอายุใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) ซึ่งอาสาสมัครแต่ละรายจะต้องไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดอื่น ๆ การฉายรังสี ผ่านการผ่าตัดมดลูก และ/หรือ ผ่านการให้ยาต้านไวรัส อาสาสมัครทุกรายได้รับค่าชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ขั้นตอนการศึกษา และได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษารวมทั้งตอบแบบสอบถามโดยการสัมภาษณ์เพียงคนเดียว ซึ่งข้อมูลที่ใช้ในแบบสอบถามประกอบด้วย ข้อมูลพฤติกรรมกาใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและพฤติกรรมกาสูบบุหรี่ของคู่นอนโดยที่ข้อมูลเหล่านี้จะศึกษาเฉพาะประวัติการใช้หรือไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและพฤติกรรมกาสูบบุหรี่ของคู่นอนเท่านั้น โดยไม่พิจารณาถึงความถี่ ปริมาณ ขนาด หรือจำนวนครั้งที่ใช้ จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนเพื่อใช้ในการสกัด DNA โดยการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

### การศึกษา *hOGG1* polymorphism

นำตัวอย่างเลือดจำนวน 3 มิลลิลิตร มาปั่นเหวี่ยงเพื่อแยกส่วนประกอบของเซลล์เลือดออกจากน้ำเลือด จากนั้นทำการสกัด DNA จากเซลล์เม็ดเลือดขาว (peripheral white blood cell) ที่ได้จากส่วนของ buffy coat โดยใช้ GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) ซึ่งความเข้มข้นของ genomic DNA ที่สกัดได้มีค่าเฉลี่ย 40 ng/μl และทำการตรวจหา *hOGG1* (C1245G) polymorphism ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction (real-time PCR)<sup>9</sup>

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความถี่ของ *hOGG1* genotype ด้วย Chi-square test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ *hOGG1* genotype กับความเสี่ยงการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่มีพฤติกรรมการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและการสูบบุหรี่มือสองด้วย uni- และ multi-variate logistic regression ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดยโปรแกรม STATA กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $p < 0.05$

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่าภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของ *hOGG1* แบบ CG ลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มอาสาสมัครสูบบุหรี่มือสอง อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.38, 95%CI: 0.17-0.85,  $p = 0.01$  และ adjusted OR = 0.38, 95%CI: 0.18-0.81,  $p = 0.01$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มอาสาสมัครที่สูบบุหรี่ไม่สูบบุหรี่ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 1)

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *hOGG1* กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ตารางที่ 2) พบว่า *hOGG1* (C1245G)

polymorphism ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ( $p > 0.05$ ) แต่ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานพบว่า CG genotype ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.44, 95%CI: 0.20-0.96,  $p = 0.02$  และ adjusted OR = 0.45, 95%CI: 0.22-0.94,  $p = 0.03$ )

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและสูบบุหรี่ (ตารางที่ 3) จากผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูก ( $p > 0.05$ ) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและสูบบุหรี่ แต่พบว่าความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานแต่สูบบุหรี่มือสองที่มี genotype แบบ CG (OR = 0.30, 95%CI: 0.10-0.86,  $p = 0.01$  และ adjusted OR = 0.30, 95%CI: 0.11-0.79,  $p = 0.02$ ) อย่างไรก็ตาม *hOGG1* (C1245G) polymorphism ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและที่สูบบุหรี่มือสองและไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่สูบบุหรี่มือสอง

| Smoking status | <i>hOGG1</i> genotype | Case (n) | Control (n) | Crude OR (95% CI) | Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI) |
|----------------|-----------------------|----------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| Non-smoke      | CC                    | 12       | 24          | 1                 | 1                                 |
|                | GG                    | 19       | 23          | 1.65 (0.60-4.62)  | 1.76 (0.69-4.48)                  |
|                | CG                    | 31       | 47          | 1.32 (0.54-3.34)  | 1.29 (0.56-2.97)                  |
| Smoke          | CC                    | 34       | 15          | 1                 | 1                                 |
|                | GG                    | 47       | 28          | 0.74 (0.32-1.70)  | 0.69 (0.32-1.49)                  |
|                | CG                    | 39       | 45          | 0.38 (0.17-0.85)* | 0.38 (0.18-0.81)*                 |

OR: odds ratio; CI: confidence interval; <sup>a</sup> adjusted by age and oral contraceptive use pills; \* $p < 0.05$

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ระหว่าง hOGG1 (C1245G) polymorphism กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

| Oral contraceptive pills | hOGG1 genotype | Case (n) | Control (n) | Crude OR (95%CI)  | Adjusted OR <sup>a</sup> (95%CI) |
|--------------------------|----------------|----------|-------------|-------------------|----------------------------------|
| No                       | CC             | 26       | 20          | 1                 | 1                                |
|                          | GG             | 36       | 27          | 1.03 (0.44-2.37)  | 1.04 (0.48-2.26)                 |
|                          | CG             | 33       | 58          | 0.44 (0.20-0.96)* | 0.45 (0.22-0.94)*                |
| Yes                      | CC             | 20       | 19          | 1                 | 1                                |
|                          | GG             | 30       | 24          | 1.19 (0.48-2.94)  | 1.02 (0.43-2.42)                 |
|                          | CG             | 37       | 34          | 1.03 (0.44-2.43)  | 1.01 (0.44-2.30)                 |

OR: odds ratio; CI: confidence interval; <sup>a</sup> adjusted by age and secondary smoking; \*p < 0.05

**ตารางที่ 3** ความสัมพันธ์ระหว่าง hOGG1 (C1245G) polymorphism กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานและสูบบุหรี่มือสอง

| Oral contraceptive pills | Smoking status | hOGG1 genotype | Case (n) | Control (n) | Crude OR (95%CI)  | Adjusted OR <sup>a</sup> (95%CI) |
|--------------------------|----------------|----------------|----------|-------------|-------------------|----------------------------------|
| No                       | Non-smoke      | CC             | 7        | 11          | 1                 | 1                                |
|                          |                | GG             | 12       | 12          | 1.57 (0.39-6.55)  | 1.66 (0.47-5.83)                 |
|                          |                | CG             | 13       | 26          | 0.79 (0.22-3.00)  | 0.83 (0.26-2.66)                 |
|                          | Smoke          | CC             | 19       | 9           | 1                 | 1                                |
|                          |                | GG             | 24       | 15          | 0.76 (0.24-2.35)  | 0.75 (0.27-2.09)                 |
|                          |                | CG             | 20       | 32          | 0.30 (0.10-0.86)* | 0.30 (0.11-0.79)*                |
| Yes                      | Non-smoke      | CC             | 5        | 13          | 1                 | 1                                |
|                          |                | GG             | 7        | 11          | 1.66 (0.33-8.60)  | 1.74 (0.43-7.15)                 |
|                          |                | CG             | 18       | 21          | 2.23 (0.59-9.46)  | 1.97 (0.58-6.77)                 |
|                          | Smoke          | CC             | 15       | 6           | 1                 | 1                                |
|                          |                | GG             | 23       | 13          | 0.71 (0.18-2.58)  | 0.62 (0.19-2.00)                 |
|                          |                | CG             | 19       | 13          | 0.59 (0.15-2.17)  | 0.55 (0.17-1.81)                 |

OR: odds ratio; CI: confidence interval; <sup>a</sup> adjusted by age; \*p < 0.05

### วิจารณ์

เอนไซม์ hOGG1 ทำหน้าที่กำจัด 8-oxodG ออกจากโครงสร้างของ DNA แล้วแทนที่ด้วยเบสที่ถูกต้อง<sup>5</sup> เอนไซม์นี้คัดลอกจากยีน hOGG1 ที่ตำแหน่ง C1245G ของยีนนี้มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน 3 แบบคือ CC CG และ GG จากการศึกษาสำรวจไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในประชากรกลุ่มนี้<sup>9</sup> แต่พบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 และ APE1 มีความสัมพันธ์ร่วมกันต่อความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีชาวญี่ปุ่น<sup>7</sup>

การได้รับสารก่อมะเร็งจากควันบุหรี่จะทำให้ปริมาณของ 8-oxodG เพิ่มขึ้นและมีผลทำลายโครงสร้างของ DNA อันเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งเอนไซม์ hOGG1 จะทำหน้าที่ซ่อมแซมให้ DNA กลับมาทำหน้าที่ได้ตามปกติ<sup>5</sup> อย่างไรก็ตามการทำงานของเอนไซม์ hOGG1 จะแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1<sup>10</sup> ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 อาจมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ จากการศึกษาพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 ที่มี genotype แบบ CG จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปาก

มดลูกลดลงในสตรีที่สูบบุหรี่ (adjusted OR = 0.45, 95%CI: 0.22-0.94, p = 0.03) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hansen และคณะที่พบว่า CG genotype ของ *hOGG1* ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR = 0.56, 95%CI: 0.33-0.95)<sup>11</sup> และมีแนวโน้มลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอดในประชาชนชาว Caucasian แม้ว่าในประชากรกลุ่มนี้จะไม่พบความแตกต่างในการลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.6, 95%CI: 0.3-1.2)<sup>10</sup> อย่างไรก็ตาม *hOGG1* ที่มี genotype แบบ CG มีผลลดความสามารถของเอนไซม์ *hOGG1* ในการจับเบสที่อยู่ตรงข้าม 8-oxodG<sup>12</sup> ซึ่งทำให้ความสามารถในการซ่อมแซม DNA ที่เสียหายลดลงด้วย ส่งผลให้ปริมาณการเกิดความเครียดออกซิเดชันภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น และอาจมีผลกระทบต่อกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) เพื่อป้องกันการสะสมการกลายพันธุ์ภายในเซลล์ ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกลดลง<sup>11</sup> แม้ว่าผลจากการศึกษานี้ขัดแย้งกับรายงานของ Niwa และคณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ *hOGG1* polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่<sup>6</sup> อาจเนื่องจากความแตกต่างของจำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษา ซึ่งในการศึกษานี้มีจำนวนอาสาสมัครมากกว่า การศึกษาก่อนหน้านี้ถึง 2 เท่า

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของ *hOGG1* polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน อาจเนื่องจากข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ไม่ได้คำนึงถึงชนิด ขนาด และระยะเวลาการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ในการศึกษานี้พิจารณาการใช้หรือไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานเท่านั้น

## สรุป

ความหลากหลายของพันธุกรรมของยีน *hOGG1* อาจมีความสัมพันธ์หรือเป็นปัจจัยทำนายการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่สูบบุหรี่มีสอง ดังนั้นการหลีกเลี่ยงจากการได้รับควันบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อมร่วมกับการสืบค้นลักษณะทางพันธุกรรมจะเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยในการลดโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนพัฒนาขีดความสามารถในการทำวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา ทุนอุดหนุนการวิจัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโครงการวิจัยประเภทอุดหนุนทั่วไป คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอขอบคุณกลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ให้การสนับสนุน

อุปกรณ์และสถานที่ในการปฏิบัติงานวิจัย โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษานี้

## เอกสารอ้างอิง

- Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part i: A meta-analysis. *Biomed Pharmacother* 2003; 57:67-77.
- Roy D, Liehr JG. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutation Research* 1999; 424:107-15.
- Nair HB, Luthra R, Kirma N, Liu YG, Flowers L, Evans D, et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: Effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. *Cancer Res* 2005; 65:11164-73.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The iarc multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
- Boiteux S, Radicella JP. Base excision repair of 8-hydroxyguanine protects DNA from endogenous oxidative stress. *Biochimie* 1999; 81:59-67.
- Niwa Y, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Tajima K, Nakanishi T, et al. Association of *xrcc1* arg399Gln and *ogg1* ser326cys polymorphisms with the risk of cervical cancer in Japanese subjects. *Gynecol Oncol* 2005; 99:43-9.
- Farkasova T, Gurska S, Witkovsky V, Gabelova A. Significance of amino acid substitution variants of DNA repair genes in radiosusceptibility of cervical cancer patients; a pilot study. *Neoplasma* 2008; 55:330-7.
- Guo-Qing P, Yuan Y, Cai-Gao Z, Hongling Y, Gonghua H, Yan T. A study of association between expression of *hogg1*, *vdac1*, *hk-2* and cervical carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:129-34.
- ศุภกร โฆศิริมงคล, วรณภา อธิติตะ, ศีตกานต์ นันตพสุข, ดนัย ทิวาเวช ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *hOGG1* (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย. *วารสารโรคมะเร็ง* 2555; 32:123-9.
- Le Marchand L, Donlon T, Lum-Jones A, Seifried A, Wilkens LR. Association of the *hogg1* ser326cys polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:409-12.
- Hansen R, Saebø M, Skjelbred CF, Nexø BA, Hagen PC, Bock G, et al. Gpx pro198leu and *ogg1* ser326cys polymorphisms and risk of development of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Cancer Lett* 2005; 229:85-91.
- Hill JW, Evans MK. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic s326c *ogg1* glycosylase. *Nucleic Acids Res* 2006; 34:1620-32.

