

## แผนบริหารการสอนประจำบทที่ 2

### ชีวเคมีของความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

#### หัวข้อเนื้อหา

1. ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด
2. โรคพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส
3. โรคฟีนิลคีโทนูเรีย
4. โรคแอลแคปโทนูเรีย
5. โรคผิวเผือก
6. สรุปรูป

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อผู้เรียนศึกษาบทเรียนนี้แล้วสามารถ

1. อธิบายสาเหตุของโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดได้
2. สังเกตและบอกลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดได้
3. สามารถจัดกิจกรรมการเรียนรู้เกี่ยวกับเรื่องความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดได้
4. ประยุกต์ใช้ความรู้เรื่องความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมชนิดต่าง ๆ เพื่อการดูแลสุขภาพในชีวิตประจำวันได้

ชีวิตประจำวันได้

#### วิธีสอนและกิจกรรมการเรียนการสอน

##### 1. วิธีสอน

1.1 วิธีสอนแบบบรรยาย เริ่มจากการอธิบายถึงลักษณะของโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดมีการตั้งคำถาม ตอบคำถามระหว่างผู้สอนและผู้เรียน

1.2 อภิปราย สรุปรประเด็นสำคัญที่เกี่ยวข้องกับขอบเขตของโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

##### 2. กิจกรรมการเรียนการสอน

2.1 สืบค้นหัวข้อที่เกี่ยวกับโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

2.2 นำเสนอผลการสืบค้นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

2.3 การอภิปรายกลุ่มเกี่ยวกับโรคทางพันธุกรรมที่พบเห็นได้ในสังคมปัจจุบัน

2.4 ออกแบบแผนการจัดการเรียนรู้เรื่องโรคทางพันธุกรรมที่เหมาะสมกับผู้เรียน

ระดับชั้นต่าง ๆ

## สื่อการเรียนการสอน

1. เครื่องคอมพิวเตอร์และอินเทอร์เน็ต
2. เพาเวอร์พอยต์ฟรีเซนต์ชัน เรื่องชีวเคมีของความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด
3. สำเนาเอกสารคำสอนรายวิชาชีวเคมีประยุกต์

## การวัดผลและการประเมินผล

1. สังเกตการตอบคำถามในชั้นเรียน
2. สังเกตจากการอภิปรายโต้ตอบ ซักถาม และการแสดงความคิดเห็น
3. สังเกตพฤติกรรมการกระตือรือร้นในการร่วมกิจกรรม
4. ประเมินคุณภาพของงานที่มอบหมาย

## บทที่ 2

### ชีวเคมีของความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดมีสาเหตุที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางพันธุกรรมในระดับยีน ทำให้เกิดความบกพร่องในโครงสร้างของโปรตีนและการทำงานของเอนไซม์ตามมา ความรู้ทางชีวเคมีจะทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของยีนและโปรตีนที่ผิดปกติและส่งผลต่อวิถีเมแทบอลิซึมของสารชีวโมเลกุลจนกระทั่งแสดงออกมาเป็นอาการของโรค โรคความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดจะสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ซึ่งอาจอยู่ในรูปของยีนด้อยหรือยีนแฝง ทำให้ระดับความรุนแรงของโรคมีหลายระดับ โรคในกลุ่มนี้อาจมีอาการแสดงได้ตั้งแต่วัยทารกแรกเกิด วัยเด็กเล็กจนถึงวัยเด็กโต ปัจจุบันความรู้และความก้าวหน้าทางการแพทย์สามารถที่จะตรวจคัดกรองบางโรคได้ตั้งแต่ทารกแรกเกิด และสามารถวินิจฉัยได้ในระหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอด

#### ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด

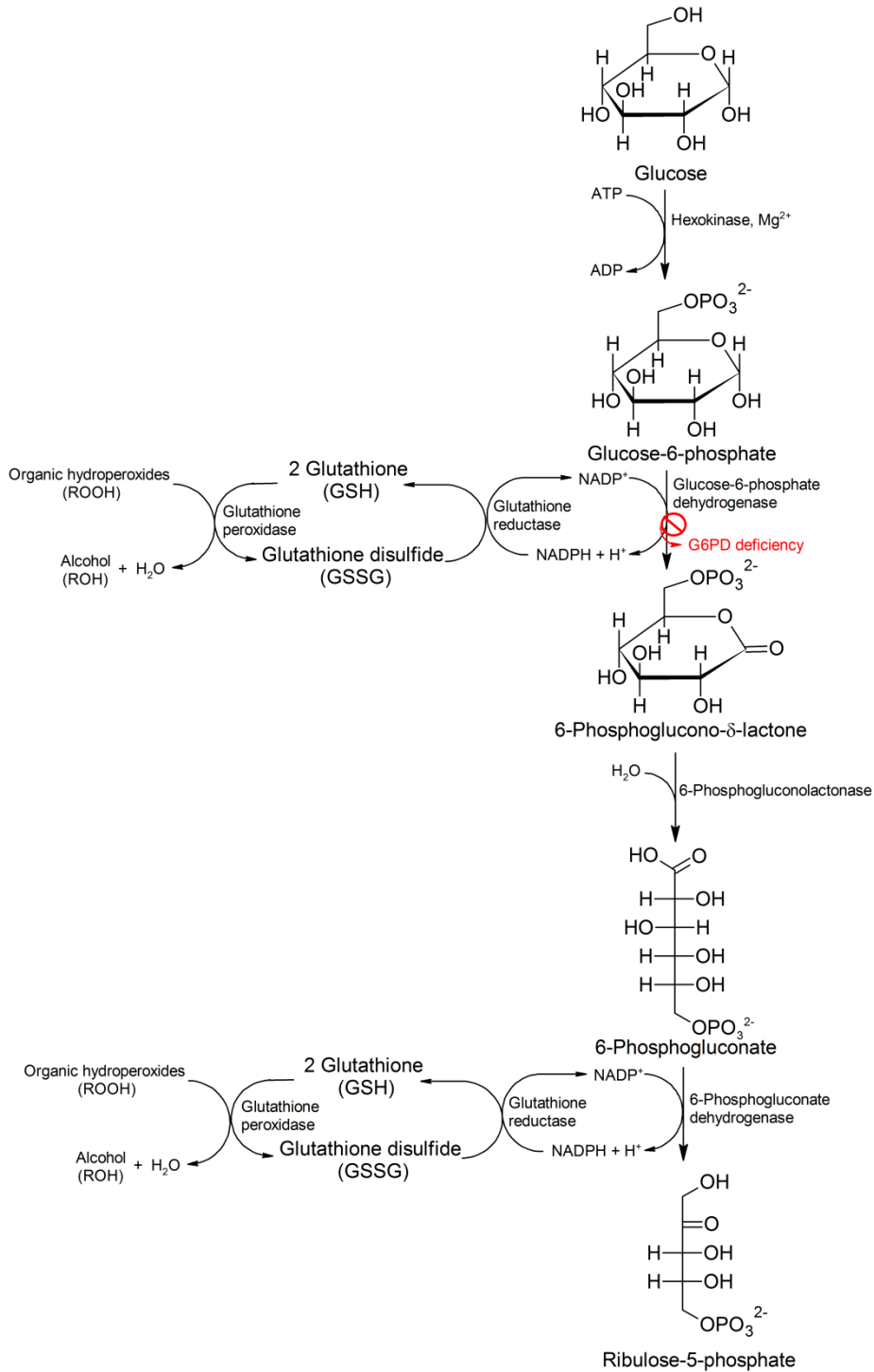
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด (inborn errors of metabolism : IEM) หรือโรคเมแทบอลิซึมทางพันธุกรรม (genetic metabolic diseases) เป็นโรคพันธุกรรมกลุ่มหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวที่เกิดจากการเรียงลำดับของเบสบนสายดีเอ็นเอผิด นำมาซึ่งความผิดปกติของเอนไซม์ โปรตีนตัวรับ (receptor) โปรตีนขนส่ง (transport protein) โปรตีนโครงสร้าง (structural protein) หรือส่วนประกอบอื่นของเซลล์ แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการย่อยสลายสารอาหาร (catabolism) หรือกระบวนการสังเคราะห์ชีวโมเลกุล (anabolism) การทำงานที่ผิดปกติของเอนไซม์จะทำให้เกิดการคั่งค้างสะสมของสารตั้งต้นและการขาดแคลนของผลิตภัณฑ์ หรือเกิดจากการที่เอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาในวิถีเมแทบอลิซึมวิถีหนึ่งมีกิจกรรมลดลงหรือบกพร่องไป เป็นเหตุให้วิถีเมแทบอลิซึมนั้น ๆ เกิดการชะงักงัน ส่งผลให้การทำงานของเซลล์ผิดปกติ และเกิดอาการทางคลินิก โดยอาการเกิดและอาการแสดงของโรคทางเมแทบอลิซึมสามารถเลียนแบบโรคในเด็กได้เกือบทุกโรค โดยทำให้เกิดอาการในระบบเดียวหรือหลายระบบก็ได้ อาการที่พบบ่อยจะเป็นอาการทางระบบประสาท ทางเดินอาหารและหัวใจ ผู้ป่วยในกลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก อาจจะมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุใดก็ได้แม้จะเป็นโรคเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับเอนไซม์ที่เหลือและปัจจัยส่งเสริม ดังนั้นการศึกษาความเชื่อมโยงระดับปฏิกิริยาชีวเคมีและระบบเมแทบอลิซึมต่าง ๆ จะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดโรค การปฏิบัติต่อผู้ป่วยในชีวิตประจำวันและแนวทางการรักษา (พิสิฐรัฐ ประพันธ์วัฒน์, 2555 : 249-251 และปนัดดา ไรจน์พิบูลย์สถิตย์, 2558 : 96-97)

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดที่เป็นที่รู้จักแพร่หลายและเหมาะสมที่จะใช้เป็นกรณีศึกษาสำหรับการเชื่อมโยงกับการประยุกต์ความรู้ทางชีวเคมี ได้แก่ โรคพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G-6-PD) โรคฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria) โรคแอลแคปโทนูเรีย (alkaptonuria; AKU) และโรคผิวเผือก (albinism)

### โรคพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส

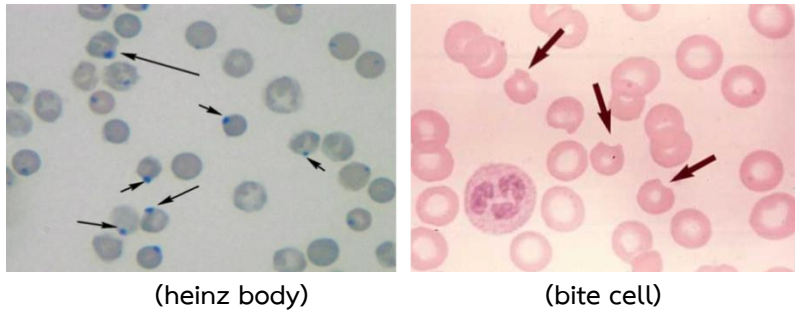
โรคพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD deficiency) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงแตกได้ง่ายเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ เนื่องจากเอนไซม์ G-6-PD เป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมน้ำตาลกลูโคสด้วยวิถีเพนโทสฟอสเฟต (pentose phosphate pathway; PPP) ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose-6-phosphate) ให้กลายเป็น 6-ฟอสโฟกลูโคนเตต (6-phosphogluconate) พร้อมกับรีดิวซ์  $\text{NADP}^+$  ให้เป็น NADPH ซึ่งเป็นสมมูลรีดิวซ์ (reducing equivalent) (Ho *et al.*, 2007 : 109-110) NADPH มีความสำคัญต่อวิถีการสังเคราะห์สารต่าง ๆ และที่สำคัญคือช่วยในการรักษาสภาพสารต้านการออกซิเดนต์ (antioxidant) ของกลูตาไทโอนให้อยู่ในสภาพรีดิวซ์ (reduced glutathione; GSH) ซึ่งเป็นสภาพประกอบ มีความสำคัญมากต่อการกำจัดพิษของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide;  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ที่เกิดขึ้นในเซลล์ (ภาพประกอบ 2.1) ภาวะที่พร่องเอนไซม์ G-6-PD นี้จึงนำไปสู่การขาดแคลน NADPH ในเซลล์ ส่งผลให้สารอนุมูลอิสระในเซลล์สูงขึ้นและทำลายเยื่อหุ้มเซลล์จนกระทั่งเซลล์แตก (อรุณี เจตศรีสุภาพ, 2558)

ในคนที่เป็นโรคนี้นหากย้อมด้วยสียบิลเลียนท์ครีซิลบลู (brilliant cresyl blue) หรือคริสตัลไวโอเล็ต (crystal violet) จะเห็นลักษณะที่เป็นไฮนซ์บอดี้ (heinz body) ซึ่งเกิดจากการตกตะกอนของฮีโมโกลบินที่ไม่คงตัว (ภาพประกอบ 2.2) มักพบร่วมกับภาวะต่าง ๆ ที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก หรือ มีการทำลายเม็ดเลือดแดงและมีปฏิกิริยาออกซิเดชันเกิดขึ้นกับฮีโมโกลบินภายในเม็ดเลือดแดง เมื่อเม็ดเลือดแดงที่มีไฮนซ์บอดี้ผ่านไปที่ตับหรือม้าม เม็ดไฮนซ์บอดี้จะถูกกำจัดออกจนเม็ดเลือดแดงมีลักษณะแห้ว (bite cell) (ภาพประกอบ 2.2) ซึ่งสามารถเห็นได้ในการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) (กิตติ ต่อจรัส, ม.ป.ป.)



ภาพประกอบ 2.1 วิถีเพนโทสฟอสเฟตในเม็ดเลือดแดง แสดงจุดพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส

ที่มา : Lee (2012)



ภาพประกอบ 2.2 ลักษณะไฮนซ์บอดี (heinz body) และลักษณะแห้ว (bite cell) ของเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วย G-6-PD

ที่มา : The Art of Medicine (2015)

### 1. สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคพร่องเอนไซม์ G-6-PD

ในร่างกายมนุษย์มีโครโมโซมจำนวน 23 คู่ โดยคู่ที่ 1-22 เป็นโครโมโซมร่างกาย (autosome) จะพบเหมือนกันในทั้งเพศชายและเพศหญิง ในขณะที่คู่ที่ 23 เป็นโครโมโซมเพศ (sex chromosome) กรณีเป็นเพศชายจะเป็นโครโมโซมเอกซ์-วาย (XY) ในขณะที่เพศหญิงจะเป็นโครโมโซมเอกซ์-เอกซ์ (XX) ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ G-6-PD อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ และภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านโครโมโซมเอกซ์แบบด้อย (X-linked recessive) ดังนั้นในกรณีเพศชายที่มียีน G-6-PD ผิดปกติเพียงยีนเดียวก็จะทำให้มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD โดยอัตโนมัติ เนื่องจากมีโครโมโซมเอกซ์เพียงแท่งเดียว ในขณะที่เพศหญิงจะต้องมียีน G-6-PD ที่ผิดปกติทั้งสองยีน จึงจะเกิดภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD การถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะนี้ ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ส่วนใหญ่จึงเป็นเพศชาย และในกรณีของเพศหญิงที่มีพันธุกรรมแบบ heterozygote G-6-PD การแสดงออกของโครโมโซมเอกซ์ในเพศหญิงจะเลือกแสดงออกเพียงโครโมโซมเดียว ซึ่งอีกโครโมโซมจะยับยั้งการแสดงออก ดังนั้นจึงมีโอกาสพบภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ในเพศหญิงค่อนข้างน้อยมาก ความผิดปกตินี้พบได้ทั่วโลกและอัตราผู้ป่วยชายในประเทศไทยพบว่ามีประมาณ 12% จากการศึกษา ยีน G-6-PD พบว่ายีนจะอยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซม X (xq28) ในปัจจุบันพบว่าความผิดปกติส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะเบส (point mutation) ซึ่งพบมากกว่า 60 แบบ ความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจะแตกต่างกันไป การกลายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ในปัจจุบันพบประมาณ 140 แบบ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นลักษณะการกลายพันธุ์แบบการแทนที่เบส (base substitution) ที่ทำให้โคดอนของกรดอะมิโนเปลี่ยนไป แม้ว่าการกลายพันธุ์ของยีนจะเกิดขึ้นได้หลากหลายแบบ แต่ส่งผลให้มีการแสดงออกแตกต่างกัน 5 แบบ ดังนี้ (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 409 และ สาคร พรประเสริฐ, 2557 : 65-68)

Class I มีความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ G-6-PD อย่างรุนแรงร่วมกับภาวะ non-spherocytic hemolytic anemia

Class II มีความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ G-6-PD อย่างรุนแรง (เอนไซม์สามารถทำงานได้เพียงร้อยละ 1-10) ร่วมกับภาวะ acute hemolytic anemia

Class III มีความบกพร่องของการทำงานของเอนไซม์ G-6-PD ปานกลาง โดยยังคงเหลือเอนไซม์ที่ทำงานได้ปกติร้อยละ 10-60

Class IV เอนไซม์ G-6-PD สามารถทำงานได้ปกติ

Class V การกลายพันธุ์ที่ทำให้เอนไซม์ G-6-PD มีการทำงานเพิ่มขึ้นจากปกติ

## 2. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคพร่องเอนไซม์ G-6-PD

ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD หรือมีความผิดปกติของเอนไซม์รูปแบบต่าง ๆ ที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ผิดปกติไป จะส่งผลกระทบต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง เนื่องจากเป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียสจะไม่สามารถสร้างเอนไซม์ G-6-PD เพิ่มเติมได้ เอนไซม์ที่ผิดปกติที่มีอยู่จะมีอัตราการทำลายตัวเร็วกว่าของคนปกติ ในภาวะปกติเม็ดเลือดแดงยังสามารถเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมน้ำตาลกลูโคสด้วยวิถีเพนโทสฟอสเฟตที่สามารถให้ผลผลิตเป็น NADPH มากพอที่จะกำจัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เกิดตามสภาวะปกติของเซลล์ แต่เมื่อใดก็ตามที่เม็ดเลือดแดงอยู่ในภาวะที่ต้องใช้ NADPH มากกว่าปกติ หรือมีไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์มากกว่าปกติ เช่นในกรณีที่เกิดเป็นโรคติดเชื้อไทฟอยด์ ตับอักเสบ หรือ มาลาเรีย ในผู้ป่วยโรคพร่องเอนไซม์ G-6-PD จะมีอาการเม็ดเลือดแดงแตกรุนแรงมากยิ่งขึ้น (Ho *et al.*, 2007 : 109-110) นอกจากนี้การใช้ยาต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ควรจะระมัดระวังอย่างยิ่ง ยาที่มีการรายงานเป็นครั้งแรกว่าทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยโรคพร่องของเอนไซม์ G-6-PD คือยาไพริมาควิน (primaquine) และต่อมาพบว่ายาอื่น ๆ ที่แพทย์จะต้องหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์ G-6-PD แสดงดังตาราง 2.1 หากผู้ป่วยได้รับสารเคมีหรือยาที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจะเกิดอาการดีซ่านภายใน 24-72 ชั่วโมง (ในระหว่างการได้รับยา) ปัสสาวะมีสีดํา (hemoglobinuria) มีภาวะโลหิตจาง และเมื่อหยุดใช้ยาหรือสารเคมีร่างกายจะปรับตัวและสังเคราะห์เม็ดแดงขึ้นมาใหม่ภายใน 8-10 วัน (ชัยสิทธิ์ สิริทิเวช, 2557 : 409-411)

ในปี ค.ศ. 1956 ทีมวิจัยของคาร์สัน (Carson, P.E., 1956 อ้างถึงใน ชัยสิทธิ์ สิริทิเวช, 2557 : 406-407) ได้รายงานว่าอาการของผู้ที่มีภาวะโลหิตจางแบบ hemolytic anemia จากการได้รับยาไพริมาควินซึ่งจะมีอาการคล้ายกับผู้ที่ เป็นโรคแพ้ถั่วปากอ้าที่ได้รับประทานถั่วปากอ้า (*Vicia faba*; fava bean) หรือสตูดลอะองเกอร์ของดอกถั่วปากอ้า โดยพบว่าภาวะทั้งสองนี้มีการทำงานของเอนไซม์ G-6-PD น้อยมากในเม็ดเลือดแดง ดังนั้นโรคพร่องเอนไซม์ G-6-PD จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า โรค

แพ้ถั่วปากอ้า (favism) ซึ่งในการรับประทานถั่วปากอ้าร่างกายจะได้รับสารไดวิซีน (divicine) และ ไอโซยูรามิล (isouramil) ทำให้เกิดการสร้างสารออกซิแดนซ์ (oxidant) หรืออนุมูลอิสระ (free radical) ขึ้นในร่างกาย ในขณะที่เม็ดเลือดแดงมีการสร้างหรือหมุนเวียน NADPH เพื่อกำจัดสารออกซิแดนซ์ได้ไม่ทัน จึงส่งผลให้สารออกซิแดนซ์ทำลายองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ให้เปราะบางลงและแตกในที่สุด (Chevion *et al.*, 1982 : 405-409) ในกรณีที่เม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะซีดลงอย่างรวดเร็ว ปัสสาวะเข้มจนถึงดำ และอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ในผู้ป่วยที่ต้องมีการให้เลือดจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ทารกที่ต้องทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด ผู้ที่มีภาวะไตวาย จะต้องระวังไม่นำเลือดจากผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์นี้มาให้ (พิสิญธุ์ ประพันธ์วัฒน์, 2555 : 254-256)

การติดเชื้อเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD เช่นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ บี (hapatitis viruse a และ b) อาการปวดบวมจากไวรัสไซโตเมกัลโล (cytomegalovirus pneumonia) และไข้ไทฟอยด์ (typhoid fever) เนื่องจากเมื่อร่างกายเกิดการติดเชื้อแล้ว เม็ดเลือดขาวจะหลั่งอนุมูลอิสระออกมามากกว่าปกติเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกไปจากร่างกาย แต่เม็ดเลือดแดงไม่สามารถป้องกันตัวเองจากอนุมูลอิสระเหล่านั้นได้ ทำให้เม็ดเลือดแดงหรือเกิดความเสียหายจากอนุมูลอิสระเหล่านั้น ความรุนแรงของการแตกของเม็ดเลือดแดงจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น และการทำงานของตับในผู้ที่ติดไวรัสตับอักเสบรวมกับมีภาวะบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD จะทำให้เสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลันสูง เนื่องจากจะเกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงอย่างมาก ซึ่งฮีโมโกลบินจะไปอุดตันที่หน่วยไต ทำให้เกิด acute tubular necrosis และ renal ischemia นอกจากนี้ผลของภาวะบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD นำไปสู่ภาวะดีซ่านในทารกแรกเกิด (neonatal jaundice) พบว่า 1 ใน 3 ของทารกเพศชายที่มีภาวะบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD จะมีอาการดีซ่านร่วมด้วย ภาวะดีซ่านในทารกแรกเกิดจะพบมากขึ้นในผู้ที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ uridine diphosphate gluconosyl transferase 1 (gilbert's syndrome) ร่วมกับภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD อย่างไรก็ตามการตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD ไม่ได้ทำให้เด็กแรกเกิดทุกคน แต่จะตรวจในเด็กแรกเกิดที่มี bilirubin สูงกว่า 150  $\mu\text{mol/L}$  (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 411) ในคนที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD อย่างรุนแรง นอกจากเซลล์เม็ดเลือดแดงจะแตกง่ายแล้วยังเกิดการติดเชื้อได้ง่ายด้วย เนื่องจาก NADPH มีความสำคัญต่อการกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) ของเม็ดเลือดขาวในการจับกินเชื้อโรค ซึ่งผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อยจากการติดเชื้อซ้ำ ๆ (พิสิญธุ์ ประพันธ์วัฒน์, 2555 : 254-256 ; สาคร พรประเสริฐ, 2557 : 65-68 และ ปันตดา โรจน์พิบูลย์สถิตย์, 2558 : 96-97)



ตาราง 2.1 แสดงกลุ่มยาที่จะต้องหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์ G-6-PD

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา
กลุ่มยาแก้ปวด ลดไข้ (analgesics/antipyretics)	Acetanilid, Acetophenetidin (Phenacetin), Amidopyrine (Aminopyrine , Antipyrine,Aspirin, Phenacetin, Probenicid, Pyramidone
กลุ่มยารักษาโรคมาลาเรีย (antimalarial drugs)	Chloroquine, Hydroxychloroquine, Mepacrine (Quinacrine), Pamaquine, Pentaquine, Primaquine,Quinine, Quinocde
กลุ่มยารักษาโรคหัวใจ (cardiovascular drugs)	Procainamide, Quinidine
กลุ่มยา sulfonamides/Sulfones	Dapsone, Sulfacetamide, Sulfamethoxypyrimidine,Sulfanilamide, Sulfapyridine, Sulfasalazine, Sulfisoxazole
ยาอื่น ๆ	Alpha-methyldopa, Ascorbic acid, Dimercaprol (BAL), Hydralazine, Mestranol, Methylene blue, Nalidixic acid, Naphthalene, Quinine, Toluidine blue

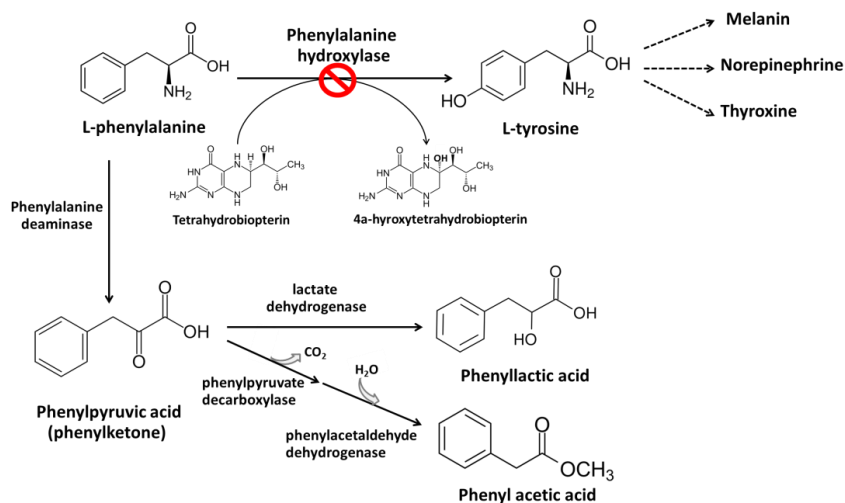
ที่มา : กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลบางละมุง (ม.ป.ป.)

### โรคฟีนิลคีโตนูเรีย

โรคฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria; PKU) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความบกพร่องของยีนที่สังเคราะห์เอนไซม์ฟีนิลอะลานีน ไฮดรอกซิเลส (phenylalanine hydroxylase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนเป็นกรดอะมิโนไทโรซีน (ภาพประกอบ 2.3) โดยมีโคเอนไซม์คือเตตราไฮโดรไบโอเทอริน (tetrahydrobiopterin; BH<sub>4</sub>) เมื่อร่างกายมีความบกพร่องของเอนไซม์ฟีนิลอะลานีน ไฮดรอกซิเลส ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนกรดอะมิโน ฟีนิลอะลานีน (phenylalanine) เป็นกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ได้ จึงเกิดการสะสมของกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนในเลือดและสมองสูงขึ้นทำให้ส่งผลเสียต่อร่างกาย (Voet and Voet, 2005 : 748) ผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรียหากไม่ได้ทำการรักษาจะสูญเสียทักษะการเรียนรู้ เป็นโรคออทิซึม

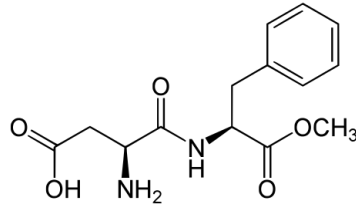
(autism) มีอาการชักและมีฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroid) ตั้งแต่แรกเกิด (Williams *et al.*, 2008 : 31-34) ผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรียไม่สามารถรับประทานอาหารทั่วไปได้ตามปกติ และไม่ควรรับประทานอาหารที่มีสารให้ความหวานแอสปาแตม (aspartame) (ภาพประกอบ 2.4) เนื่องจากการย่อยสลายสารแอสปาแตมในทางเดินอาหารจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีน ในร่างกายของผู้เป็นโรคฟีนิลคีโตนูเรียจะพยายามกำจัดกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนออกโดยเปลี่ยนให้เป็นกรดฟีนิลไพรูวิก (phenyl pyruvic acid) แล้วขับออกมาทางปัสสาวะ ซึ่งทำให้ปัสสาวะมีคล้ายกับกลิ่นสาบของหนู (Hafid and Christodoulou, 2015 : 304-317) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เครื่องดื่มน้ำอัดลมที่มีส่วนผสมของสารแอสปาแตมแสดงดังภาพประกอบ 2.5

โรคฟีนิลคีโตนูเรียพบในประชากรไทยน้อยกว่า 1 ใน 1 แสนคน แต่พบในประชากรยุโรปและอเมริกาประมาณ 1 ใน 1 หมื่นคน ในประเทศไทยจะมีการตรวจคัดกรองโรคฟีนิลคีโตนูเรียตั้งแต่แรกเกิด โดยการเจาะเลือดจากส้นเท้าของทารกแล้วชั่งด้วยกระดาษชั่งกรอง หากผลการวิเคราะห์พบว่าเลือดของทารกมีกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนสูงกว่า 20 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ แสดงว่าอาจเป็นโรคฟีนิลคีโตนูเรีย ซึ่งในคนปกติจะมีฟีนิลอะลานีนในเลือดน้อยกว่า 2 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ในกรณีของผู้ป่วยที่เป็นโรค ฟีนิลคีโตนูเรียแบบไม่รุนแรงจะพบว่ามีปริมาณกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนในเลือดน้อยกว่า 20 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ แต่มากกว่า 2 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ โดยอาจจะอยู่ที่ 5-12 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ซึ่งอาจจะทำให้ทารกมีพัฒนาการช้า มีการเรียนรู้ช้ากว่าเด็กปกติ และระดับไอคิวต่ำกว่าคนปกติ (พิสิฎฐ์ ประพันธ์วัฒน์, 2555 : 256-258 และ ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 598 และ)



ภาพประกอบ 2.3 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนเป็นกรดอะมิโนไทโรซีน เร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ฟีนิลอะลานีนไฮดรอกซิเลส

ที่มา : Schuck (2015 : 391)



ภาพประกอบ 2.4 แอสปาร์แตม (aspartame หรือ aspartyl-phenylalanine-1-methyl ester) เป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาลซึ่งไม่ให้อพลังงาน มีองค์ประกอบหลักคือกรดอะมิโน 2 ตัวต่อกัน ได้แก่ กรดแอสปาร์ติก (aspartic acid) และฟีนิลอะลานีน (phenylalanine)  
ที่มา : Chattopadhyay (2011 : 613)



ข้อมูลโภชนาการ		
325ml	ร้อยละของปริมาณที่แนะนำต่อวัน*	
พลังงานทั้งหมด	0 กิโลแคลอรี	
ไขมันทั้งหมด	0 ก.	0%
โปรตีน	0 ก.	
คาร์โบไฮเดรตทั้งหมด	0 ก.	0%
น้ำตาล	0 ก.	
โซเดียม	45 มก.	2%
แคลเซียม		2%
เหล็ก		4%

\* ร้อยละของปริมาณสารอาหารที่แนะนำบริโภคต่อวัน สำหรับคนไทยอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป (Thai RDI) โดยคิดจากความต้องการพลังงาน วันละ 2,000 กิโลแคลอรี

#### ส่วนประกอบที่สำคัญ

ไซเอซี ซัลเฟมเค แอสปาร์แตม และซูคราโลส เป็นวัตถุให้ความหวานแทนน้ำตาล แต่งกลิ่นและเจือสีธรรมชาติ ใช้วัตถุกันเสีย

ภาพประกอบ 2.5 ผลิตภัณฑ์เครื่องดื่มน้ำอัดลมในท้องตลาดที่มีส่วนผสมของแอสปาร์แตม  
ที่มา : The Coca-Cola Company (2008)

## 1. สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคฟีนิลคีโตนูเรีย

สาเหตุของโรคนี้เกิดจากการความผิดปกติของยีนที่กำหนดรหัสให้เอนไซม์ฟีนิลอะลาไนด์ไฮดรอกซิเลส ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนฟีนิลอะลาไนด์ให้เป็นไทโรซีน ยีนนี้อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12 บริเวณตำแหน่ง 12q22-q24.1 ยีนมีขนาดประมาณ 90 กิโลเบส มี 3 เอกซอน จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านออโตโซมแบบด้อย (autosomal recessive) ปัจจุบันพบความผิดปกติในระดับยีนมากกว่า 450 แบบ ความผิดปกติของยีนที่กำหนดรหัสให้เอนไซม์ฟีนิลอะลาไนด์ไฮดรอกซิเลสมีผลต่อการผลิตเอนไซม์นี้และส่งผลกระทบต่อชีวเคมีและเมแทบอลิซึมของผู้ป่วย (ฟิลิปปินส์ ประพันธ์วัฒน์, 2555 : 256-258)

## 2. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคฟีนิลคีโตนูเรีย

การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคฟีนิลคีโตนูเรียส่งผลกระทบต่อเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนบางชนิด ทำให้เกิดการคั่งค้างสะสมหรือถูกผลักดันให้เกิดวิถีเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ที่ก่อให้เกิดสารพิษ ดังนี้ (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 598-599)

### 2.1. การสร้างกรดอะมิโนไทโรซีนลดลง

การสร้างกรดอะมิโนไทโรซีนลดลงจะส่งผลให้มีการสร้างฮอร์โมนอิพิเนพรีน (epinephrine) และรงควัตถุเมลานิน (melanin pigment) ลดลง ผู้ป่วยจึงมีอาการผิวขาว ผมหงอกจาง ตาสีอ่อนกว่าปกติ รวมถึงสมองในบางบริเวณที่มีรงควัตถุ เช่น บริเวณ substantia nigra ก็จะมีปริมาณรงควัตถุน้อยลง

### 2.2. การสะสมของฟีนิลอะลาไนด์ในเซลล์และในเลือด

การสะสมของฟีนิลอะลาไนด์ในเซลล์และในเลือดจะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความพิการทางสมองและสติปัญญาตามมาได้ กลไกที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สาเหตุส่วนหนึ่งอาจมาจากกรดอะมิโนฟีนิลอะลาไนด์ที่เพิ่มขึ้นจะแข่งขันกับกรดอะมิโนตัวอื่น ๆ ที่ใช้โปรตีนขนส่ง (transporter) ตัวเดียวกันในการเข้าสู่เซลล์สมอง ทำให้กรดอะมิโนตัวอื่น ๆ ซึ่งจำเป็นต่อการสร้างโปรตีนและสารสื่อประสาท (neurotransmitter) เข้าสู่เซลล์สมองได้น้อยลง

### 2.3. ฟีนิลอะลาไนด์ถูกเปลี่ยนเป็นกรดฟีนิลคีโตนู

ในภาวะปกติกรดอะมิโนฟีนิลอะลาไนด์เพียงส่วนน้อยที่จะเข้าสู่วิถีที่เร่งโดยเอนไซม์ทรานสอะมิเนส (transaminase) แต่ในกรณีผู้ป่วย PKU ปริมาณฟีนิลอะลาไนด์ที่คั่งค้างสะสมเข้มข้นมากจะเข้าสู่วิถีนี้มากขึ้น จนกลายเป็นวิถีหลักที่ทำให้ได้ผลผลิตเป็นสารประกอบจำพวกกรดฟีนิลคีโตนู (phenylketo acid) ได้แก่ ฟีนิลอะลาไนด์ไพรูเวต (phenylpyruvate) ฟีนิลอะซิเตต (phenylacetate) และฟีนิลแลกเตต (phenyllactate) (ภาพประกอบ 2.3) สารเหล่านี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะในปริมาณมากขึ้นจึงเรียกว่าโรคฟีนิลคีโตนูเรีย โดยเฉพาะสารฟีนิลอะซิเตตจะทำให้ผู้ป่วยมีกลิ่นตัวและกลิ่นปัสสาวะเหมือนกลิ่นสาบหนู (mousy or musty odor)

## โรคแอลแคปโทนูเรีย

โรคแอลแคปโทนูเรีย (alkaptonuria; AKU) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อยในประเทศไทยโดยมีความชุกต่ำ (1 ใน 100,000-250,000 คน) เกิดจากร่างกายไม่สามารถเกิดเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนและไทโรซีนได้ ทำให้ง่ายต่อการสะสมของกรดโฮโมเจนทิสิก (homogentisic acid) ในปริมาณที่สูงขึ้นผิดปกติ และเมื่อเกิดการออกซิเดชันของกรดโฮโมเจนทิสิก จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอัลแคปตอน (alkepton) สะสมอยู่ในเลือดและเมื่อถูกขับออกทางปัสสาวะจะทำให้ปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศเกิดเป็นตะกอนสีดำ การที่ร่างกายมีกรดโฮโมเจนทิสิกสูงเกินไปจะส่งผลเสียต่อร่างกายทำให้กระดูกอ่อนถูกทำลาย (oncronosis หรือ osteoarthritis) นอกจากนี้การคั่งของกรดโฮโมเจนทิสิก จะตกผลึกที่ลิ้นหัวใจและตกตะกอนในกระเพาะปัสสาวะทำให้เกิดนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ (ซัยลิตี สิทิวช, 2557 : 601) อาการมักจะพัฒนาในคนที่มีความอายุมากกว่าสามสิบปี โรคแอลแคปโทนูเรียพบบ่อยในประชากรสาธารณรัฐสโลเวเกีย (Slovakia) และสาธารณรัฐโดมินิกัน (Dominican) ซึ่งมีอุบัติการณ์เป็น 1: 19,000 คน (Mistry *et al.*, 2013 : 1-3)

### 1. สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคแอลแคปโทนูเรีย

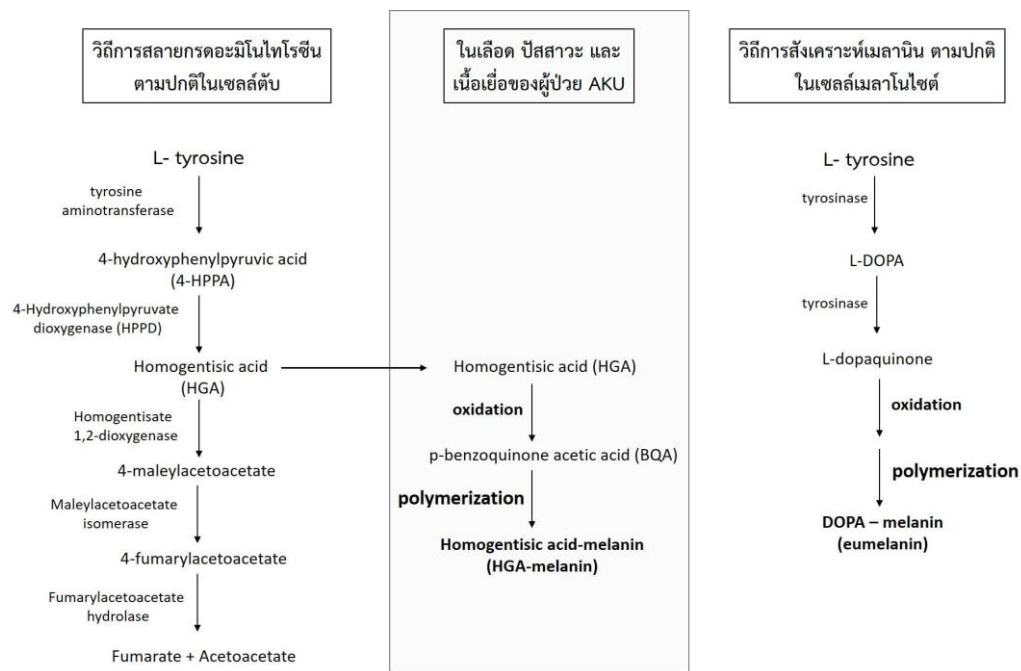
สาเหตุของโรคนี้เกิดจากการความผิดปกติของยีนที่กำหนดรหัสให้โฮโมเจนทิสเอส 1,2 ไดออกซิเจนเนส (homogentisate 1,2-dioxygenase; HGD) ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 3 ตำแหน่ง 3q21-q23 ยีน HGD มีเป็น 14 exon แปลรหัสให้กรดอะมิโน 445 ตัว โครงสร้างปกติของเอนไซม์ HGD จะเป็นเฮกซะเมอร์ (hexamer) ซึ่งประกอบไปด้วย 6 หน่วยย่อย แต่ละหน่วยประกอบด้วยอะตอมเหล็ก ผลของการกลายพันธุ์ทำให้มีการผลิตเอนไซม์ HGD ที่มีโครงสร้างผิดปกติ การกลายพันธุ์เพียงบางตำแหน่งของยีนอาจส่งผลต่อโครงสร้างของเอนไซม์หรือความสามารถในการละลายของเอนไซม์ และส่งผลกระทบต่อความผิดปกติทางชีวเคมีของการสังเคราะห์เม็ดสี โรคแอลแคปโทนูเรียจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านออโตโซมแบบด้อย (autosomal recessive) ปัจจุบันพบความผิดปกติในระดับยีนที่มีการกลายพันธุ์มากกว่า 80 แบบ (ฟิลิปปินส์ ประพันธ์วิวัฒน์, 2555 : 250)

### 2. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคแอลแคปโทนูเรีย

การกลายพันธุ์ของยีนส่งผลให้ขาดเอนไซม์ HGD ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญลำดับที่สามในกระบวนการสลายตัวของไทโรซีนในตับ ทำให้เกิดการสะสมของกรดโฮโมเจนทิสิกในตับ ซึ่งมีคุณสมบัติที่ละลายน้ำได้สูงจะผ่านระบบไหลเวียนไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายส่วนใหญ่เป็นเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและถูกกำจัดออกมาทางปัสสาวะในปริมาณมาก หมู่พารา-ไดฟีนิล (*p*-diphenol) บนโมเลกุลของกรดโฮโมเจนทิสิกจะถูกออกซิไดซ์ได้ง่ายโดยโมเลกุลออกซิเจนที่มีอยู่ในอากาศเกิดเป็นพารา-เบนโซควิโนน แอซิเตต (*p*-benzoquinone acetate) ซึ่งจะเกิดกระบวนการโพลีเมอไรเซชันเพื่อสร้างเป็นเมลานินที่ไม่ละลายน้ำ (สีน้ำตาลดำ) เรียกว่าเอชจีเอ-เมลานิน (HGA-melanin) ซึ่งเป็นสาเหตุของปัสสาวะมีสีดำคล้ำ สารสีดำนี้นี้จะแตกต่างจากเมลานินใน

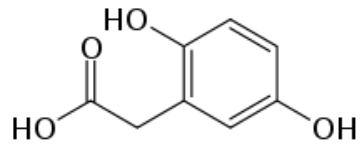
ผิวหนังและเส้นขนที่สังเคราะห์ขึ้นจากแอล-โดปา (L-DOPA) ที่เรียกว่าโดปา-เมลานิน (dopa-melanin) (ภาพประกอบ 2.6) ปัสสาวะสีดำนี้นี้เป็นลักษณะทั่วไปของโรคแอลแคปโทนูเรียที่ปรากฏตั้งแต่กำเนิดไปจนตลอดชีวิต (Mistry *et al.*, 2013 : 1-4) นอกจากนี้เอชจีเอ-เมลานินจะถูกสะสมโดยการดูดซับหรือโดยการจับตัวกับกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบว่าเม็ดสีมีสีเหลืองหรือสีน้ำตาลและมีการสะสมเป็นเม็ดในเซลล์กระดูกอ่อนเรียกว่าโอโครโนซิส (ochronosis) (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 600-601)

ผู้ป่วยโรคแอลแคปโทนูเรียเมื่ออายุสามสิบปีขึ้นไปจะมีอาการเจ็บปวดในข้อต่อของกระดูกสันหลัง สะโพกและหัวเข่า ความเจ็บปวดอาจรุนแรงถึงจุดที่รบกวนการทำงานในชีวิตประจำวันและอาจส่งผลต่อความสามารถในการทำงาน ในระยะยาวอาจมีผลต่อข้อต่อกระดูกสันหลังทำให้การเคลื่อนไหวของทรงขี้โครงลำบากขึ้นและอาจมีผลต่อการหายใจ ความหนาแน่นของกระดูกลดลง มีความเสี่ยงของการแตกหักของกระดูก นอกจากนี้อาจมีการแข็งตัวของลิ้นหัวใจ เกิดความผิดปกติในจังหวะการเต้นของหัวใจและภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะเกิดนิ่วในกระเพาะปัสสาวะและในไต (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 601)

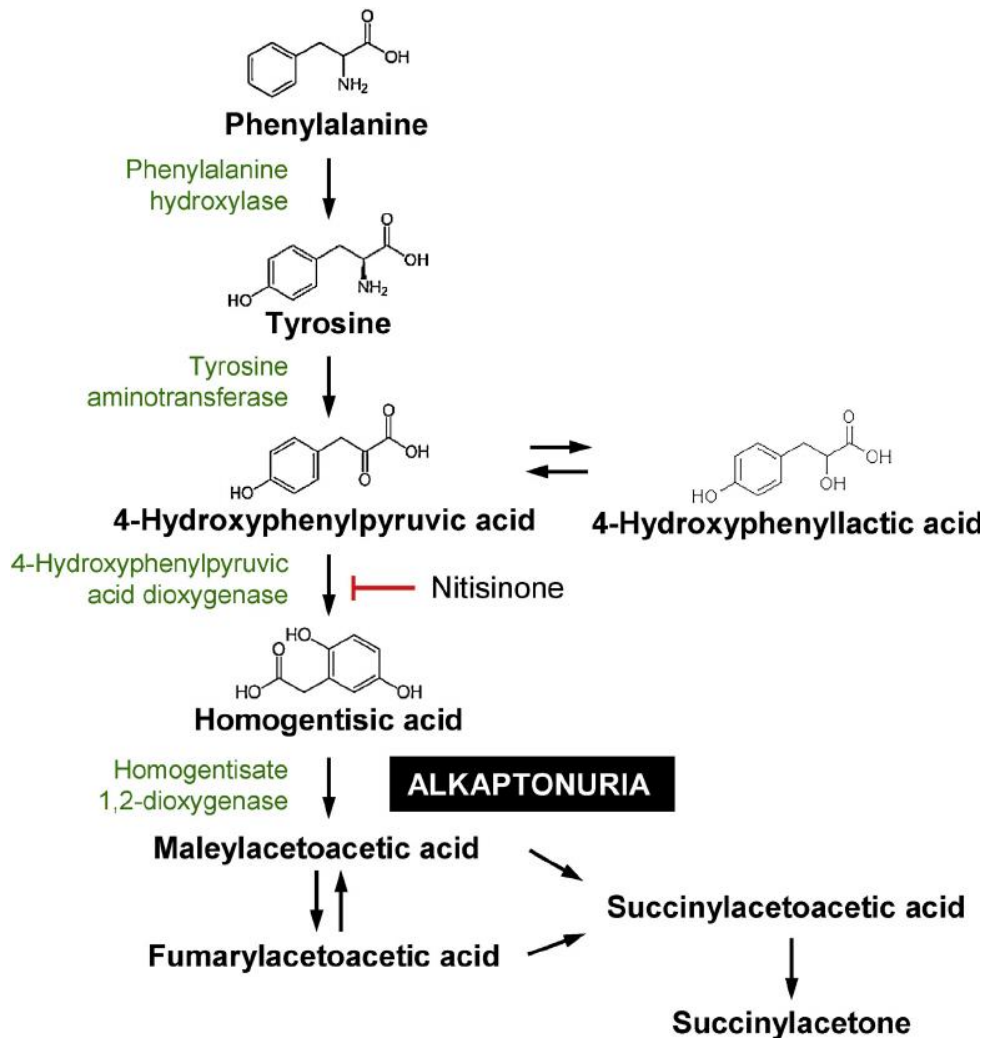


ภาพประกอบ 2.6 แสดงเปรียบเทียบการเกิดรงควัตถุเอชจีเอ-เมลานิน (HGA-melanin) ที่เกิดจากภาวะ AKU และรงควัตถุยูเมลานิน (eumelamin) ที่สังเคราะห์ในวิถีชีวสังเคราะห์ตามปกติในเซลล์เมลานोไซต์

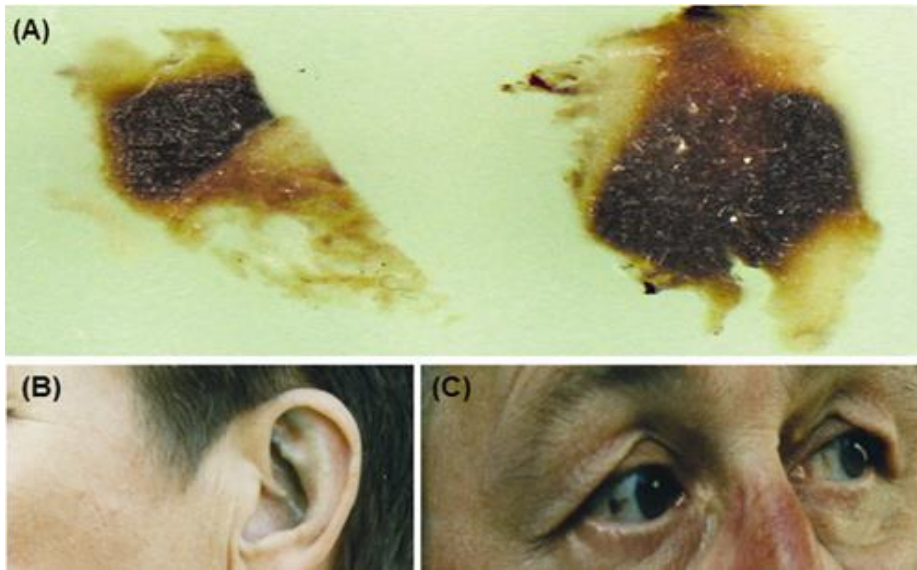
ที่มา : Aquaron (2013 : 340)



ภาพประกอบ 2.7 กรดโฮโมเจนทิลิกที่สะสมในของเหลวในร่างกายของผู้ป่วยแอลแคปโทนูเรีย  
ที่มา : ภาพโดย วรวัฒน์ พรหมเด่น



ภาพประกอบ 2.8 สาเหตุทางพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคแอลแคปโทนูเรีย  
ที่มา : Hughesa et al. (2014 : 107)



ภาพประกอบ 2.9 ลักษณะปรากฏของผู้ป่วยของผู้ป่วยแอลแคบโทนูเรีย เช่น รอยตกสะเก็ดบริเวณไหล่ (A) ใบหูมีสีน้ำเงิน (B) และมีจุดสีน้ำตาลในตาขาว (C)  
ที่มา : Aquaron (2013 : 341)



ภาพประกอบ 2.10 ตัวอย่างปัสสาวะของผู้ป่วยแอลแคบโทนูเรีย (ซ้าย) ปัสสาวะที่เก็บมาใหม่ (ขวา) ปัสสาวะที่ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง เปลี่ยนเป็นสีดำ  
ที่มา : Sharma *et al.* (2006 : 643)



## โรคผิวหนัง

ผิวหนัง (albinism) เป็นกลุ่มโรคพันธุกรรมที่พบได้บ่อยและพบได้ในหลายเชื้อชาติ มีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ใน 17,000 คน มีรายงานครั้งแรกโดยเซอร์ อาคิบัลด์ การ์รอด (Sir Archibald Garrod) ในปี ค.ศ. 1908 เกิดขึ้นจากความผิดปกติเกิดจากเซลล์เมลานโนไซต์ (melanocyte) (ภาพประกอบ 2.11) ซึ่งทำหน้าที่สังเคราะห์เมลานินบกพร่องและส่งผลให้เม็ดสีบริเวณผิวหนังผิดปกติ (Spritz, 2001 : 25-27 and Garcia and Montoliu, 2013 : 319-324)

### 1. สาเหตุทางพันธุกรรมของโรคผิวหนัง

โรคผิวหนังเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบยีนด้อยที่ถ่ายทอดจากบิดามารดา ไปยังลูกหลาน โดยพบว่ามียีนไม่น้อยกว่า 15 ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคผิวหนัง ได้แก่ ยีน OCA1 (บนโครโมโซมคู่ที่ 11) ยีน OCA2 (บนโครโมโซมคู่ที่ 15) ยีน TYRP1 (บนโครโมโซมคู่ที่ 9) และยีน GPR143 (บนโครโมโซม X) เป็นต้น (Garcia and Montoliu, 2013 : 319-320)

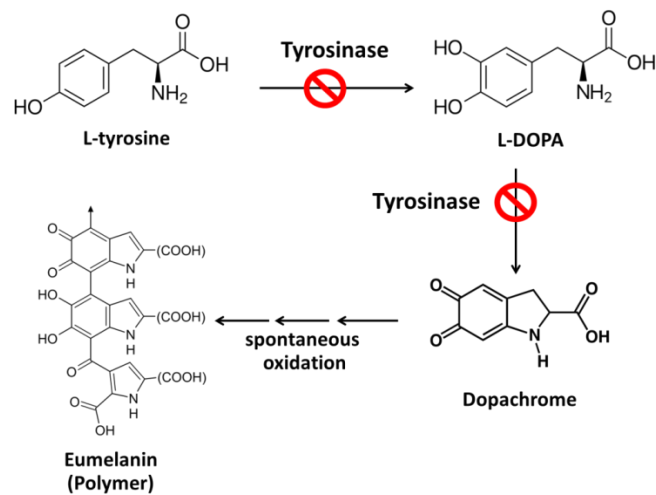
### 2. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของโรคผิวหนัง

การกลายพันธุ์ของยีนส่งผลให้เกิดความบกพร่องในการควบคุมการผลิตเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) ในระบบเมแทบอลิซึมกรดอะมิโนไทโรซีน ซึ่งโดยปกติแล้วกรดอะมิโนไทโรซีนจะถูกเปลี่ยนเป็นแอล-โดปา (L-dopa) และแอล-โดปาถูกเปลี่ยนเป็นโดปาโครม (dopachrome) โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ไทโรซิเนส และจะเกิดกระบวนการออกซิเดชันต่อไปโดยไม่ต้องใช้เอนไซม์ กลายเป็นเมลานิน (ภาพประกอบ 2.12) ในเซลล์เมลานโนไซต์จะมีการจัดเก็บและขนส่งเมลานินในรูปเมลานินโซม (melanosome) ซึ่งทำให้เกิดการแสดงออกของสีผิวต่าง ๆ แต่เมื่อเกิดความบกพร่องในการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส จะทำให้เกิดความผิดปกติต่อเนื่องไปกับการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ความผิดปกติทางชีวเคมีนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการผลิตเม็ดสีน้อยกว่าปกติ (hypopigmentation) ของผิวหนังและเส้นผม (Garcia and Montoliu, 2013 : 319-320) ผู้ที่มีสภาพผิวหนังอาจมีสภาพผิวหนังชนิดที่ไม่สามารถสังเคราะห์เม็ดสีได้อีกเลยเรียกว่าคนผิวขาว (albino) หรือสามารถสังเคราะห์เม็ดสีได้เพียงบางส่วนเรียกว่าอัลบินอยด์ (albinoid) ทำให้มีความไวต่ออาการผิวไหม้จากแสงแดดและเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังที่เกิดจากรังสีอัลตราไวโอเล็ตได้ง่ายกว่าคนปกติ การที่มีเมลานินน้อยลงในม่านตาและผนังลูกตาชั้นคอร์อยด์ ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการมองเห็น (ภาพประกอบ 2.13) เช่น สายตาไม่สามารถสู้แสงจ้าได้ (photophobia) และความคมชัดของสายตาลดลง มีอาการตากระตุกแกว่ง (nystagmus) สายตาพร่าต่างแนว (astigmatism) (ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช, 2557 : 600 และ ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์, ม.ป.ป.)



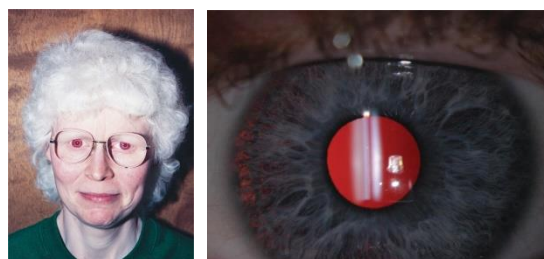
ภาพประกอบ 2.11 ภาพตัดขวางเนื้อเยื่อผิวหนังแสดงชั้นเซลล์ชั้นต่าง ๆ

ที่มา : ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์ (ม.ป.ป.)



ภาพประกอบ 2.12 ความผิดปกติของเอนไซม์ไทโรซิเนสทำให้การสังเคราะห์เมลานินลดลง

ที่มา : ดัดแปลงจาก Carden *et al.* (1998 : 190)



ภาพประกอบ 2.13 คนเผือกจากความผิดปกติของยีน OCA1 (ชาย) และลักษณะเมลานินน้อยลงในม่านตาและผนังลูกตาชั้นคอร์อยด์ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในการมองเห็น (ocular albinism) (ขวา)

ที่มา : Spritz (2001 : 26)

## สรุป

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ส่วนใหญ่จะมีการถ่ายทอดแบบยีนด้อยชนิดออโตโซม ความผิดปกติในระดับยีนส่งผลต่อการผลิตเอนไซม์ทั้งในเชิงปริมาณและคุณภาพ ทำให้เอนไซม์มีปริมาณไม่เพียงพอหรือมีโครงสร้างผิดปกติที่ไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาทางชีวเคมีในวิถีเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ได้ จึงเกิดการสะสมของสารตั้งต้นบางชนิด สารตั้งต้นจะคั่งค้างอยู่ในระบบหมุนเวียน หรือสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ และอาจจะถูกผลักดันไปยังวิถีเมแทบอลิซึมอื่น ๆ มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีจนกระทั่งเกิดพยาธิสภาพให้เห็นเด่นชัดตามอวัยวะต่าง ๆ ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดที่ยกตัวอย่างในบทนี้คือภาวะพร่องเอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟตดีไฮโดรจีเนสที่นำไปสู่การขาดแคลน NADPH ในเซลล์ และมีปริมาณสารอนุมูลอิสระในเซลล์สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน ในขณะที่โรคฟีนิลคีโตนูเรีย โรคแอลแคปโทนูเรีย และโรคผิวเผือก ทั้งสามโรคนี้เป็นความผิดปกติของเอนไซม์ในระบบเมแทบอลิซึมกรดอะมิโนฟีนิลอะลานินและไทโรซีน ทำให้กรดอะมิโนที่ไม่สามารถเกิดเมแทบอลิซึมตามปกติได้และถูกเมแทบอลิต์ไปเป็นสารชนิดอื่น ๆ ที่เป็นพิษ ความผิดปกติดังกล่าวส่งผลต่อสุขภาพและการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย และอาจทำให้จะต้องมีการจำกัดอาหารบางชนิดหรือมีการดำรงชีวิตที่แตกต่างจากคนปกติทั่วไป

## คำถามท้ายบท

1. เอนไซม์กลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (G-6-PD) สำคัญต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงอย่างไร
2. เพราะเหตุใดโรคบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD จึงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง
3. โรคแพ้ถั่วปากอ้า (favism) มีความสัมพันธ์กับภาวะบกพร่องเอนไซม์ G-6-PD อย่างไร
4. สาเหตุที่ผู้ป่วยโรคฟีนิลคีโตนูเรียไม่ควรรับประทานอาหารที่มีสารให้ความหวาน

แอสปาแตม

5. เมื่อวิเคราะห์ผลเลือดจากเส้นเท้าของทารกพบว่ามีความเข้มข้นของกรดฟีนิลอะมิโนฟีนิลอลานีน อยู่ที่ 17 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ แสดงว่าเป็นโรคฟีนิลคีโตนูเรียหรือไม่ เพราะเหตุใด
6. สาเหตุใดที่ทำให้ผู้ป่วยโรคแอลแคปโทนูเรียมีปัสสาวะสีน้ำตาลดำ
7. สภาพผิวเผือกเกิดจากความบกพร่องของเอนไซม์ไทโรซิเนสจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินอย่างไร
8. เหตุใดผู้ที่เป็ผิวเผือกจึงมีโอกาสเกิดมะเร็งผิวหนังและสายตาสู้แสงอาทิตย์ไม่ได้
9. สามารถมีวิธีป้องกันหรือลดความเสี่ยงจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดได้อย่างไร
10. นักศึกษาคิดว่ามีโรคความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิดอื่น ๆ อีกหรือไม่ ถ้ามีให้ยกตัวอย่างและอธิบายสาเหตุและกลไกการเกิดโรค

## เอกสารอ้างอิง

- กิตติ ต่อจรัส. (ม.ป.ป.). **โรคพร่องเอนไซม์ G6PD**. สืบค้นเมื่อ 6 พฤษภาคม 2560, จาก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. เว็บไซต์: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/43>
- กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลบางละมุง. (ม.ป.ป.). **รายชื่อยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วย G6PD deficiency**. สืบค้นเมื่อ 7 เมษายน 2560. จาก โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี. เว็บไซต์: <https://sites.google.com/site/rxbanglamung/>
- ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์. (ม.ป.ป.) **สื่อประกอบการสอน เรื่อง Biochemistry of disease**. สืบค้นเมื่อ 23 เมษายน 2560, จาก ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. เว็บไซต์: [http://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/MD/biochemistry\\_tutorial/Biochemistry\\_of\\_disease.pdf](http://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/MD/biochemistry_tutorial/Biochemistry_of_disease.pdf)
- ชัยสิทธิ์ สิทธิเวช. (2557). **ชีวเคมีทางการแพทย์**. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- ปนัดดา โรจน์พิบูลย์สถิตย์. (2558). **ชีวเคมีทางการแพทย์ : เมตาบอลิซึมของสารอาหารเชิงบูรณาการสำหรับนักศึกษาสายวิทยาศาสตร์การแพทย์**. กรุงเทพฯ: โอกรูป เพรส.
- พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒน์. (2555). **เมแทบอลิซึมและโภชนาการ บทที่ 12 ความผิดปกติแต่กำเนิดของกระบวนการเมแทบอลิซึม**. สืบค้นเมื่อ 3 เมษายน 2560, จาก ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. เว็บไซต์ : <http://biochem.md.chula.ac.th/Data/PDF%20files/IEM2555.pdf>
- สาคร พรประเสริฐ. (2557). **กรณีศึกษาทางโลหิตวิทยา**. พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
- อรุณี เจตศรีสุภาพ. (2558). **ภาวะขาดเอนไซม์จีซิกพีดี (G6PD deficiency)**. สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2560, จาก หาหมอ.คอม. เว็บไซต์: <http://haamor.com/>
- Aquaron, R. (2013). **Alkaptonuria: A very rare metabolic disorder**. Indian J Biochem Biophys. 50(5): 339-44.
- Carden, S.M., Boissy, R.E., Schoettker, P.J., and Good, W.V. (1998). **Albinism: Modern molecular diagnosis**. British Journal of Ophthalmology. 82, 189-195.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., and Chakraborty, R. (2011). **Artificial sweeteners - A review**. J Food Sci Technol. 51(4): 611-621.

- Chevion, M., Navok, T., Glaser, G., and Mager, J. (1982). **The chemistry of favism-inducing compounds.** *European Journal of Biochemistry.* 127 (2): 405–409.
- Garcia, M.M and Montoliu, L. (2013). **Albinism in Europe.** *Journal of Dermatology* 2013; 40: 319-324.
- Hafid, N.A., and Christodoulou, J. (2015). **Phenylketonuria: A review of current and future treatments.** *Transl Pediatr.* 4(4): 304-317.
- Ho, H.Y., Cheng, M.L., Chiu, D.T. (2007). **Glucose-6-phosphate dehydrogenase from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases.** *Redox Rep.* 12(3): 109-118.
- Hughesa, A.T., Milana, A.M., Christensenb, P., Rosseb, G., Davisona, A.S., Gallagherc, J.J. Duttona, J.A., and Ranganath, L.R. (2014). **Urine homogentisic acid and tyrosine: Simultaneous analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry.** *Journal of Chromatography B.* 963, 106-112.
- Lee, C.H. (2012). **Pathology of G6PD deficiency.** Retrieved May 23, 2107, from Wikipedia, the free encyclopedia. Available URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose-6-phosphate\\_dehydrogenase\\_deficiency](https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose-6-phosphate_dehydrogenase_deficiency)
- Mistry, J.B., Bukhari, M., and Taylo, A.M. (2013). **Alkaptonuria.** *Rare Diseases* 1:1, e27475, 1-7
- Schuck, P.F., Malgarin, F., Cararo, J.H, Cardoso, F., Streck, E.L., and Ferreira, G.C. (2015). **Phenylketonuria Pathophysiology: On the Role of Metabolic Alterations.** *Aging and Disease.* 6(5): 390-399.
- Sharma, A., Sharma, S.K., Wanchu, A., Kumar, M., Singh, S., and Bambery, P. (2006). **Lower-back pain, intervertebral-disc calcification and scleral pigmentation.** *The Medical Journal of Australia.* 184(12): 643.
- Spritz, R.A. (2001). **Albinism.** *Encyclopedia of Genetics,* Academic Press. 25-27.
- The Art of Medicine. (2015). **Inclusion bodies of red blood cells.** Retrieved May 24, 2107, from Haematology Gallery. Available URL: <https://theartofmed.wordpress.com/2015/09/07/inclusion-bodies-of-red-blood-cells/>
- The Coca-Cola Company. (2008). **Coke light.** Retrieved April 8, 2017, from The Coca-Cola Company. Available URL: <http://www.coca-cola.co.th/th/products/Wikidioc>. (n.d.).

Voet, D. and Voet, J.G. (2005). **Biochemistry**. (3<sup>rd</sup> ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.

Williams, R.A., Mamotte, C.D., and Burnett, J.R. (2008). **Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism**. Clin Biochem Rev. 29(1): 31-41.

