



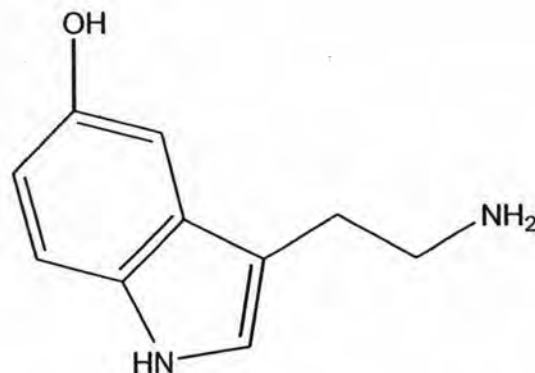
## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ประวัติ โครงสร้างและเมแทบอลิซึมของซีโรโทนิน

ประวัติของการค้นพบสารซีโรโทนินนั้น เริ่มแรกพบเป็นสารที่ถูกให้ความสนใจว่ามีฤทธิ์เกี่ยวข้องกับทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictor) ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดซึ่งสารนี้จะถูกหลั่งออกมาจากลิมโฟไซต์เข้าสู่ซีรัม โดยในปี ค.ศ. 1930 Dr. Vittorio Erspamer สามารถสกัดสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้จาก acetone extract ของ rabbit gastric mucosa และตั้งชื่อสารนี้ว่า "enteramine" ต่อมาในปี ค.ศ. 1940 Dr. Irving ก็สามารถสกัดแยกสารที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวนี้ได้จากซีรัมและตั้งชื่อสารว่า "ซีโรโทนิน (serotonin)" ซึ่งที่มาของการตั้งชื่อสารชนิดนี้ว่า "serotonin" นั้นมาจากคำว่า "serum" กับ "tone" หมายความว่า เป็นสารที่มีอยู่ในซีรัมและมีฤทธิ์ในการควบคุมจังหวะของหลอดเลือด (vascular tone) สามารถสกัดแยกซีโรโทนินมาทำให้บริสุทธิ์และตกผลึกได้ในปี ค.ศ. 1948 สำหรับโครงสร้างของซีโรโทนินนั้นได้ถูกรายงานไว้ในปี ค.ศ. 1949 จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1952 จึงทราบว่า "enteramine" เป็นสารตัวเดียวกันกับ "ซีโรโทนิน (serotonin)"

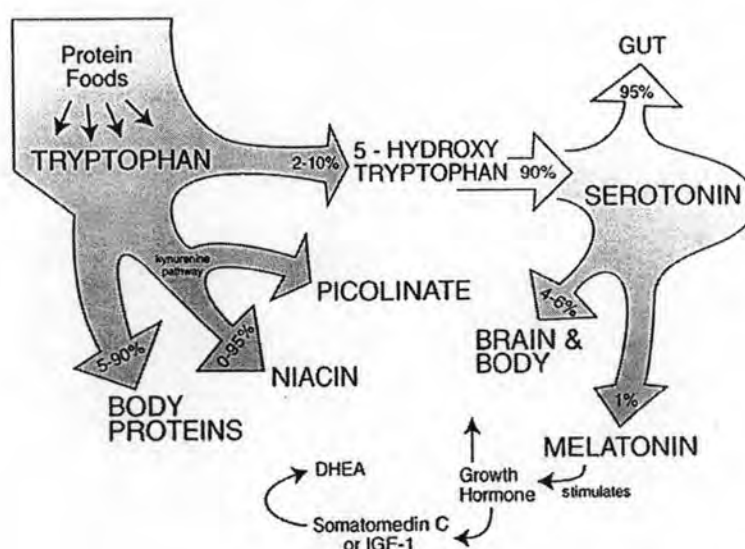
ซีโรโทนิน (serotonin) หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT) มีสูตรโมเลกุล  $C_{10}H_{12}N_2O$  และมีสูตรโครงสร้างเป็นดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 แสดงโครงสร้างของซีโรโทนิน

ซีโรโทนินถูกสังเคราะห์มาจากกรดอะมิโนเพียงตัวเดียวคือ ทริปโตเฟน (L-tryptophan) ซึ่งได้มาจากการบริโภคอาหารเป็นหลัก โดยในกระบวนการนำทริปโตเฟนจากกระแสเลือดไปสู่สมองนั้น ต้องอาศัยกระบวนการ facilitated transport และ carrier เป็นตัวพา แต่ก็ยังมีกรด

อะมิโนตัวอื่นๆ ที่สามารถถูกพาไปที่สมองได้โดยอาศัย carrier ตัวเดียวกันด้วย เช่น ฟีนิลอะลานีน (phenylalanine) วาลีน (valine) ไอโซลิวซีน (isoleucine) ลิวซีน (leucine) และ เมไทโอนีน (methionine) เป็นต้น ซึ่งในการขนส่งทริปโตเฟนไปสู่สมองนั้นไม่ได้ขึ้นอยู่กับปริมาณทริปโตเฟนในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว แต่มันยังสัมพันธ์กับปริมาณของกรดอะมิโนตัวอื่นๆ ด้วย เช่น หากร่างกายได้รับปริมาณทริปโตเฟนจากอาหารน้อยลง ในขณะที่ได้รับกรดอะมิโนตัวอื่นมากกว่า จะทำให้เกิดการแข่งขันกันในการจับกับ carrier ส่งผลให้ปริมาณทริปโตเฟนที่มาสู่สมองน้อยลงและทำให้เกิดการสร้างซีโรโทนินลดลงด้วย โดยในรูปที่ 2.2 นั้นจะแสดงถึงเมแทบอลิซึมของทริปโตเฟน

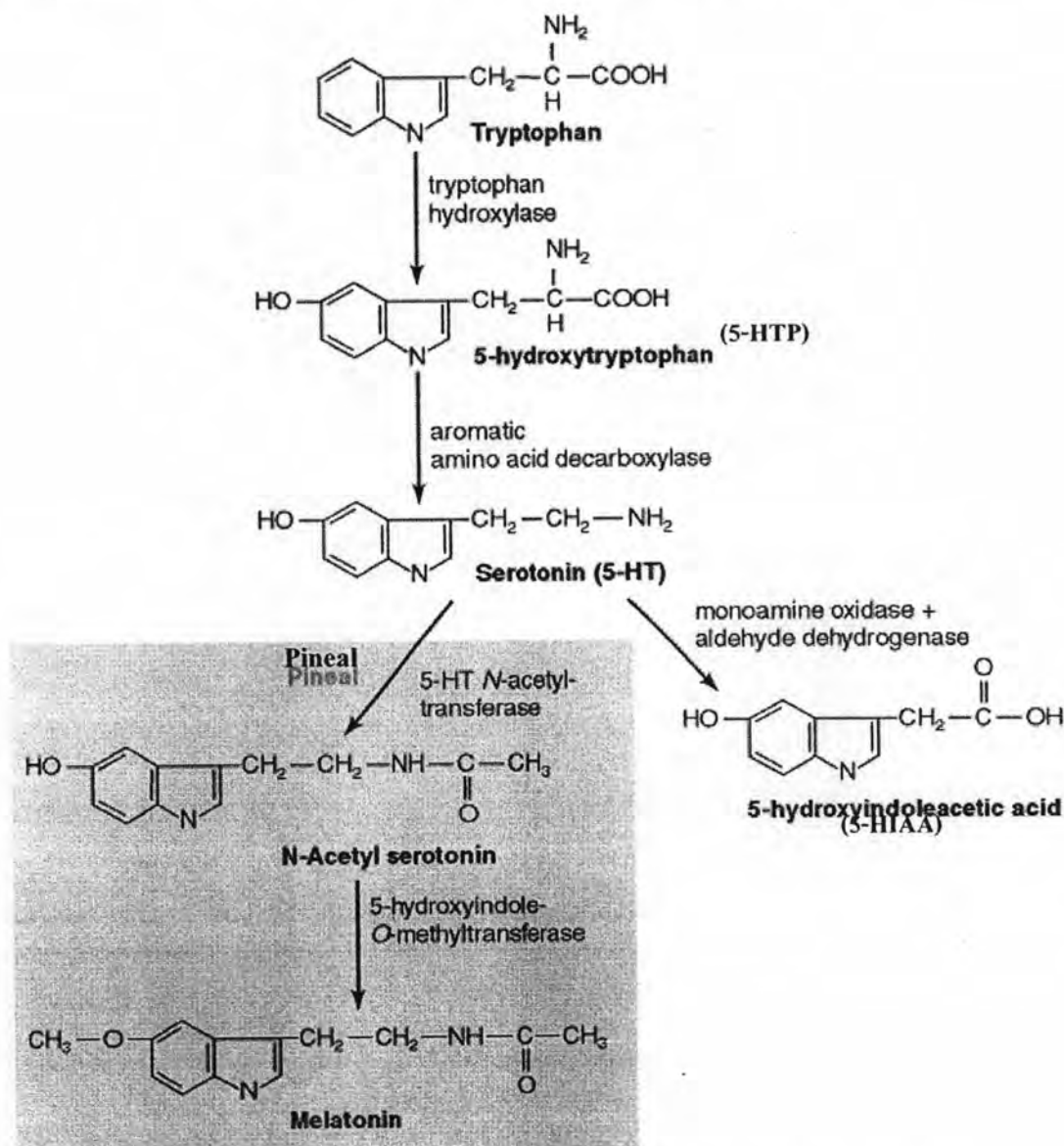


รูปที่ 2.2 แสดงเมแทบอลิซึมของทริปโตเฟน (tryptophan) ในร่างกาย

(<http://websites.golden-orb.com/nutrition/100311.php>)

ในกระบวนการสังเคราะห์และการสลายซีโรโทนินดังแสดงในรูปที่ 2.3 นั้น เริ่มจากการที่กรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroxytryptophan (5-HTP) ด้วยเอนไซม์ tryptophan hydroxylase ซึ่งขั้นตอนนี้ถือเป็นขั้นที่กำหนดอัตราเร็ว (rate-limiting step) ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ซีโรโทนิน และต่อมา 5-HTP ก็จะถูกเอนไซม์ aromatic amino acid decarboxylase (AADC) เปลี่ยนให้เป็น 5-hydroxytryptamine (5-HT) หรือซีโรโทนิน จากนั้นซีโรโทนินที่สร้างขึ้นนี้อาจถูกนำไปเก็บสะสมไว้ในเซลล์ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะที่เซลล์ enterochromaffin ในระบบทางเดินอาหาร หรืออาจถูกสลายไปอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) และ aldehyde dehydrogenase ได้เป็นสารตัวกลางที่ชื่อว่า 5-hydroxyindoleacetaldehyde และถูกออกซิไดส์ต่อไปเป็น 5-hydroxyindoleacetic acid

(5-HIAA) ในที่สุด ซึ่งในภาวะที่มีการรับประทานอาหารปกตินั้นการตรวจวัดระดับของ 5-HIAA จะสามารถบ่งชี้ถึงปริมาณซีโรโทนินในร่างกายได้ นอกจากนี้ยังพบว่าซีโรโทนินเป็นสารตั้งต้นที่ใช้ในสร้างสารเมลาโทนิน (melatonin) ที่ต่อมไพเนียล (pineal gland) อีกด้วย



รูปที่ 2.3 แสดงขั้นตอนในการสังเคราะห์และการสลายซีโรโทนิน (1)

ซีโรโทนินเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ในกลุ่ม monoamine ที่สร้างมาจากเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง และจากเซลล์ enterochromaffin ในระบบทางเดินอาหารเป็นหลักซึ่งเป็นเซลล์ชนิดพิเศษอยู่ที่เยื่อผนังลำไส้ โดยทันทีที่เกิดการกระตุ้นเยื่อผนังลำไส้ไม่ว่าจะเป็นจากสาเหตุใดก็ตาม เซลล์เยื่อผนังลำไส้ดังกล่าวจะหลั่งซีโรโทนินออกมา ทำให้เกิดการบีบตัวของลำไส้อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังพบว่ามี การสร้างซีโรโทนิน

ขึ้นที่ต่อมไพลีลด้วย แต่มีในปริมาณที่น้อยซึ่งจะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมลาโทนินเป็นส่วนใหญ่ โดยปกติแล้วในร่างกายนมนุษย์เรานั้น จะมีซีโรโทนินอยู่ประมาณ 5-10 มิลลิกรัม และพบว่าประมาณร้อยละ 95 ของซีโรโทนินที่สร้างขึ้นในร่างกายจะอยู่ที่ระบบทางเดินอาหาร ซึ่งพบว่า 90 % จะอยู่ที่เซลล์ enterochromaffin ในทางเดินอาหาร (29) ที่เหลือส่วนใหญ่จะอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และเกล็ดเลือด (platelet) ซึ่งในระบบประสาทส่วนกลางจะสามารถพบซีโรโทนินได้ที่บริเวณ raphe nuclei ของ brain stem ประกอบด้วยเซลล์ประสาทซีโรโทนิน (serotonergic neuron) ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง เก็บสะสม และหลั่งสารซีโรโทนินในการทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท นอกจากนี้ยังพบเซลล์ประสาทซีโรโทนินได้ที่ระบบประสาทของทางเดินอาหาร (enteric nervous system) ในชั้น submucosa และ myenteric plexus ในชั้น muscularis ของผนังท่อทางเดินอาหาร รวมถึงบริเวณหลอดเลือดรอบๆ ด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าซีโรโทนินมีทั้งส่วนที่อยู่ในเซลล์และในกระแสเลือด และไม่ใช่ที่ทุกเซลล์ที่มีซีโรโทนินอยู่นั้นจะต้องเป็นเซลล์ที่สร้างซีโรโทนินได้เสมอไป ตัวอย่างเช่นในเกล็ดเลือด โดยที่มันจะสะสมซีโรโทนินจากในพลาสมา (plasma) ผ่านกลไกการขนส่ง (active transport) ของตัวดูดกลับซีโรโทนินที่อยู่บนผนังเซลล์ (membrane) ของเกล็ดเลือด ทำให้สามารถที่จะวัดปริมาณของซีโรโทนินในเลือดจากพลาสมาชนิดที่มีเกล็ดเลือดมาก (platelet rich plasma) ได้ และในสัตว์จำพวกหนูที่ใช้ฟันกัดแทะ (rodents) สามารถพบซีโรโทนินได้ใน mast cells ด้วย (2)

## 2.2 ซีโรโทนินในธรรมชาติ

มีรายงานว่าซีโรโทนินยังสามารถพบได้ทั่วไปในธรรมชาติ รวมถึงในพืชและสัตว์อีกหลายชนิด เช่น สัตว์ที่มีกระดูกสันหลัง (vertebrates) เพรียงหัวหอม (tunicates) หอย (mollusks) สัตว์พวกอาร์โทรพอด (arthropods) ที่รู้จักดีได้แก่ แมงมุม กุ้ง ปู เหล็กในของตัวต่อ (wasp stings) พิษแมงป่อง (scorpion venom) และแมลงต่างๆ รวมถึงพวกปะการัง กัลปังหา ดอกไม้ทะเล (29) ในผัก ผลไม้อีกหลายชนิด ได้แก่ อาหารและพืชสมุนไพรบางชนิดในประเทศอียิปต์ (30) สับปะรดกล้วย ลูกพลับ มะเขือเทศ กีวี่ และถั่วชนิดต่างๆ (31) โดยเฉพาะข้าว ข้าวเหนียวและข้าวโพด ซึ่งเป็นแหล่งหลักของสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต พบว่าจะมีปริมาณของทริปโตเฟนที่เป็นสารตั้งต้นในการสร้างสารซีโรโทนินอยู่จำนวนมาก (32) ซึ่งการรับประทานอาหารประเภทที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงนั้นจะกระตุ้นให้ตับอ่อนมีการหลั่งอินซูลินออกมามาก ทำให้ไปลดปริมาณของกรดอะมิโนตัวอื่น ที่สามารถถูกพาไปที่สมองได้โดยอาศัย carrier ตัวเดียวกันกับทริปโตเฟนลง เช่น ลิวซีน ไอโซลิวซีน และวาเลีน ส่งผลให้ทริปโตเฟนสามารถเข้าสู่สมองได้มากขึ้นและถูกเปลี่ยนเป็นซีโรโทนินเพิ่มขึ้นด้วย (33) โดยจะทำให้เกิดอาการง่วงนอนหรือมีอาการมึนงงหลังจากรับประทานอาหารได้

### 2.3 ความสำคัญและบทบาทของซีโรโทนิน

ซีโรโทนินมีบทบาทหน้าที่สำคัญในหลายๆ ระบบของร่างกาย (2) แต่จะพบเด่นชัดที่สุดในระบบหัวใจและหลอดเลือด เกี่ยวข้องกับการหดตัวของผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle) ซึ่งเป็นสารสำคัญในการทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ยกเว้นที่บริเวณหัวใจและในกล้ามเนื้อลาย โดยซีโรโทนินจะมีบทบาทในการทำให้หลอดเลือดขยายตัวแทน (vasodilation) และช่วยให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดด้วย นอกจากนี้ซีโรโทนินก็ยังมีผลต่อระบบทางเดินหายใจในการกระตุ้น bronchiolar smooth muscle โดยตรงและช่วยในการหลั่ง acetylcholine จากปลายประสาทของ bronchial vagal nerve อีกทั้งซีโรโทนินยังมีบทบาทในการเพิ่มจำนวน (proliferation) (34) และกระตุ้นการทำงาน (activation) (35) ของเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T cells) ในระบบภูมิคุ้มกัน และบทบาทในการควบคุมสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ควบคุมการรับรู้ของอวัยวะภายใน (visceral sensation) (36, 37) การส่งต่อสัญญาณประสาท (brain-gut axis) (29) ควบคุมการหลั่งสาร (gastrointestinal fluid) ในทางเดินอาหาร การหดตัวของกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวของลำไส้ในทางเดินอาหาร โดยจะช่วยเพิ่มจังหวะการบีบตัวของลำไส้ให้มีการบีบตัวอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ (29, 38) ที่สำคัญอย่างยิ่งซีโรโทนินยังมีผลต่อระบบประสาทในการควบคุมการแสดงออกของอารมณ์ และพฤติกรรมหลายอย่างด้วยกัน เช่น โรคซึมเศร้า (depression) โรคไบโพลาร์ (bipolar disorder) โรควิตกกังวล (anxiety disorder) โรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine) เป็นต้น รวมถึงหน้าที่ในการควบคุมภาวะต่างๆ ได้แก่ อารมณ์ (mood) การนอนหลับ (sleep) ความอยากอาหาร (appetite) การควบคุมอุณหภูมิ (temperature regulation) ความเจ็บปวด (pain) และมีอิทธิพลต่อเรื่องของเพศ (sexuality) ด้วย ซึ่งจะกล่าวต่อไปในหัวข้อที่ 2.8

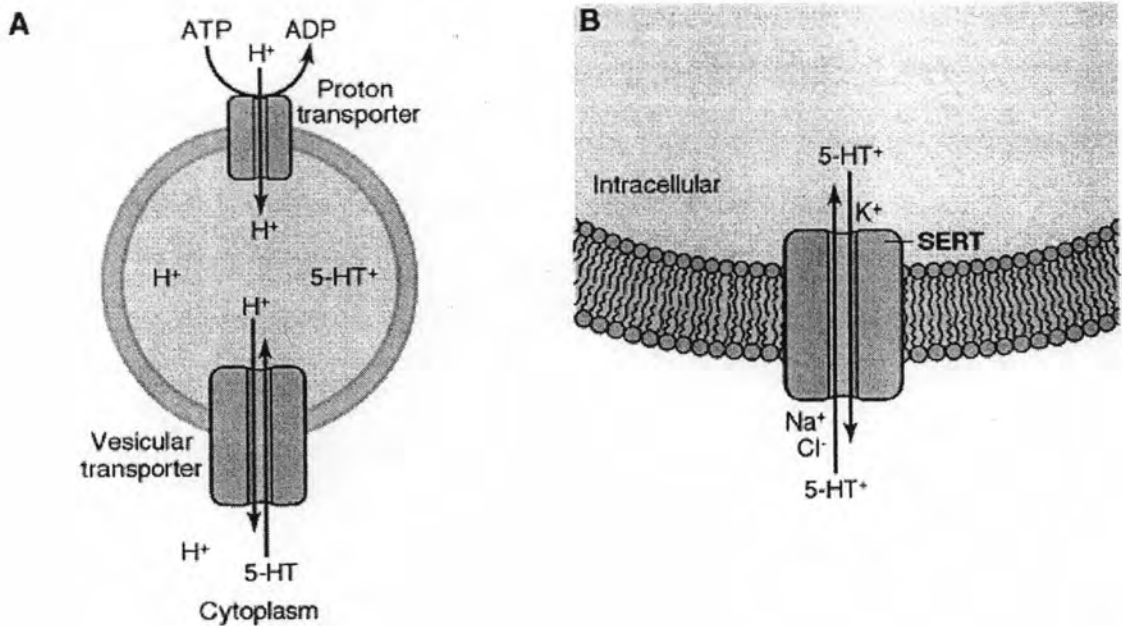
### 2.4 กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (Serotonergic Pathway)

แหล่งหลักที่สร้างซีโรโทนินในร่างกาย คือ ระบบประสาทส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเซลล์ที่อยู่ในทั้งสองระบบนั้นจะเริ่มต้นกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน โดยซีโรโทนินที่สร้างขึ้นจะถูกนำไปเก็บสะสมไว้ในถุง (vesicle) ภายในเซลล์ก่อน ผ่านการทำหน้าที่ของตัวขนส่งบนผิวของถุง (vesicle-associated transporter, VAT) (2) ดังรูปที่ 2.4 (A) หลังจากนั้นจะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทแอกซอน (axon) ของเซลล์ประสาท (presynaptic neuron) ด้วยกระบวนการขนส่งออกจากเซลล์ (exocytosis) เข้าสู่ช่องว่างไซแนปส์ (synaptic cleft) เพื่อไป

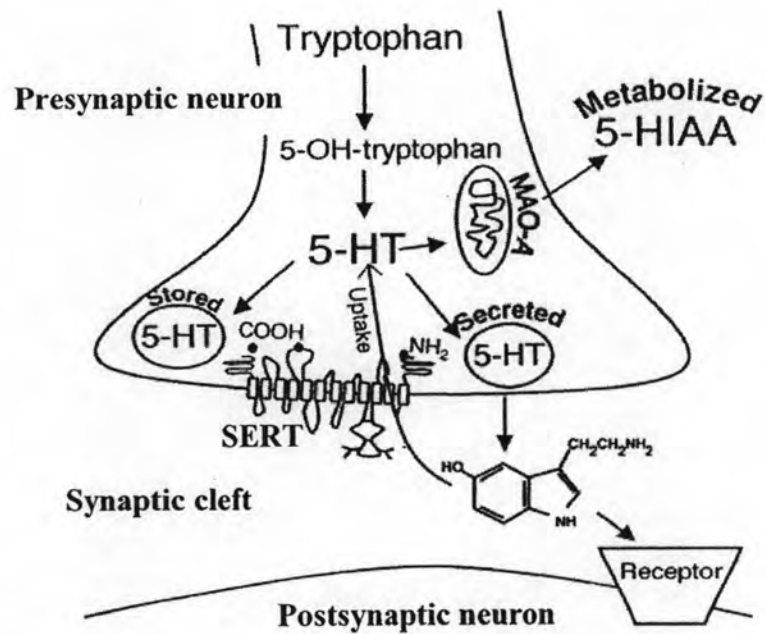
กระตุ้นตัวรับสัญญาณซีโรโทนิน (serotonin receptor) ที่อยู่บนปลายประสาทเดนไดรต์ (dendrite) ของเซลล์ประสาทที่อยู่ติดกัน (postsynaptic neuron) และจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการต่างๆ ต่อไปดังแสดงในรูปที่ 2.5 ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินในระบบประสาทนั้นมีความสำคัญอย่างมาก เพราะมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมทั้งในเรื่องของอารมณ์ จิตใจ และพฤติกรรมต่างๆ สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินในระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากไม่มีเซลล์ประสาทขาเข้าปฐมภูมิ (primary afferent neurons) ของระบบประสาทของทางเดินอาหาร (enteric nervous system) แทรกผ่านชั้นเยื่อบุทางเดินอาหาร (epithelial cells) ไปรับรู้ความรู้สึกจาก lumen ของทางเดินอาหารโดยตรง จึงจำเป็นต้องอาศัยเซลล์ enterochromaffin ที่ชั้นเยื่อบุทางเดินอาหารในการทำหน้าที่เป็นตัวแปลงสัญญาณ (sensory transducer) (39) ซึ่งเซลล์ enterochromaffin จะไวต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันภายในลำไส้ (intraluminal pressure) และสารเคมีต่างๆ ที่มากระตุ้น (chemical stimuli) และจะตอบสนองต่อภาวะเหล่านั้น โดยการหลั่งสารซีโรโทนินออกมาเพื่อไปกระตุ้นตัวรับสัญญาณซีโรโทนิน (serotonin receptor) ชนิดต่างๆ (39-41) ที่อยู่บนแขนงประสาทของเซลล์ประสาทขาเข้าปฐมภูมิทั้งภายในและภายนอก (intrinsic and extrinsic primary afferent neurons) ให้เกิดกระบวนการต่างๆ ในการควบคุมสรีรวิทยาและการทำงานของทางเดินอาหารต่อไป (42)

ตัวรับสัญญาณซีโรโทนิน (serotonin receptor) สามารถแบ่งเป็น 7 ชนิดหลัก ได้แก่ ชนิดที่ 1 (5-HT<sub>1</sub>) ถึงชนิดที่ 7 (5-HT<sub>7</sub>) และแต่ละชนิดยังแบ่งออกได้เป็นหลายชนิดย่อย เช่น ชนิดย่อย 1A (5-HT<sub>1A</sub>) ชนิดย่อย 1B (5-HT<sub>1B</sub>) เป็นต้น ซึ่งจะแตกต่างกันตามพื้นฐานของโครงสร้าง หน้าที่ และกลไกการทำงานของตัวรับสัญญาณ (1, 29)

อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินจะถูกยับยั้งหรือทำให้สิ้นสุดลง โดยการนำซีโรโทนินกลับเข้าสู่เซลล์ ทั้งเซลล์ประสาทจากระบบประสาทส่วนกลาง และเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารในระบบทางเดินอาหาร (43) ผ่านการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter, 5-HTT, SERT) ดังรูปที่ 2.4 (B) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เหล่านี้ ซึ่งกลไกการดูดกลับซีโรโทนินนั้นเพื่อเป็นการรักษาสสมดุล โดยป้องกันไม่ให้ปริมาณซีโรโทนินมากเกินไป จนไปกระตุ้นตัวรับสัญญาณเพิ่มมากขึ้น (overstimulation) หรืออาจเป็นพิษต่ออวัยวะอื่นๆ ได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าทั้งจำนวนและการทำหน้าที่ของตัวดูดกลับซีโรโทนินเหล่านี้ จะเป็นตัวกำหนดระยะเวลาของการที่สัญญาณซีโรโทนินจะคงอยู่ในช่องว่างไซแนปส์



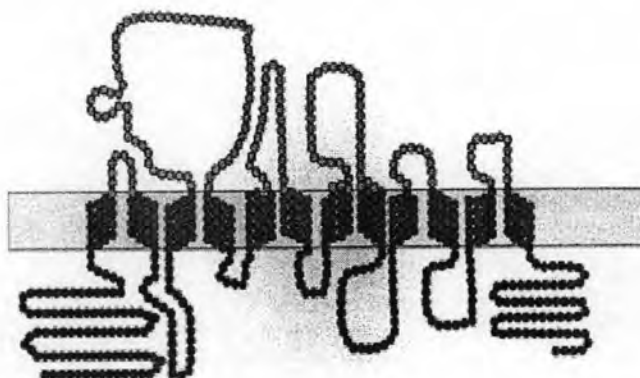
รูปที่ 2.4 แสดงการขนส่งสารซีโรโทนิน (A) ผ่านตัวขนส่งบนผิวของถุง (vesicle-associated transporter, VAT) และ (B) ผ่านตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) (1)



รูปที่ 2.5 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (Serotonergic Pathway) ตั้งแต่การสร้าง การเก็บสะสม การนำกลับ และการสลายซีโรโทนิน (44)

## 2.5 ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (Serotonin Transporter)

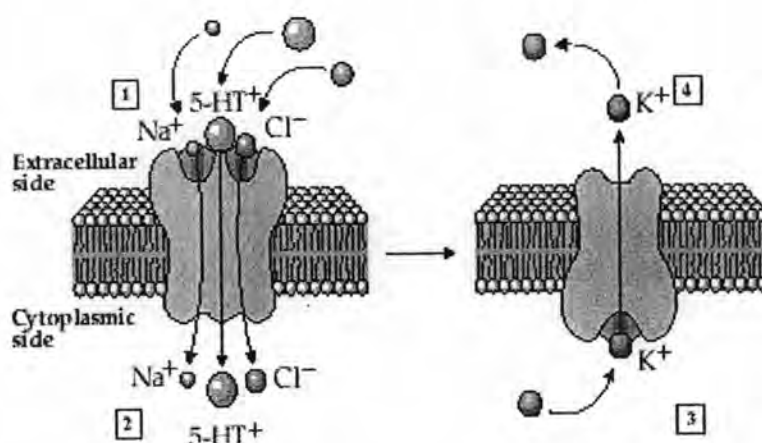
ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (Serotonin Transporter, 5-HTT, SERT) เป็นโปรตีนขนส่งที่มีความจำเพาะสูงมาก (specific transporter protein) มีลักษณะเป็น channel-like ชนิดที่ต้องอาศัยโซเดียมไอออนและคลอไรด์ไอออนในการทำงาน ( $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  dependent transporter) จัดอยู่ในตระกูล (family) เดียวกันกับตัวขนส่งสาร monoamine อื่นๆ รวมถึงตัวขนส่งนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และโดปามีน (dopamine) ประกอบด้วย 12 hydrophobic transmembrane (TM) domains ดังรูปที่ 2.6 และมี single binding site อยู่ภายนอกเซลล์ (Extracellular surface)



รูปที่ 2.6 แสดงลักษณะ 12 hydrophobic transmembrane (TM) domains ของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (<http://intramural.nimh.nih.gov/lcs/research.html>)

กลไกการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน เริ่มต้นโดยการจับกับโซเดียมไอออน ( $1\text{Na}^+$ ) และคลอไรด์ไอออน ( $1\text{Cl}^-$ ) และซีโรโทนิน ซึ่งอยู่ในสภาพที่มีประจุเป็นบวกพร้อมๆ กัน จากนั้นจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ส่งผลให้ binding site ของบริเวณด้านนอก (extracellular surface) ปิด และเปิดที่บริเวณด้านใน (cytoplasmic surface) ของผนังเซลล์แทน ทำให้ซีโรโทนินสามารถเคลื่อนที่ผ่านเข้ามาในเซลล์ได้ หลังจากนั้นทั้งหมดก็จะแยกตัวออกจาก binding site และจะมีโพแทสเซียมไอออน ( $\text{K}^+$ ) เข้ามาจับที่ binding site แทน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างกลับไปเป็นแบบเดิม คือสร้างเป็น binding site พร้อมที่จะรับซีโรโทนินเข้ามาใหม่ได้ ดังรูปที่ 2.7 กลไกการขนส่งซีโรโทนินเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับการรักษาระดับของ ion gradient ที่ผ่านเข้าออกผนังเซลล์ ซึ่งอาศัยการทำงานของ  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase (3)





รูปที่ 2.7 แสดงกลไกการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน

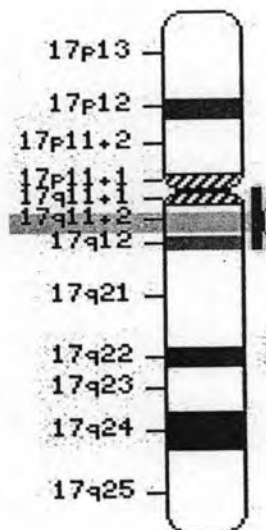
(<http://www.chemistry.emory.edu/justice/seminar/5ht2.htm>)

ส่วนใหญ่แล้วบริเวณที่มีการแสดงออกของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ในร่างกายนั้นจะอยู่ในส่วนของลำไส้กับสมองเช่นเซลล์ประสาทและเซลล์ enterochromaffin แต่เนื่องจากซีโรโทนินเป็นสารที่มีบทบาทในหลายระบบของร่างกาย ซึ่งก็มีรายงานพบว่าการแสดงออกของ SERT ที่เซลล์ หรืออวัยวะอื่นๆ ในร่างกายด้วย ได้แก่ เซลล์รก (placenta) (45-49) เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น lymphocyte (50) และ macrophage (51) เซลล์เนื้อเยื่อกระดูก เช่น osteoclast (52) osteoblast หรือ osteocyte (53-55) เซลล์ในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจ (heart) หลอดเลือด (blood vessel) (44) เกล็ดเลือด (platelet) (56, 57) และต่อมหมวกไต (adrenal gland) (58) เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังคงไม่ทราบว่าเซลล์ต่างๆ ที่นอกเหนือจากลำไส้และสมองเหล่านี้ จะทำหน้าที่สร้างสารซีโรโทนินด้วยหรือไม่ ซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

## 2.6 Human Serotonin Transporter Gene (SLC6A4)

ในมนุษย์ตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ถูกสร้างมาจากยีน human serotonin transporter (hSERT gene) หรือที่เรียกว่า SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4) ซึ่งเป็นสัญลักษณ์ของยีนที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไป ยีน hSERT นั้นตั้งอยู่บนตำแหน่ง SLC6A4 locus โดยถูกบันทึกอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 (17q11.1 – 17q12) (4) ดังแสดงในรูปที่ 2.8 ยีนนี้มีความยาวทั้งหมดประมาณ 37.8 กิโลเบส (kilo base pairs, kb) ประกอบด้วย 14 exons (3, 59) ถอดรหัสได้เป็นโปรตีนจำนวนกรดอะมิโน 630 ตัว โดยจะมีความหลากหลายของอาร์เอ็นเอขนส่ง (messenger RNA, mRNA) ที่เกิดจากการ alternative splicing ระหว่าง exon 1A, 1B และ 1C รวมถึงตรงตำแหน่ง polyadenylation site ของยีนด้วย

ทำให้อาร์เอ็นเอขนส่งที่ได้แตกต่างกันไปตามชนิดของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะเพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนในแต่ละชนิดเซลล์ (3) ที่ผ่านมามีการศึกษาโดยการโคลนยีน SERT ของสิ่งมีชีวิตชนิดต่างๆ ได้แก่ human SERT (hSERT) (4, 5) rat SERT (rSERT) (6, 7) และ mice SERT (mSERT) (8) แม้ว่าการศึกษาลำดับเบสและการโคลนยีน hSERT หรือ SLC6A4 นั้น เกิดขึ้นมาเมื่อประมาณ 10 ปีที่แล้ว อย่างไรก็ตามเพิ่งจะเริ่มมีการศึกษา SERT homologs ในสิ่งมีชีวิตกว่า 10 สายพันธุ์ (species) มาเมื่อไม่นานนี้เอง โดยการศึกษาเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนของโปรตีน SERT ในสิ่งมีชีวิตหลายๆ สายพันธุ์ ดังแสดงในตารางที่ 2.1 ได้แก่ พวก non-human primates สัตว์ที่ใช้ฟันกัดแทะ (rodents) หนอน (*C.elegans*) แมลง (*Drosophila*) และรวมถึงในพวกโปรคาริโอต (prokaryotes) ด้วย จะพบว่าส่วนของลำดับกรดอะมิโนที่มีการอนุรักษ์ไว้นั้น มีความคล้ายคลึงกันอยู่พอสมควร (>90 %) ในระหว่างของมนุษย์ (hSERT) กับสัตว์มีกระดูกสันหลัง (vertebrates) เมื่อเทียบกับในหนอนและแมลงที่มีความแตกต่างกันมากกว่า (44-53 %)



รูปที่ 2.8 แสดงตำแหน่งของ SLC6A4 locus บนโครโมโซมคู่ที่ 17

(<http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/2004/Cobain/angergene.html>)

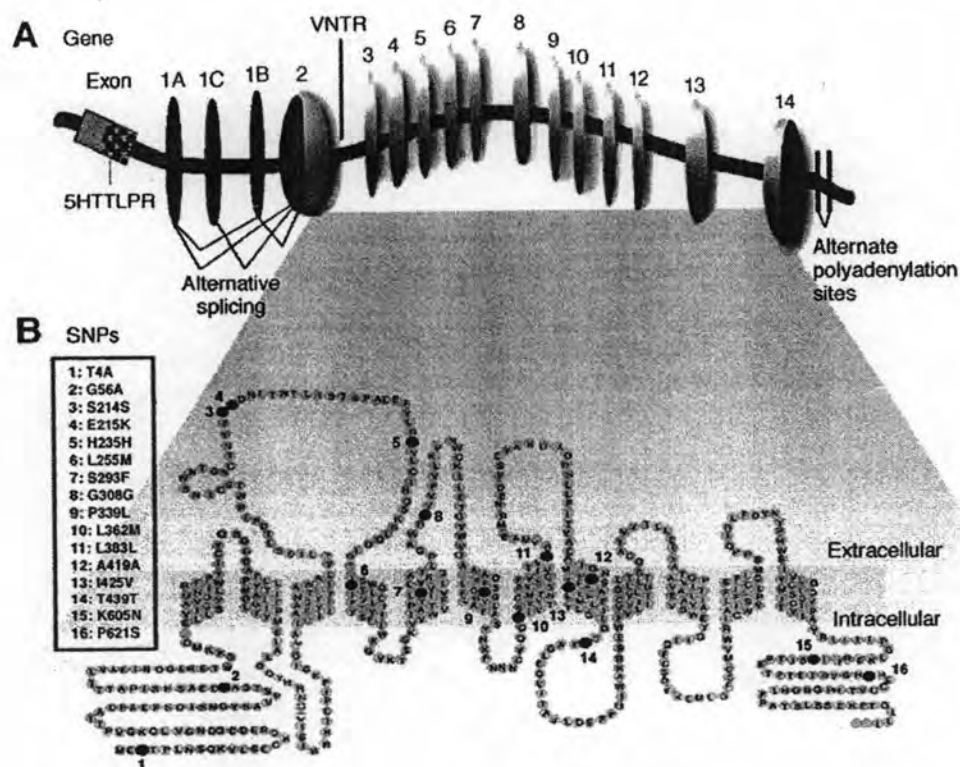
ตารางที่ 2.1 แสดงการเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโน (sequence homology) ของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter proteins) ในสิ่งมีชีวิตหลายสายพันธุ์ กับมนุษย์ (human SERT) (3)

Species	Homology
Human	98 %
Rhesus Mongey	93 %
Cow	93 %
Sheep	90 %
Guinea pig	91 %
Rat	91 %
Mouse	91 %
Drosophila	51 %
Tobacco Hawkmoth	53 %
C. elegans	44 %
S. thermophilum	21 %

กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน มีความสำคัญมากในการทำงานของหลายระบบของร่างกาย โดยเฉพาะในระบบประสาททั้งระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (PNS) เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ จิตใจ และพฤติกรรมต่างๆ ซึ่งตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) นั้นถือว่ามีบทบาทอย่างยิ่งในการควบคุมกลไกเหล่านี้ ดังนั้นจึงทำให้นักวิจัยหลายท่านเริ่มมีความสนใจที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SERT กับความผิดปกติทางอารมณ์และจิตใจ โดยในขณะนี้มียุทธศาสตร์การศึกษาที่แสดงให้เห็นแล้วว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างยีน SERT กับการเกิดโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคที่มีความผิดปกติทางด้านจิตประสาท (neuropsychiatric disease) จากการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (Polymorphisms) ของยีน SERT ที่ผ่านมาพบว่ามีความหลากหลายของยีนเกิดขึ้นมากมาย ทั้งที่เกิดขึ้นในส่วนของยีน ไม่ว่าจะเป็น exon (coding region) หรือ intron หรือแม้กระทั่งในส่วน of noncoding region ที่เป็น 5' และ 3' untranslated region (UTR) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วน of regulatory domains (promoter) ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน (transcriptional activity) ความหลากหลายในส่วน of promoter นี้ จะมีลักษณะเป็นท่อนดีเอ็นเอลำดับเบสซ้ำ (repetitive elements) ที่อยู่ทาง 5' flanking region ห่างจากจุดเริ่มต้นของการถอดรหัส (transcription start site) เหนือขึ้นไปประมาณ 1.4 กิโลเบส ก่อให้เกิดความยาวที่แตกต่างกันถึง 44 คู่เบส (base pairs, bp) ถือเป็นความหลากหลายทาง

พันธุกรรมของยีนที่เกิดจากการ Insertion และ Deletion และเรียกความหลากหลายชนิดนี้ว่า 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) ซึ่งเป็นความหลากหลายที่พบและมีการศึกษากันมากที่สุด นอกจากนี้ยังมีความหลากหลายของยีนเกิดขึ้นที่ตำแหน่งอื่นๆ อีก ดังแสดงในรูปที่ 2.9 ได้แก่

- ความหลากหลายชนิด ~380 kb deletion [del(17)(q11.2)] ที่บริเวณระหว่าง 5-HTTLPR กับจุดเริ่มต้นของการถอดรหัส (transcription start site)
- ความหลากหลายชนิด Variable number of tandem repeat (VNTR) ในบริเวณ Intron 2 ประกอบด้วยจำนวนซ้ำตั้งแต่ 9, 10, 12 ชุด ของหน่วยซ้ำ 16-17 คู่เบส เรียกความหลากหลายชนิดนี้ว่า 5-HTTVNTR
- ความหลากหลายชนิด G to T transversion บนตำแหน่งที่มีการ adenylation ในบริเวณ 3' untranslated region (UTR)
- ความหลากหลายชนิดที่มีการเปลี่ยนแปลงของเบสเพียงตัวเดียว (single nucleotide polymorphisms, SNPs) บนตำแหน่งต่างๆ ของยีนเช่น T4A, G56A, E215K, L225M, I425V, P621S เป็นต้น



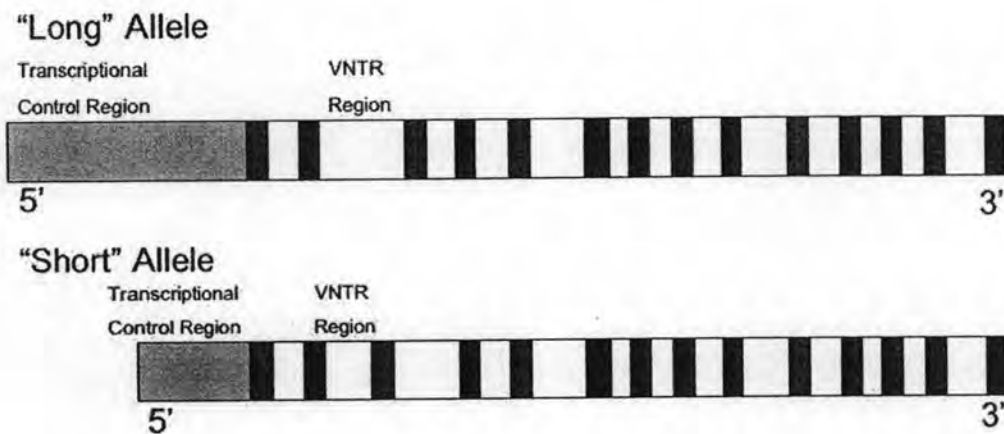
รูปที่ 2.9 แสดงตำแหน่งต่างๆ ของความหลากหลายของยีน hSERT (SLC6A4) ทั้งในส่วนของ coding และ noncoding region (3)

## 2.7 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) จะมีลักษณะเป็นท่อนดีเอ็นเอลำดับเบสซ้ำ (repetitive elements) ที่อยู่ทาง 5' flanking region ห่างจากจุดเริ่มต้นของการถอดรหัส (transcription start site) เหนือขึ้นไป ประมาณ 1.4 กิโลเบส ในส่วนของ regulatory domains (promoter) ที่ควบคุมการแสดงออกของ ยีน (transcriptional activity) ซึ่งถือเป็นความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกิดจากการ Insertion และ Deletion ที่มีจำนวนชุดของการซ้ำ (repeat elements) แตกต่างกัน ดังแสดงในรูป ที่ 2.10 โดยสามารถแบ่งชนิดของ 5-HTTLPR ออกได้เป็น 3 แบบ (3) คือ

1. "Short" หรือ "S" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 14 ชุด (repeat elements)
2. "Long" หรือ "L" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 16 ชุด (repeat elements)
3. "Superlong" หรือ "XL" อัลลีล จะมีการซ้ำกัน 18-20 ชุด (repeat elements)

โดยในแต่ละชุด (repeat elements) นั้นจะมีประมาณ 20-23 คู่เบส



รูปที่ 2.10 แสดงลักษณะของความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR แบบ L และ S อัลลีล  
 (<http://www.bio.davidson.edu/courses/genomics/2004/Cobain/angergene.html>)

ถึงแม้ว่าโปรตีน SERT ซึ่งสร้างได้จากยีนที่มีชนิดอัลลีลของ 5-HTTLPR คนละแบบนั้น จะมีลักษณะเหมือนกัน แต่เนื่องจากความหลากหลายทางพันธุกรรมชนิดนี้พบอยู่ในส่วนที่ทำหน้าที่ ควบคุมการแสดงออกของยีน (promoter) ซึ่งอาจมีผลต่อปริมาณของโปรตีนที่สร้างได้แตกต่างกัน จากการศึกษาวิจัยว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนชนิด 5-HTTLPR สามารถนำไปสู่ การแสดงออกของยีนที่แตกต่างกันได้ (9, 10) โดยที่ "Short" หรือ "S" อัลลีลจะทำให้การ แสดงออกของยีน (transcriptional activity) ลดลง ในขณะที่ "Long" หรือ "L" อัลลีลจะทำให้การ

แสดงออกของยีนเพิ่มขึ้นในเซลล์ชนิดต่างๆ ได้แก่ เซลล์รก (human placental choriocarcinoma cell line, JAR) (9) เซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphoblast cell line) (11) และเซลล์ประสาทของหนู (immortalized serotonergic raphe neurons, RN46A) (12) ซึ่งจากการศึกษาด้วยเทคนิค Reporter gene assay พบว่า basal activity ของ L อัลลีลนั้นสูงกว่าของ S อัลลีลอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างในเซลล์จากไตของลิง (kidney monkey cell line, COS-1) ซึ่งไม่มีการแสดงออกของ SERT (12) นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกิดขึ้น ยังอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของระดับอาร์เอ็นเอของ mRNA และโปรตีน SERT ได้ด้วย จากการศึกษาในเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เพาะเลี้ยงจากตัวแทนของแต่ละจีโนไทป์ พบว่าในเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เพาะเลี้ยงจากตัวแทนของจีโนไทป์ชนิด L/L จะมีระดับอาร์เอ็นเอของ SERT เพิ่มขึ้นเป็น 1.4 ถึง 1.7 เท่า และมีการนำกลับของซีโรโทนิน (5-HT uptake) ได้มากกว่า 1.9 ถึง 2.2 เท่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ชนิด S/L และ S/S (11) ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยมีรายงานไว้ในเซลล์เกล็ดเลือด (57) กับเนื้อเยื่อสมอง (60) ด้วย จะเห็นได้ว่าผลการศึกษานี้สนับสนุนความเป็น dominant ของ S อัลลีล เนื่องจากทั้งการแสดงออกของยีน SERT และการนำกลับของซีโรโทนินไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเซลล์ที่มีจีโนไทป์ชนิด S/L และ S/S แต่ทั้งสองจีโนไทป์จะมีการลดลงของการแสดงออกของยีน SERT และการนำกลับของซีโรโทนินอย่างเห็นได้ชัดเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ชนิด L/L (11, 57, 60)

อย่างไรก็ตาม เมื่อศึกษาถึงการกระจายของจีโนไทป์และความถี่อัลลีลในประชากรทั่วไปแล้ว พบว่ามีการกระจายแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2.2 จะเห็นได้ว่า S อัลลีลนั้นจะพบมากในเชื้อชาติเอเชีย (Asian) ตรงข้ามกับในกลุ่มคนผิวขาวในประเทศแถบยุโรป รวมถึงอเมริกา (Caucasian, European, American) ซึ่งจะพบ L อัลลีลได้มากกว่า นอกจากนี้ยังอาจพบ XL อัลลีลได้เฉพาะในบางกลุ่ม เช่น ในกลุ่มประเทศแอฟริกา ประเทศญี่ปุ่น รวมถึงเชื้อชาติไทยด้วย ซึ่งความหลากหลายทางพันธุกรรมของ 5-HTTLPR ที่มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติเหล่านี้ อาจสามารถส่งผลให้เกิดความหลากหลายของอาการทางคลินิกของโรคหรือความผิดปกติต่างๆ รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินั้นๆ ได้

ตารางที่ 2.2 แสดงการศึกษาถึงการกระจายของจีโนไทป์และความถี่อัลลีลในเชื้อชาติต่างๆ

อ้างอิง	การศึกษา	เชื้อชาติ	ความถี่จีโนไทป์ (%)			ความถี่อัลลีล (%)		
			S/S	S/L	L/L	S	L	XL
(61)	เมธินี ต้นนุกิจ (2548)	Thai				62.5	34.4	3.1
(62)	Nakamura และคณะ (1997)	Japanese	68.5	29.6	2.0	83.3	16.7	0
(63)	Ohara และคณะ (1998)	Japanese	56.4	36.3	7.3	74.5	25.5	0
(64)	Kumakiri และคณะ (1999)	Japanese				78.5	21.5	0
(65)	Katsuragi และคณะ (1999)	Japanese	65.0	31.0	4.0	81.0	19.0	0
(66)	Narita และคณะ (2001)	Japanese				86.1	13.5	0.4
(67)	Umekage และคณะ (2003)	Japanese				80.0	20.0	0
(68)	Narita และคณะ (2003)	Japanese				88.0	12.0	0
(69)	Tsai และคณะ (2000)	Chinese	57.0	29.0	14.0	71.0	29.0	0
(70)	You และคณะ (2005)	Chinese				71.0	29.0	0
(71)	Li และคณะ (2006)	Chinese	57.3	35.4	7.3			
(72)	Lee และคณะ (2004)	Korean	57.1	37.5	5.4			
(73)	Lee และคณะ (2005)	Korean	65.0	31.0	4.0	81.0	19.0	0
(74)	Kim และคณะ (2005)	Korean	62.6	34.5	2.9	79.8	20.2	0
(75)	Kim และคณะ (2006)	Korean	62.1	33.5	4.4	78.9	21.1	0
(76)	Park และคณะ (2006)	Korean	62.5	31.8	5.7			
(77)	Pata และคณะ (2002)	Turkish	39.5	37.0	23.5			
(78)	Meira-Lima และคณะ (2005)	Brazilian				45.6	54.4	0
(79)	Ospina-Duque และคณะ (2000)	Colombian	26.0	54.0	20.0	53.0	47.0	0
(15)	Hauser และคณะ (2003)	Polish	16.4	46.0	37.6	39.4	60.6	0
(80)	Samochowiec และคณะ (2004)	Polish	10.0	48.0	42.0	35.0	65.0	0
(81)	Hranilovic และคณะ (2003)	Croatian/Slavic	16.0	49.0	35.0	40.0	60.0	0
(20)	Gaysina และคณะ (2006)	Russian/Slavic	25.0	49.0	27.0	49.0	51.0	0
(82)	Furlong และคณะ (1998)	Caucasian	17.2	47.9	34.9	41.1	58.9	0
(83)	Haberstick และคณะ (2006)	Caucasian	19.9	49.2	30.4	44.6	55.4	0
(16)	Gonda และคณะ (2005)	Caucasian				41.4	58.6	0
(84)	Stober และคณะ (1998)	German	18.0	48.0	34.0	42.0	58.0	0
(85)	Lang และคณะ (2004)	German	18.0	44.7	37.3	40.4	59.6	0
(86)	Marziniak และคณะ (2005)	German	18.3	48.7	39.0	42.6	57.4	0
(87)	Bellivier และคณะ (1998)	French	22.5	48.0	29.4	41.4	58.6	0

อ้างอิง	การศึกษา	เชื้อชาติ	ความถี่ในไทย			ความถี่อัลลีล		
			(% )			(% )		
			S/S	S/L	L/L	S	L	XL
(88)	Chabane และคณะ (2004)	French	15.3	52.0	32.7	41.0	59.0	0
(89)	Denys และคณะ (2006)	Netherland	19.4	44.8	35.8	42.0	58.0	0
(90)	Rodonto และคณะ (2002)	Italian	19.0	48.0	33.0	43.0	57.0	0
(91)	Serretti และคณะ (2002)	Italian	16.4	47.5	36.1	40.2	59.8	0
(18)	Di Bella และคณะ (2002)	Italian	13.1	49.2	37.7	37.7	62.3	0
(92)	Cavallini และคณะ (2002)	Italian	15.2	52.7	32.1	43.3	56.7	0
(93)	Gutierrez และคณะ (1998)	Spanish				42.8	57.3	0
(94)	Baca-Garcia และคณะ (2002)	Spanish				68.0	32.0	0
(95)	Cervilla และคณะ (2006)	Spanish	21.0	52.0	27.0	47.2	52.8	0
(11)	Lesch และคณะ (1996)	American	19.0	49.0	32.0	43.0	57.0	0
(96)	Gelernter และคณะ (1998)	African American				26.0	66.0	8.0
		European American				47.0	53.0	0
(97)	Nellisery และคณะ (2003)	European /African American				39.8	60.2	0
(98)	Collier และคณะ (1996)	European	20.7	47.7	31.6	44.5	55.5	0
		Italian	15.8	54.7	29.5	43.2	56.8	0
		German	16.6	47.5	35.9	40.4	59.6	0
(99)	Hoehle และคณะ (1998)	West European	17.1	49.1	33.8	41.6	58.4	0
(100)	Courtet และคณะ (2001)	West European	16.0	53.0	31.0	42.0	58.0	0
(101)	Courtet และคณะ (2003)	West European	16.0	53.0	31.0	42.0	58.0	0
(102)	Mendlewicz และคณะ (2004)	European	19.6	47.1	33.0			



## 2.8 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคและความผิดปกติต่างๆ

เนื่องจากซีโรโทนินเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญ และมีบทบาทอย่างมากต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายมนุษย์ ทำให้ที่ผ่านมามีงานวิจัยมากมายพยายามที่จะศึกษาถึงบทบาทของซีโรโทนินกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคหรือความผิดปกติของการทำงานในระบบประสาทและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งทั้งสองระบบนี้เป็นแหล่งที่อยู่หลักๆ ของเซลล์ที่สร้างซีโรโทนินในร่างกาย อย่างไรก็ตามฤทธิ์ของซีโรโทนินสามารถถูกควบคุมและทำให้สิ้นสุดได้ผ่านการทำงานของตัวดูดกลับซีโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) ที่มีเป้าหมายสำคัญของยา SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) ในการรักษาโรค หากเกิดความผิดปกติในการทำหน้าที่ของตัวดูดกลับซีโรโทนินแล้ว อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับและปริมาณของ ซีโรโทนินแล้ว สามารถนำไปสู่การเกิดโรคหรือการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ตามมาได้ พันธุกรรมอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ทำให้จนถึงปัจจุบันนี้นั้นมีรายงานการศึกษา มากมายที่กล่าวถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ว่ามีความสัมพันธ์กับโรคหรือความผิดปกติที่เกี่ยวกับทางด้านจิตประสาทและระบบทางเดินอาหารต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นในเรื่องของการเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดโรค หรือเป็นเพียงปัจจัยเสริมของโรคนั้นก็ตามที่ ซึ่งต่อไปนี้จะ เป็นตัวอย่างของการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคและความผิดปกติต่างๆ โดยเฉพาะทางด้านจิตประสาทและระบบลำไส้

### 2.8.1 การศึกษา 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพ (personality traits)

บุคลิกภาพ (personality) หมายถึง แบบแผนหรือลักษณะจำเพาะของแต่ละบุคคล โดยเป็นผลรวมของความรู้สึกนึกคิด การรับรู้ และพฤติกรรมการแสดงออกของบุคคลนั้นที่เป็นไปในชีวิต ประจำวันปกติ personality traits จึงเป็นแบบแผนบุคลิกภาพของแต่ละบุคคล ซึ่งอาจเด่นออกมาในแต่ละด้านไม่เท่ากันและไม่ถือว่าเป็นความผิดปกติด้วย (103) สามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ประเภทหลักๆ ซึ่งประเภทพื้นฐานที่สำคัญคือ Neuroticism โดยลักษณะบุคลิกภาพของ Neuroticism เช่น ความวิตกกังวล (anxiety) อาการซึมเศร้า (depression) ความโกรธ (angry) เป็นต้น อย่างไรก็ตามโรคหรือความผิดปกติในทางจิตเวชนั้น บางครั้งไม่สามารถแยกจากภาวะปกติได้ชัดเจนเนื่องจากอาการที่เกิดขึ้นเป็นการเบี่ยงเบนทางอารมณ์ ความคิด และพฤติกรรม ซึ่งอาจพบได้เป็นครั้งคราวในผู้ที่ปกติ โดยการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพ

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Lesch และคณะ (1996)	Neuroticism (anxiety) - related traits	European American African American Hispanic และอื่นๆ	NEO Neuroticism และลักษณะวิตกกังวล รวมถึง Harm Avoidance มีความสัมพันธ์อย่างมากกับจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ( $p=0.002$ )
Ebstein และคณะ (1997)	Neuroticism	Israel	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Nakamura และคณะ (1997)	Anxiety - related traits	Japanese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Ball และคณะ (1997)	Neuroticism	-	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Mazzanti และคณะ (1998)	Anxiety - related traits	Finns	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Jorm และคณะ (1998)	Neuroticism	Caucasian (Australian)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Ricketts และคณะ (1998)	Neuroticism	-	S อัลลีลมีความสัมพันธ์กับ Harm Avoidance
Gelernter และคณะ (1998)	Personality traits	European American African American	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR กับ personality measures
Gustavsson และคณะ (1999)	Neuroticism	Swedish	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR กับ KSP scales (Neuroticism)
Deary และคณะ (1999)	Neuroticism	-	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Katsuragi และคณะ (1999)	Anxiety - related traits	Japanese	ผู้ที่มีจีโนไทป์ชนิด S/S หรือ S อัลลีลจะมี Harm Avoidance scores สูงกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดอื่นๆ
Kumakiri และคณะ (1999)	Anxiety - related traits	Japanese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Murakami และคณะ (1999)	Anxiety - related traits	Japanese	ผู้ที่มีจีโนไทป์ชนิด S/S จะมี anxiety scores สูงกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ชนิดอื่นๆ
Flory และคณะ (1999)	Neuroticism	Caucasian	ผู้ที่มี S อัลลีลไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ NEO Neuroticism แต่สัมพันธ์กับการลดลงของภาวะวิตกกังวล

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
			แทนในเพศชายเท่านั้น
Greenberg และคณะ (2000)	Neuroticism	White/ Black/ Asian Non-Hispanic Pacific Islander Hispanic/Latino African American	S อัลลีลมีความสัมพันธ์กับลักษณะต่างๆ ของ Neuroticism เช่น anxiety, hostility, depression
Osher และคณะ (2000)	Anxiety – related traits	Israel	S อัลลีลมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้น ของ TPQ Harm Avoidance scale (p=0.03) รวมถึง anxiety (p=0.03) และ depression (p=0.04) ด้วย
Du และคณะ (2000)	Neuroticism (anxiety) – related traits	-	S อัลลีลมีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ยที่ สูงขึ้นของ Neuroticism scores ในเพศ ชายเท่านั้น (p=0.018)
Melke และคณะ (2001)	Anxiety – related traits	Caucasian (European)	ผู้ที่มีจีโนไทป์ชนิด S/S จะมี anxiety scores สูงกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ชนิดอื่นๆ
Hariri และคณะ (2002)	Response of the Human Amygdala	-	พบว่าการที่มีจีโนไทป์ชนิด S/S หรือ S อัลลีลจะเพิ่ม neuronal activity ของ Amygdala อย่างมากซึ่งอาจนำไปสู่การ เพิ่มขึ้นของ fear และ anxiety – related behaviours ได้
Tsai และคณะ (2002)	Neuroticism	Chinese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Stoltenberg และคณะ (2002)	Personality traits	Caucasian	พบว่าในเพศชายที่มี S อัลลีลจะค่าเฉลี่ย ของ NEO-FFI scores ที่สูง (p=0.002) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในเพศ หญิง (p=0.42)
Golimbet และคณะ (2003)	Personality traits	-	พบว่าการที่มีจีโนไทป์ชนิด S/S หรือ S อัลลีลจะสัมพันธ์กับ Personality traits แบบ psychopathic deviance, paranoia และ schizophrenia ในผู้ป่วย โรค affective disorder และแบบ schizophrenia ในคนปกติ
Umekage และคณะ (2003)	Personality traits	Japanese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR กับ Neuroticism หรือ Personality traits ประเภทอื่นๆ

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Lang และคณะ (2004)	Neuroticism (anxiety) – related traits	Caucasian (German)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Jacob และคณะ (2004)	Neuroticism (anxiety) – related traits	Caucasian (European)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Sen และคณะ (2004)	Neuroticism	Non Hispanic Caucasian	S อัลลีลมีความสัมพันธ์กับ Neuroticism scores ที่สูง (p=0.008)
Betha และคณะ (2004)	Anxious behavior	-	พบว่าการศึกษาจีโนไทป์ชนิด S/S จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ anxious behavior

จากรายงานการศึกษาในตารางที่ 2.3 จะเห็นว่าผลการศึกษาที่ได้นั้นไม่เป็นไปในทางเดียวกัน แม้ว่าจะมีการศึกษาในแบบแผนลักษณะบุคลิกภาพเดียวกันก็ตาม ซึ่งผลการศึกษาที่ได้มีทั้งที่พบความสัมพันธ์ (11, 65, 104-114) และไม่พบความสัมพันธ์ (62, 64, 67, 85, 96, 115-122) กับความหลากหลายของยีนชนิด 5-HTTLPR รวมถึงการศึกษาของ Flory และคณะ (123) ที่แม้ว่าจะพบความสัมพันธ์แต่กลับตรงข้ามกับผลการศึกษาอื่น โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการลดลงของภาวะวิตกกังวลแทน อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์จากผลการศึกษาที่พบความสัมพันธ์แล้วสามารถสรุปได้ว่า S อัลลีลอาจเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดลักษณะของ Neuroticism ที่มากขึ้นได้ (124) ซึ่งล่าสุดการศึกษาของ Vormfelde และคณะ (125) ได้ช่วยสนับสนุนข้อสรุปดังกล่าวด้วยว่า S อัลลีล น่าจะมีบทบาทในการเกิดลักษณะต่างๆ ของแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพประเภท Neuroticism โดยเฉพาะในเรื่องของภาวะวิตกกังวลและอาการซึมเศร้า

### 2.8.2 การศึกษา 5-HTTLPR กับพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (aggression)

พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง เป็นอาการซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทและจิตเวชตัวอย่าง เช่น ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บบริเวณศีรษะมักมีอาการหงุดหงิดง่ายและเจ้าอารมณ์ ร้อยละ 10 - 20 ของผู้ป่วยในจิตเวชมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงหรือทะเลาะวิวาทก่อนเข้ารับการรักษา 2 สัปดาห์ และผู้ป่วยร้อยละ 3 – 37 จะทำร้ายแพทย์ พยาบาลหรือผู้มีส่วนในการดูแลผู้ป่วย (126) ลักษณะของพฤติกรรมก้าวร้าวนั้นจะเป็นการแสดงออกทางด้านความคิด คำพูด และการกระทำที่รุนแรง ขาดความยับยั้งชั่งใจ ไม่เป็นมิตร คุกคามและรุกรานผู้อื่นเพื่อระบายความโกรธความคับข้องใจ หรือปกปิดความกลัว ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอันตรายทั้งต่อตนเอง บุคคลอื่น และสิ่งแวดล้อมรอบตัวด้วย จากการศึกษาพบว่าซีโรโทนินเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญในการปรับพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง โดยพบว่าระดับ metabolite ของซีโรโทนินจะมีปริมาณลดลงในน้ำไขสัน

หลังของผู้ป่วยซึ่งฆ่าตัวตายหรือพยายามฆ่าตัวตายด้วยวิธีการที่รุนแรง เช่นเดียวกับในผู้ป่วยซึ่งมีบุคลิกภาพชนิด borderline และมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (aggressive behavior) ยังมีอยู่ค่อนข้างน้อย อีกทั้งผลการศึกษาที่ได้ก็ขาดความสม่ำเสมอกันด้วย ในปี 2004 Liao และคณะ (13) ได้ทำการศึกษาในผู้ชายชาวจีนที่ก่ออาชญากรรมรุนแรงพบว่า S อัลลีล มีสัดส่วนที่สูงกว่าในกลุ่มอาชญากรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มคนปกติ ( $p=0.06$ ) บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ของการมี S อัลลีลกับพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงที่รุนแรง และผลการศึกษาที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Retz และคณะ (14) ในปีเดียวกันที่พบ S อัลลีลและจีโนไทป์ชนิด S/S สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมรุนแรงชัดเจนและกระทำซ้ำๆ ซากๆ แม้ว่าความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้สามารถพบได้ในกลุ่มวัยรุ่น (127) แต่ไม่กลับพบในวัยเด็ก (128-130) ด้วย อย่างไรก็ตามล่าสุดจากการศึกษาของ Haberstick และคณะ (83) กลับพบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการเพิ่มขึ้นของพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงในเด็ก โดยเฉพาะเด็กอายุ 9 ปีจากการประเมินพฤติกรรมก้าวร้าวโดยครูของเด็กเอง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ด้วย เนื่องจากโรคอัลไซเมอร์มักพบซ้อนร่วมกับภาวะอาการทางจิตและประสาทอื่นๆ รวมถึงพฤติกรรมก้าวร้าวทั้งทางด้านคำพูดและการกระทำ ซึ่ง Sukonick และคณะ (131) ได้ทำการศึกษาค้นคว้าความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีและไม่มีประวัติการแสดงพฤติกรรมก้าวร้าว พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความถี่ของอัลลีล L ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์อย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ ) โดยเฉพาะในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่แสดงพฤติกรรมก้าวร้าว จะมีความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีพฤติกรรมก้าวร้าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ดังนั้นจีโนไทป์ชนิด L/L น่าจะมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ซึ่งข้อสรุปดังกล่าวนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาของ Sweet และคณะ (132) ที่พบว่าอาการทางจิตและพฤติกรรมก้าวร้าวในผู้ป่วยอัลไซเมอร์มีความสัมพันธ์กับทั้งจีโนไทป์ชนิด L/L และความถี่ของ L อัลลีลที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย จากการศึกษาที่กล่าวมานั้นจะเห็นได้ว่า มีความไม่สม่ำเสมอของผลการศึกษาในพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง อาจเนื่องจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็ก และความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุมในเรื่องของอายุ เพศ เชื้อชาติ สภาพแวดล้อมที่อยู่ เป็นต้น รวมถึงเครื่องมือหรือเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยพฤติกรรมก้าวร้าวในภาวะหรือโรคต่างๆ นั้นมีความหลากหลาย ซึ่งเหล่านี้เองอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความไม่สอดคล้องกันของผลการศึกษาได้

### 2.8.3 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders)

ลักษณะที่สำคัญของโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders) คือเป็นโรคที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของอารมณ์เป็นอาการเด่น และไม่มีโรคทางกาย โรคของสมอง พิษจากยาหรือสารเสพติดเป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว (126) โดยอารมณ์แปรปรวนที่ผิดปกตินั้นอาจเป็นอารมณ์เศร้ามากผิดปกติ ร้องไห้ อ่อนเพลีย อยากรตาย หรือเป็นอารมณ์ดี รื่นเริง สนุกสนานมากผิดปกติ ครึกครื้น พุดมาก ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการเพียงด้านเดียวหรือทั้งสองด้านก็ได้ ทำให้โรคในกลุ่มนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ โดยจำแนกออกตามลักษณะอารมณ์ที่ผิดปกติในแต่ละด้าน ได้แก่ โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) และโรคไบโพลาร์ (bipolar disorder) (103)

โรคซึมเศร้า (major depressive disorder, unipolar disorder) ลักษณะอาการที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าเป็นอาการเด่นชัด ผู้ป่วยจะรู้สึกซึมเศร้าหดหู่น้อยใจ ร้องไห้ง่าย เกิดร่วมกับอาการอย่างอื่น เช่น มีความรู้สึกเบื่อหน่ายและหมดความสนใจในสิ่งต่างๆ เบื่ออาหาร นอนไม่หลับ อ่อนเพลียไม่มีแรง ไม่มีสมาธิ เชื่องช้าลง ภาวะวุ่นวาย รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิด และมีความคิดอยากฆ่าตัวตาย

โรคไบโพลาร์ (bipolar disorder) เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนที่ผู้ป่วยมีอาการแมนี (mania) หรือไฮโปแมนี (hypomania) สลับกับอาการของโรคซึมเศร้า ลักษณะอาการที่สำคัญของโรคนี้คือ ทางด้านอารมณ์ผู้ป่วยจะรู้สึกมีความสุขมาก อารมณ์ดี พุดจามีอารมณ์ขัน คึกคะนอง ไม่สำรวม มีการแสดงออกของอารมณ์หรือความต้องการอย่างขาดความยับยั้งชั่งใจ ไม่ค่อยคำนึงถึงผู้อื่นหรือกฎเกณฑ์ของสังคม อาการทางด้านพฤติกรรมจะรู้สึกคึกคักมีกำลังวังชา ขยันมากกว่าปกติแต่มักทำได้ไม่ค่อยดี ชอบพูดคุยทักทายผู้อื่นแม้แต่คนแปลกหน้า พุดมากพุดเร็ว อาการทางด้านความคิดผู้ป่วยจะมีความคิดสร้างสรรค์มากมาย เชื่อมมั่นในตนเองมากและมีการตัดสินใจที่ไม่เหมาะสม ไม่ยอมรับฟังผู้อื่น โดยอาการเหล่านี้มักมีอาการของโรคซึมเศร้าร่วมไปด้วย

สำหรับสาเหตุของทั้งโรคซึมเศร้าและไบโพลาร์ นั้น ปัจจุบันนี้เชื่อว่าเกิดจากความบกพร่องของสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะสารซีโรโทนินซึ่งเป็นที่สนใจศึกษากันมากที่สุดตัวหนึ่ง ทำให้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคอารมณ์แปรปรวนเกิดขึ้นอย่างมากมาย ดังตารางที่ 2.4 รวมถึงการศึกษาถึงความสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้าที่เป็นอาการสำคัญของโรคซึมเศร้า และมักพบได้ในโรคไบโพลาร์ด้วย ดังจะเห็นได้จากตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.4 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคอารมณ์แปรปรวน

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Collier และคณะ (1996)	Unipolar และ Bipolar disorder	Caucasian (European)	แม้ความถี่ของ S อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่าคนปกติแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กลับพบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยนั้นมากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.02$ ) แทน
Rees และคณะ (1997)	Unipolar disorder	Caucasian (British)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Oruc และคณะ (1997)	Bipolar disorder	Croatian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Kunagi และคณะ (1997)	Unipolar disorder	Japanese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR แต่พบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยนั้นสูงกว่าคนปกติ
Bellivier และคณะ (1998)	Unipolar disorder	Caucasian (French)	พบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยนั้นสูงกว่าในกลุ่มคนปกติ
	Bipolar disorder		พบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยนั้นสูงกว่าในกลุ่มคนปกติ
Furlong และคณะ (1998)	Unipolar disorder	Caucasian (British)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Unipolar และ Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Hoehe และคณะ (1998)	Unipolar disorder	Caucasian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Unipolar และ Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Mendes de Oliveira และคณะ (1998)	Bipolar disorder	Brazilian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Gutierrez และคณะ (1998)	Major depression with melancholia	Spanish	ความถี่ของ S อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่าคนปกติ แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลับพบว่าความถี่ของ haplotype 484-STin2.10 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย ( $p=0.007$ )
Vincent และคณะ (1999)	Bipolar disorder	Caucasian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Ospina-Duque และคณะ (2000)	Bipolar disorder	Columbian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Rotondo และคณะ (2002)	Comorbid Bipolar disorder กับ Panic disorder	Caucasian (Italian)	พบว่าความถี่ของ S อัลลีลจะสูงที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของ panic disorder ร่วมด้วย ( $p=0.008$ )
Serretti และคณะ (2002)	Unipolar disorder	Caucasian (Italian)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
	Bipolar disorder		ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Hauser และคณะ (2003)	Unipolar disorder	Polish	พบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.003$ ) และพบความถี่ของ S อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่าด้วย
	Bipolar disorder		พบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.011$ ) และพบความถี่ของ S อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่าด้วย
Nellisserv และคณะ (2003)	Comorbid alcohol dependence กับ Major depression	European American African American	พบว่าความถี่ของ S อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่าในกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.045$ )
Mendlewicz และคณะ (2004)	Unipolar disorder	Caucasian (European)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR



การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
	Bipolar disorder		ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Meira-Lima และคณะ (2005)	Bipolar disorder	Brazilian	ไม่พบความสัมพันธ์ แม้ว่าจะมีความแตกต่างของความถี่อัลลีลและจีโนไทป์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับกลุ่มคนปกติก็ตาม
Ikeda และคณะ (2006)	Bipolar disorder	Japanese	ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Van Den Boqaert และคณะ (2006)	Bipolar disorder	Northern Swedish	ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR

ตารางที่ 2.5 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับอาการซึมเศร้า

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Serretti และคณะ (1999a)	Depression	Caucasian (Italian)	ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Serretti และคณะ (1999b)	Depression	-	ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Mossner และคณะ (2000)	Depression	-	พบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะ depression ในผู้ป่วย
Mossner และคณะ (2001)	Depression	Caucasian (German)	ผู้ป่วยที่มี S อัลลีลจะมี HAM-D score (depression) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
Joiner และคณะ (2003)	Family history of depression	Caucasian African American Hispanic	ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S จะมีประวัติของอาการ depression ในเครือญาติมากกว่าจีโนไทป์ชนิดอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ )
Gonda และคณะ (2005)	Depression	Caucasian	ผู้ที่มี S อัลลีลจะมี Zung SDS (depression) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
Cervilla และคณะ (2006)	Depression	Caucasian (European)	พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S และยังมีนัยสำคัญเมื่อมีระดับความรุนแรงของ depression เพิ่มขึ้น ( $p = 0.013$ )
Burn และคณะ (2006)	Depression	Caucasian	ไม่พบความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Dick และคณะ (2007)	Depression	Caucasian	พบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับ lifetime depression ในผู้ที่เคยได้รับภาวะเครียด

จากการศึกษาในตารางที่ 2.4 ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR นั้นมีความสัมพันธ์กับโรคอารมณ์แปรปรวนหรือไม่ เพราะส่วนใหญ่แล้วผลการศึกษาที่ได้มักไม่พบความสัมพันธ์ (78, 79, 82, 91, 93, 99, 102, 133-139) และมีส่วนน้อยที่พบความสัมพันธ์ (15, 87, 90, 93, 97, 98, 133) โดยพบว่าสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S แต่กลับไม่ค่อยสัมพันธ์กับ S อัลลีล (15, 87, 98, 133) อาจเนื่องมาจากผลของยีนด้อย (recessive effect) ซึ่งถ้าหากศึกษาลงไปเฉพาะความสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้าในโรคอารมณ์แปรปรวนดังที่สรุปในตารางที่ 2.5 แล้ว (16, 19, 95, 140-145) จะยิ่งเห็นถึงบทบาทและความสำคัญของจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S หรือ S อัลลีลที่มากขึ้น และสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ amygdala activation ที่เป็นปรากฏการณ์ที่มักพบได้ในโรคซึมเศร้าในผู้ที่มี S อัลลีล (146) และการจับกับ serotonin transporter ที่ลดต่ำลงในส่วน prefrontal cortical (PFC) ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (147) ด้วย นอกจากนี้ที่ผ่านมายังมีการศึกษาแบบ meta-analysis แต่ก็ยังคงไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด เนื่องจากมีการศึกษาที่รายงานว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคซึมเศร้าแต่มีแค่แนวโน้มในโรคไบโพลาร์ (82, 148) ขณะที่อีกสองการศึกษาพบว่าจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคไบโพลาร์เท่านั้น (149, 150) ทำให้จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถทราบได้แน่ชัดว่ายีนเป็นสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคโรคอารมณ์แปรปรวนทั้งสองชนิดหรือไม่ แต่หากเปรียบเทียบกับโรคไบโพลาร์แล้ว ดูเหมือนว่าโรคซึมเศร้านั้นจะมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย โดยเป็นการศึกษาแบบ gene-by-environment (GxE) interaction จากการศึกษาของ Caspi และคณะ (151) พบว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด S/S หรือ S/L จะมี susceptibility ต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า หรือแสดงอาการซึมเศร้ามากขึ้น จากการกระตุ้นของเหตุการณ์ในชีวิตที่ทำให้เกิดภาวะเครียดมากกว่าชนิด L/L ซึ่ง S อัลลีลจะสัมพันธ์กับการพัฒนาของอาการซึมเศร้า เฉพาะในวัยรุ่นที่มีประวัติไม่ได้รับการเอาใจใส่ดูแล (maltreatment) ในวัยเด็กหรือเคยประสบเหตุการณ์ในชีวิตที่ทำให้เกิดภาวะเครียดมาแล้วเท่านั้น มิฉะนั้น S อัลลีลจะไม่สัมพันธ์กับโรค และผลการศึกษาดังกล่าวนี้ถูกสนับสนุนโดยการศึกษาต่อมา (152-155) รวมถึงมีการศึกษาปัจจัยในเรื่องของเพศ (156) ด้วย

นอกจากนี้ยังพบว่ามีการศึกษาถึง 5-HTTLPR ในโรค seasonal affective disorder (SAD) หรือที่รู้จักกันในชื่อ winter depression เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่ม affective หรือ mood disorder ด้วย ซึ่งผู้ป่วยโรคนี้จะมีสภาพจิตใจเหมือนปกติ แต่จะแสดงอาการซึมเศร้าออกมาในช่วงฤดูหนาวหรือฤดูร้อนเท่านั้น โรคนี้พบได้ไม่มากและมักจะพบในแถบประเทศที่อยู่ในเขตร้อนซีกโลกเหนือจึงถูกคิดว่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ด้วย อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ได้ในปี 2003 กลับไม่พบความแตกต่างในการกระจายของจีโนไทป์หรือความถี่อัลลีล

ของ 5-HTTLPR ระหว่างผู้ป่วยกับคนปกติ แต่กลับพบความสัมพันธ์เมื่อแยกประเภทของภาวะซึมเศร้า (DSM-IV depression subtypes) โดย melancholic และ atypical depression จะมีความสัมพันธ์กับ L และ S อัลลีลตามลำดับ (157) ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาก่อนหน้าของ Rosenthal และคณะที่รายงานว่า S อัลลีลมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดลักษณะ seasonality และเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค SAD ได้ (158) ทำให้ยังคงต้องมีการศึกษากันต่อไป

#### 2.8.4 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคจิตเภท (schizophrenia)

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการในช่วงวัยรุ่น เมื่อเป็นแล้วมักไม่หายขาดและมีอาการกำเริบเป็นช่วงๆ โดยมีอาการหลงเหลืออยู่บ้างในระหว่างนั้น อาการในช่วงที่กำเริบจะเป็นกลุ่มอาการด้านบวกคือจะแสดงออกในด้านความผิดปกติของความคิด การรับรู้ การติดต่อสื่อสารและพฤติกรรม เช่น อาการประสาทหลอน อาการหลงผิด แต่ในระยะหลังส่วนใหญ่จะมีกลุ่มอาการด้านลบคือภาวะที่ขาดในสิ่งที่คนทั่วๆ ไปควรมี เช่น พุดน้อย ขาดความกระตือรือร้น เฉื่อยชา เก็บตัว แยกตนเอง เป็นต้น (103) สำหรับสมมติฐานที่ว่าซีโรโทนินมีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภทนั้น เริ่มมาจากการสังเกตที่ว่ามีการเปลี่ยนแปลงของตัวรับ (receptor) หรือตัวดูดกลับ (transporter) ซีโรโทนิน (159) ในการส่งสัญญาณซีโรโทนินในระบบประสาท (serotonergic neurotransmission) โดยต่อมายังได้พบว่ามี การลดลงของตัวดูดกลับซีโรโทนินในบริเวณต่างๆ ของสมองผู้ป่วยโรคจิตเภท เช่น บริเวณ hippocampus (160-162) และ prefrontal cortex (163) รวมถึงพบการเปลี่ยนแปลงของ SERT mRNA ในบริเวณ frontal กับ temporal cortex ของผู้ป่วยโรคจิตเภทด้วย (164) ทำให้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคจิตเภทเกิดขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทั้งหมดที่ผ่านมาอันดูเหมือนว่า 5-HTTLPR จะไม่มีบทบาทสำคัญในโรคจิตเภท ทั้งในด้านที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค (84, 91, 136, 138, 165-167) พยาธิสภาพและอาการแสดงออกของโรค (69, 168) รวมถึงไม่พบความสัมพันธ์ในรูปแบบที่ร่วมกับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนอื่นด้วย (169) ถึงแม้การศึกษาของ Malhotra และคณะจะรายงานว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด L/L จะมี Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) สูงกว่าจีโนไทป์ชนิดอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ (165) ซึ่งสนับสนุนโดยการศึกษาต่อมาของ Dubertret และคณะ ที่ทำการศึกษาคือความสัมพันธ์ด้วยวิธี Transmission Disequilibrium Test (TDT) และพบว่ามีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ Transmission ของ L อัลลีล ( $p=0.03$ ) ในโรคจิตเภท (17) ก็ตาม

### 2.8.5 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคเนื่องจากความวิตกกังวล (Anxiety Disorders)

ความวิตกกังวล (anxiety) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นได้ในคนปกติทั่วไป ซึ่งมักจะมีอาการ ตึงเครียด ระวังระวัง หรือบางครั้งอาจจะตื่นตระหนกกับเรื่องต่างๆ ในชีวิตประจำวัน มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีระต่างๆ เช่น เหงื่อแตก ใจสั่น ใจเต้นเร็ว ตัวสั่น หายใจเร็ว ท้องไส้ปั่นป่วน ความวิตกกังวลนี้มักจะพบเมื่ออยู่ในสถานการณ์ที่ตึงเครียด จะถือว่าเป็นความวิตกกังวลที่ผิดปกติ (disorders) ก็ต่อเมื่อความวิตกกังวลนี้มีมากเกินไปจนรบกวนกิจวัตรประจำวันหรือเป้าหมายของการทำงานต่างๆ และกระทบต่ออารมณ์ความรู้สึกอย่างมาก หากทำการแบ่งประเภทของโรคเนื่องจากความวิตกกังวล (anxiety disorders) ตามเกณฑ์ DSM-IV แล้วจะสามารถแบ่งออกเป็นโรคย่อยได้ 5 โรค (103) ได้แก่ โรคกังวล (generalized anxiety disorder) โรคแพนิก (panic disorder) โรคกลัว (phobic disorder) โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) และโรคทางจิตเวชเนื่องจากภัยอันตราย (posttraumatic stress disorder)

จากข้อสรุปในการศึกษาความสัมพันธ์ ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพที่ว่า S อัลลีลน่าจะมียุทธศาสตร์ในการเกิดลักษณะต่างๆ ของแบบแผนลักษณะทางบุคลิกภาพประเภท Neuroticism โดยเฉพาะในเรื่องของภาวะวิตกกังวล (anxiety – related traits) รวมถึงการศึกษาล่าสุดที่มีการพบว่าภาวะที่มีระดับความวิตกกังวลสูงจะสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ S อัลลีลทั้งในกลุ่มผู้ป่วยและคนปกตินั้น (170) ทำให้เริ่มมีการตั้งสมมติฐานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR ก็ น่าจะมีความสัมพันธ์กับโรคที่อยู่ในกลุ่มของโรคเนื่องจากความวิตกกังวล (anxiety disorders) ด้วยโดยการศึกษาแรกๆ ของ Ohara และคณะ (63) ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเนื่องจากความวิตกกังวลซึ่งประกอบด้วยโรคกังวล โรคแพนิก โรคกลัวและโรคย้ำคิดย้ำทำ พบว่าไม่มีความแตกต่างของการกระจายของจีโนไทป์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยกับคนปกติ แต่มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของความถี่ S อัลลีล ในกลุ่มผู้ป่วยเมื่อเทียบกับคนปกติ ซึ่งขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไปอาจทำให้ไม่สามารถพบนัยสำคัญของแนวโน้มได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้กลับไม่ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาต่อมาของ Samochowiec และคณะ (80) ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกระจายของจีโนไทป์หรือความถี่อัลลีล ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคเนื่องจากความวิตกกังวลที่ประกอบด้วยโรคกังวล โรคแพนิก โรคกลัว กับคนปกติ การที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้นี้อาจ เนื่องจาก การที่ไม่ได้ศึกษาแยกลงไปในแต่ละประเภทของโรคในกลุ่มโรคเนื่องจากความวิตกกังวล ก็เป็นได้ ซึ่งต่อไปจะกล่าวถึงรายละเอียดของแต่ละประเภทของโรคในกลุ่มนี้รวมถึงความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ด้วย



โรคกังวล (generalized anxiety disorder) ลักษณะที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยจะมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับเหตุการณ์หรือกิจกรรมต่างๆ มากผิดปกติ มีอาการกังวลเกินกว่าเหตุในหลายๆ เรื่องพร้อมกัน (excessive and pervasive worry) และมีอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย เช่น กระวนกระวายใจ หงุดหงิดง่าย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และนอนไม่หลับเป็นต้น แม้การศึกษาถึงความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ในโรคนี้ยังมีอยู่น้อยมาก แต่มีรายงานว่าพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของการกระจายของจีโนไทป์ชนิด S/S ( $p=0.002$ ) และความถี่ของ S อัลลีล ( $p=0.044$ ) ในผู้ป่วยโรคกังวลเมื่อเทียบกับคนปกติ (70)

โรคกลัว (phobic disorder) ลักษณะที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยมีความกลัวที่รุนแรงเกินกว่าเหตุ และไม่เหมาะสมกับสิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดความกลัว จะเกิดขึ้นซ้ำๆ โดยที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับความกลัวนั้นได้ ผู้ป่วยจะพยายามหลีกเลี่ยงหรือหลบหนีจากสิ่งที่ทำให้กลัว โรคกลัวนี้สามารถแบ่งได้ออกเป็น 2 ชนิดคือ โรคกลัวเฉพาะเจาะจง (specific or simple phobia) ที่มีความกลัวต่อสัตว์ สิ่งของ สถานที่หรือเหตุการณ์บางอย่าง และโรคกลัวกิจกรรมทางสังคม (social phobia) เป็นความกลัวที่มีต่อการที่จะต้องไปอยู่ในสถานที่ซึ่งผู้ป่วยอาจถูกจ้องมองจากผู้อื่นได้ สำหรับการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคกลัวนี้ เช่นเดียวกันกับการศึกษาในโรคกังวลที่ยังมีอยู่น้อยอีกทั้งผลการศึกษาที่ได้นั้นก็ยังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวอีกด้วย (171)

โรคแพนิค (panic disorder) ลักษณะที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยจะมีอาการแพนิค (panic attack) เกิดขึ้นซ้ำๆ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน อาการแพนิคที่พบบ่อยนี้หมายถึงการที่ผู้ป่วยมีความกลัวหรือตื่นตระหนกอย่างรุนแรง พร้อมกันนั้นจะมีอาการทางกายหลายๆ อย่างร่วมไปด้วย เช่น ใจสั่น เหงื่อออกมาก มือสั่นหรือตัวสั่น หายใจไม่ออก เวียนศีรษะ คลื่นไส้และชาตามตัว อาการจะเกิดอย่างเฉียบพลันและเป็นมาอย่างรวดเร็วภายในเวลา 10 นาที โดยแต่ละรายจะมีความรุนแรงแตกต่างกัน ผู้ป่วยจะรู้สึกกังวลเกี่ยวกับอาการและผลที่จะตามมาทำให้บางรายมีพฤติกรรมเปลี่ยนไปเช่นขาดงานหรือไม่กล้าออกนอกบ้านเพราะกลัวมีอาการอีก การที่ผู้ป่วยไม่กล้าออกนอกบ้าน หรือกลัวการไปตามสถานที่ต่างๆ นั้นเรียกว่า อาการกลัวที่โล่งแจ้ง (agoraphobia) สำหรับการศึกษาค้นคว้าถึงความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ในโรคนี้ แม้ว่าจะมีการศึกษาอยู่มากมายแต่ผลการศึกษาที่ได้ในส่วนใหญ่มักกลับไม่พบความสัมพันธ์ (75, 172-179) อย่างไรก็ตาม Maron และคณะกลับรายงานว่ามีการกระจายของจีโนไทป์ชนิด L/L ( $p=0.016$ ) และความถี่ของ L อัลลีล ( $p=0.007$ ) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยโรคแพนิค (180) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาอื่นๆ

โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) เป็นโรคซึ่งมีแนวโน้มว่าจะพบได้บ่อยขึ้นกว่าแต่ก่อน แต่สามารถรักษาให้หายได้ ลักษณะที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยจะมีอาการย้ำคิดหรือย้ำทำสิ่งใดสิ่งหนึ่งซ้ำๆ โดยไม่มีเหตุผล ซึ่งตัวผู้ป่วยเองก็รู้ว่าเป็นเรื่องไร้สาระแต่ไม่สามารถขจัดขึ้นได้ พร้อมกันนั้นผู้ป่วยจะรู้สึกไม่สบายใจ วิตกกังวล เครียดและมีอาการซึมเศร้าด้วย โดยอาการย้ำคิด (obsession) คือการที่มีความคิดหรือความรู้สึกที่เกิดขึ้นเองโดยไร้เหตุผล ซึ่งก่อให้เกิดความกังวลใจ ความไม่สบายใจอย่างมาก และอาการย้ำทำ (compulsion) คือการกระทำอย่างมีเป้าหมายชัดเจนซ้ำๆ เพื่อป้องกันหรือลดความไม่สบายใจจากอาการย้ำคิดข้างต้นและเป็นการกระทำที่ไร้เหตุผลด้วย สำหรับการศึกษาดังกล่าวความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ในโรคนี้ก็เช่นเดียวกันกับการศึกษาในโรคแพนิค ที่แม้ว่าจะมีการศึกษาอยู่มากมายแต่ผลการศึกษาที่ได้นั้นไม่เป็นไปในทางเดียวกันหรือสอดคล้องกัน ซึ่งมีทั้งการศึกษาที่พบความสัมพันธ์และไม่พบความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ทำให้ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด อีกทั้งผลการศึกษามากมายก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคด้วย (18, 88, 181-185) อย่างไรก็ตาม Billett และคณะ (186) รายงานว่าแม้จะไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกับคนปกติ แต่พบว่ามีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของจีโนไทป์ชนิด L/L ในกลุ่มผู้ป่วยโรคย้ำคิดย้ำทำ ซึ่งได้รับสนับสนุนโดยการศึกษาคู่มาของ McDougle และคณะ (187) ที่ตรวจสอบความสัมพันธ์ด้วยการทดสอบ Transmission Disequilibrium Test (TDT) แล้วพบว่า L อัลลีลมีความสัมพันธ์กับโรคย้ำคิดย้ำทำ ( $p < 0.03$ ) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Bengel และคณะ (188) ที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคย้ำคิดย้ำทำจะมีความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.023$ ) ด้วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ของ 5-HTTLPR กับลักษณะที่แสดงออกสำคัญต่างๆ ของโรคย้ำคิดย้ำทำ ซึ่งจำแนกตามหลักของ Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) ของ Cavallini และคณะ (92) พบว่ามีแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับปัจจัยที่ 5 (repetitive rituals) ของ YBOCS โดยที่ผู้ป่วยจะมีความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญมากกว่าจีโนไทป์ชนิดอื่น ต่อมาก็ได้มีการใช้หลักของ YBOCS ในการศึกษาของ Kim และคณะด้วย (74) ผลการศึกษานั้นไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการเกิดโรคย้ำคิดย้ำทำ แต่กลับพบว่าสัมพันธ์กับปัจจัยของ YBOCS แทน โดยผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ชนิด L/L จะมีระดับของ religious/somatic มากกว่าชนิด S/S ดังนั้นอาจสรุปได้ว่า 5-HTTLPR ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคแต่มีความสัมพันธ์กับอาการแสดงออกของโรคแทน อย่างไรก็ตามล่าสุดในปี 2006 กลับมีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์ของ S อัลลีลกับโรคเป็นครั้งแรก (89, 178) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้นั้นขัดแย้งกับการศึกษาที่ผ่านมา

โรคทางจิตเวชเนื่องจากภัยอันตราย (posttraumatic stress disorder, PTSD) เป็นโรควิตกกังวลที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยเผชิญกับเหตุการณ์รุนแรงต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับตัวผู้ป่วยเองหรือกับบุคคลใกล้ชิด เช่น ภาวะสงคราม อุทกภัย วินาศภัย ดึกถล่ม ถูกทำร้ายร่างกาย หรือข่มขืน ประสบอุบัติเหตุร้ายแรง เป็นต้น ลักษณะที่สำคัญของโรคนี้คือผู้ป่วยจะมีอาการหวาดกลัวอย่างรุนแรง รู้สึกสิ้นหวัง คิดและฝันซ้ำๆ เกี่ยวกับเหตุการณ์นั้นๆ มีปัญหาเกี่ยวกับการนอน อารมณ์หงุดหงิด แปรปรวน ตื่นเต้นตกใจง่าย สมาธิความจำแยลง บางรายอาจมีอาการประสาทหลอน ซึ่งอาการทั้งหมดจะเป็นติดต่อกันยาวนานระยะเวลาหนึ่ง และรุนแรงขึ้นจนทำให้เกิดปัญหาต่อผู้ป่วยในการใช้ชีวิตประจำวัน สำหรับการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคทางจิตเวชเนื่องจากภัยอันตรายนั้น แม้ว่ายังมีการศึกษาอยู่ค่อนข้างน้อยแต่ก็มีรายงานพบว่าในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชเนื่องจากภัยอันตรายจะมีความถี่ของจีโนไทป์ชนิด S/S สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.042$ ) เมื่อเทียบกับคนปกติด้วย (73)

#### 2.8.6 การศึกษา 5-HTTLPR กับการฆ่าตัวตาย (suicide)

ในปัจจุบันนี้มีแนวโน้มว่าภาวะการฆ่าตัวตายสามารถพบได้บ่อยขึ้นเรื่อยๆ และเกิดได้กับคนทุกเพศทุกวัย แต่ในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปีอาจพบน้อยมาก ซึ่งการกระทำของเด็กมักจะเป็นเพราะอารมณ์ชั่ววูบเป็นส่วนใหญ่ ไม่มีการเตรียมการล่วงหน้า และไม่ได้เป็นโรคจิตหรือโรคประสาท สำหรับในกลุ่มวัยรุ่นและหนุ่มสาว โรคจิตเภทและภาวะการติดยาเสพติดจะเป็นสาเหตุการฆ่าตัวตายที่สำคัญ และในวัยกลางคนขึ้นไปนั้นโรคทางจิตเวชที่เป็นสาเหตุสำคัญของการฆ่าตัวตายคือโรคซึมเศร้า ลักษณะของผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะฆ่าตัวตายสูงได้แก่ ผู้ป่วยเคยมีประวัติการฆ่าตัวตายมาก่อน อาจมีปัญหาเกี่ยวกับการงานหรืออาชีพ ปัญหาด้านสุขภาพ มีประวัติการฆ่าตัวตายของคนในครอบครัว มีโรคทางจิตเวชเช่นอาการซึมเศร้าอย่างรุนแรงหรือโรคจิต เป็นต้น (126) สำหรับการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับการฆ่าตัวตายนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 สรุปการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการฆ่าตัวตาย

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Du และคณะ (1999)	Depressed Suicide	-	พบว่าความถี่ของ L อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.048$ )
Bellivier และคณะ (2000)	Violent Attempted Suicide in affective disorder	Caucasian (French)	พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการกระจายของอัลลีลระหว่างผู้ป่วยและคนปกติ ( $p=0.023$ ) โดยความถี่ของ S อัลลีลจะสูงสุดใน Violent Attempted Suicide

การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
Gorwood และคณะ (2000)	Attempted Suicide in alcohol dependence	Caucasian (French)	พบว่า S อัลลีลจะสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะพฤติกรรมที่กระทำซ้ำๆ และรุนแรง
Bondy และคณะ (2000)	Completed Suicide	Caucasian (Southern Germany)	พบจีโนไทป์ชนิด S/S และ S/L สูงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย (p=0.0003)
Mann และคณะ (2000)	Suicide	White, Asian Hispanic African American	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Chong และคณะ (2000)	Suicide in schizophrenia	Chinese	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Geijer และคณะ (2000)	Attempted Suicide	Caucasian (European)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Russ และคณะ (2000)	Suicide	Caucasian, Hispanic African American Indian, Asian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR แต่เมื่อดูเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย กลับพบว่า L อัลลีลจะสัมพันธ์กับ Suicide
Faludi และคณะ (2000)	Depressed Suicide	-	พบว่าความถี่ของ L อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
Rujescu และคณะ (2001)	Attempted Suicide	Caucasian (German)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Zalsman และคณะ (2001)	Suicidal Behavior	Israeli	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Fitch และคณะ (2001)	Completed Suicide	Caucasian (French canadian)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Du และคณะ (2001)	Depressed and Completed Suicide	Hungarian	ความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L ในผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุมเกือบสองเท่า และพบว่าจีโนไทป์ชนิด S/L สัมพันธ์กับ Completed Suicide ด้วย
Courtet และคณะ (2001)	Violent Attempted Suicide	Caucasian (West European)	พบว่าความถี่ของจีโนไทป์ชนิด S/S และ S อัลลีล สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย (p=0.04 และ 0.02 ตามลำดับ)
Preuss และคณะ (2001)	Attempted Suicide in alcohol dependence	Caucasian (German)	พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความถี่ S อัลลีลระหว่างผู้ป่วย alcohol dependence ที่มีและไม่มี suicide



การศึกษา	ภาวะที่ศึกษา	เชื้อชาติ	ผลการศึกษา
			behavior (p=0.019) โดยพบความถี่ของ S อัลลีลมากกว่าในผู้ป่วยที่มี suicide behavior
Joiner และคณะ (2002)	Family history of Suicide	-	พบว่าการมีจีโนไทป์ชนิด S/S สัมพันธ์กับประวัติการฆ่าตัวตายของคนในครอบครัว
Baca-Garcia และคณะ (2002)	Attempted Suicide	Caucasian (Spanish)	พบจีโนไทป์ชนิด S/S และ S/L สูงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยเพศหญิง (p=0.02)
Campi-Azevedo และคณะ (2003)	Violent Attempted Suicide	Brazilian	พบจีโนไทป์ชนิด S/S และ S/L ในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่าชนิด L/L อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002)
Bayle และคณะ (2003)	Violent Attempted Suicide in schizophrenia	Caucasian (French)	พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความถี่จีโนไทป์ระหว่างผู้ป่วย violent กับ non-violent attempted suicide (p=0.013) และคนปกติ (p=0.026) และพบความถี่ S อัลลีลสูงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม violent attempted suicide (p=0.007) ด้วย
Pooley และคณะ (2003)	Deliberate self-harm	Caucasian (UK)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Courtet และคณะ (2003)	Non-violent Attempted Suicide	Caucasian (West European)	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR
Hranilovic และคณะ (2003)	Completed Suicide	Croatian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR แม้ว่าจะพบแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ L อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยก็ตาม
Pungercic และคณะ (2006)	Suicide	Slovenian	ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับจีโนไทป์หรืออัลลีลชนิดใดของ 5-HTTLPR แม้ว่าจะพบความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L กับ L อัลลีลสูงขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มผู้ป่วยก็ตาม
Gaysina และคณะ (2006)	Attempted Suicide	Russian	พบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR ชนิด L/L (p=0.013) และ L10 haplotype (p=0.04) เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิงเท่านั้น

จากรายงานการศึกษาในตารางที่ 2.6 จะเห็นว่าจนถึงปัจจุบันนี้ได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับ

พฤติกรรมการฆ่าตัวตายเกิดขึ้นอย่างมากมาย แต่ผลการศึกษาที่ได้นั้นก็กลับไม่สอดคล้องหรือเป็นไปในทางเดียวกัน ถึงแม้ว่าผลการศึกษาส่วนใหญ่จะรายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย (81, 101, 147, 189-196) แต่มีบางการศึกษาที่รายงานความสัมพันธ์ดังกล่าว อย่างไรก็ตามยังคงมีความแตกต่างของความสัมพันธ์อยู่ด้วย โดยขณะที่มี 4 การศึกษาพบความสัมพันธ์ของ 5-HTTLPR ชนิด L (20, 197-199) อีก 9 การศึกษากลับพบความสัมพันธ์ของ 5-HTTLPR ชนิด S (94, 100, 200-206) นอกจากนี้ในปี 2004 Lin และคณะ (207) ได้ทำการศึกษายืนยันความสัมพันธ์ต่างๆ ที่พบระหว่าง 5-HTTLPR กับพฤติกรรมการฆ่าตัวตายด้วยการทำ Meta-analysis จากการศึกษาที่ผ่านมา โดยได้รวบรวมผลการศึกษาของงานวิจัยต่างๆ แล้วนำมาจำแนกตามเกณฑ์ที่กำหนดเพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่างๆ รวมถึงเรื่องของการเชื่อชาติด้วย อย่างไรก็ตามผลการศึกษา Meta-analysis ที่รวบรวมเฉพาะผลการศึกษาจากเชื้อชาติ Caucasian ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลและจีโนไทป์ของ 5-HTTLPR กับพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย ( $p=0.294$  และ  $0.180$  ตามลำดับ) แต่หากทำการศึกษาโดยเปรียบเทียบระหว่าง suicide attempter กับ non-suicide attempter ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะทางจิตประสาทต่างๆ เช่น โรคอารมณ์แปรปรวน โรคจิตเภทหรือภาวะ alcohol dependence แล้วจะพบว่าความถี่ของ S อัลลีลสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่พยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempter) ( $p=0.004$ ) และยังสัมพันธ์กับการฆ่าตัวตายด้วยวิธีรุนแรง (violent suicide) ( $p=0.0001$ ) อีกด้วย ผลการศึกษาที่ขัดแย้งต่างๆ เหล่านี้ อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดของงานวิจัยบางประการที่นอกเหนือจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างและเชื้อชาติแล้ว อาจเกี่ยวข้องกับลักษณะการฆ่าตัวตายและระดับความรุนแรงในการฆ่าตัวตายของผู้ป่วยที่ในบางการศึกษาไม่ได้จำแนกไว้ด้วย นอกจากนี้การที่เคยมีรายงานการศึกษามากมายที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคหรือความผิดปกติทางจิตประสาทอื่นๆ เช่น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท เป็นต้น ทำให้คาดว่าความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับพฤติกรรมการฆ่าตัวตายที่พบนั้น เป็นไปได้ว่าอาจจะมาจากความสัมพันธ์กับลักษณะดังกล่าวนี้มากกว่าที่จะมาจากพฤติกรรมการฆ่าตัวตายโดยตรงได้

#### 2.8.7 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคสมองเสื่อม (Dementia)

ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้คือผู้ป่วยมีความบกพร่องใน การรับรู้ การเข้าใจ (cognitive function) รวมทั้งสูญเสียความจำด้วย สาเหตุเนื่องจากการถูกทำลายหรือเกิดโรคที่สมองบริเวณที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับเรื่องของความจำ (memory) ความเอาใจใส่ (attention) ภาษา (language) และการแก้ปัญหา (problem solving) เป็นต้น อาการต่างๆ ของโรคสมองเสื่อมนี้มีทั้งชนิดที่สามารถรักษาให้หายและไม่มีทางรักษาหายได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคสมอง

เสื่อมนั้นๆ อย่างไรก็ตามมีเพียงผู้ป่วยน้อยกว่า 10% ที่สามารถรักษาให้หายจากโรค ดังนั้นโรคสมองเสื่อมจะแบ่งได้ออกเป็นหลายชนิดขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรค โดยชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดคือมีสาเหตุมาจากโรคอัลไซเมอร์ (alzheimer's disease) ซึ่งเป็นโรคที่มีการถูกทำลายของเซลล์ประสาทจำนวนมาก (neuro-degenerative disease) รองลงมาคือชนิดที่มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) และชนิดที่พบได้น้อยคือโรคพาร์กินสัน (parkinson's disease) เป็นต้น อุบัติการณ์ของโรคนี้ส่วนใหญ่จะพบในกลุ่มผู้สูงอายุ โดยชนิดที่พบบ่อยคือโรคอัลไซเมอร์ และโรคหลอดเลือดสมอง พบได้น้อยในเด็กและวัยรุ่นซึ่งมักมีสาเหตุจากการที่ศีรษะได้รับบาดเจ็บ มีเนื้องอกในสมอง โรคเอดส์และโรคหลอดเลือดสมอง (126) ในการศึกษาความสัมพันธ์กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR นั้น มักพบว่ามีความสัมพันธ์กับ S อัลลีล (19, 208-210) โดยอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ late-onset Alzheimer's (AD) disease และมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยในโรคพาร์กินสัน (19) แม้จะมีบางการศึกษาไม่สามารถพบความสัมพันธ์ดังกล่าว (211, 212) อาจเนื่องจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างและความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติ รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยของแต่ละการศึกษาด้วย เช่น การศึกษาของ Hu และคณะ (208) ที่คัดเลือกผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เฉพาะที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น

## 2.8.8 การศึกษา 5-HTTLPR กับความผิดปกติของการรับประทานอาหาร (eating disorders)

ความผิดปกติของการรับประทานอาหาร (eating disorders) นั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ โรคอะนอเรเซีย (anorexia nervosa) กับโรคบูลิเมีย (bulimia nervosa) (126)

โรคอะนอเรเซีย (anorexia nervosa) ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้คือผู้ป่วยปฏิเสธที่จะรับประทานอาหารเพื่อควบน้ำหนักปกติไว้ โดยที่ผู้ป่วยจะมีทัศนคติที่ผิดปกติเกี่ยวกับเรื่องของรูปร่างและน้ำหนักตัว โรคนี้จะแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ restricting type หมายถึงผู้ป่วยจะลดน้ำหนักด้วยวิธีการลดปริมาณอาหาร หรือออกกำลังกายอย่างหนัก กับ binge-eating/purging type หมายถึงผู้ป่วยจะมีการรับประทานอาหารมากผิดปกติเป็นช่วงๆ แล้วจะทำให้อาเจียนหรือใช้ยาระบายหรือยาขับปัสสาวะหรือทั้งสองอย่างเพื่อทำให้น้ำหนักลด โดยผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมดังกล่าวอย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง

โรคบูลิเมีย (bulimia nervosa) ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้คือผู้ป่วยจะรับประทานอาหารมากผิดปกติเป็นช่วงๆ แล้วใช้วิธีที่ไม่เหมาะสมเพื่อไม่ให้น้ำหนักตัวเพิ่ม เช่น ทำให้อาเจียน

ใช้ยาระบายหรือยาขับปัสสาวะ อดอาหาร หรือออกกำลังกายอย่างหนัก โดยที่ผู้ป่วยจะมีทัศนคติที่ผิดปกติเกี่ยวกับเรื่องรูปร่างและน้ำหนักตัวคล้ายกับผู้ป่วยโรคอะนอเรกเซีย คือกลัวน้ำหนักตัวเพิ่ม มีความปรารถนาที่จะลดน้ำหนัก และมีความไต่พ้อใจอย่างมากถ้าน้ำหนักตัวเพิ่ม โรคนี้จะแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ purging type หมายถึงผู้ป่วยใช้วิธีทำให้อาเจียน ใช้ยาระบายหรือยาขับปัสสาวะ กับ nonpurging type หมายถึงผู้ป่วยใช้วิธีอดอาหาร หรือออกกำลังกายอย่างหนักแทน นอกจากนี้ทั้งโรคอะนอเรกเซียและโรคบูลิเมียมักจะพบว่ามีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย

สำหรับการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับความผิดปกติของการรับประทานอาหาร เช่น โรคอะนอเรกเซีย กับ โรคบูลิเมีย นั้น ส่วนใหญ่แล้วผลการศึกษาที่ได้ไม่พบความสัมพันธ์กับโรค (213-217) แต่มีบางการศึกษา รายงานถึงความสัมพันธ์กับ S อัลลีล โดย Fumeron และคณะ (218) พบความถี่ของจีโนไทป์ชนิด S/S สูงในผู้ป่วยโรคอะนอเรกเซียอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) และ Di Bella และคณะ (219) รายงานว่าพบความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคอะนอเรกเซียและโรคบูลิเมียด้วย อย่างไรก็ตามผลของทั้งสองการศึกษานี้อาจเป็นผลบวกปลอมได้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ใช้มีขนาดค่อนข้างเล็ก ทำให้ในปีล่าสุดได้มีการศึกษาถึงลักษณะอาการของทั้งสองโรค และพบว่า 5-HTTLPR นั้นมีความสัมพันธ์กับอาการจำเพาะทางคลินิก พฤติกรรมและทัศนคติของโรคที่มีความผิดปกติของการรับประทานอาหารโดยเฉพาะชนิด S อัลลีล (220) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าพบความถี่ของจีโนไทป์ชนิด L/L และ L อัลลีลสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย binge eating disorder ด้วย (221) จะเห็นได้ว่าการศึกษา 5-HTTLPR กับโรคในกลุ่มนี้ไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ได้แน่ชัด เนื่องจากยังมีการศึกษาอยู่ค่อนข้างน้อย

### 2.8.9 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactive disorder)

โรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactive disorder, ADHD) จัดเป็นโรคทางจิตเวชเด็ก เป็นภาวะที่เด็กมีสมาธิความสนใจในสิ่งต่างๆ สั้นและมีภาวะไม่อยู่นิ่ง ถูกดึงให้เบี่ยงเบนได้ง่าย หรือซนมากกว่าเด็กทั่วไปตามอายุ มักจะเห็นอาการก่อนอายุ 7 ปี ซึ่งแต่เดิมเข้าใจว่าเป็นความผิดปกติของสมองที่เรียกว่า minimal brain damage เด็กที่เป็นโรคนี้จะมีผลกระทบต่อการเรียนรู้ การทำกิจกรรมและสังคม โดยเด็กจะมีอาการต่างๆ ได้แก่ อาการสมาธิสั้น (inattention) เช่น ไม่ใส่ใจในรายละเอียดเวลาทำงานหรือเรียน หรือการทำกิจกรรมต่างๆ มักทำผิดพลาดๆ ไม่ค่อยระวัง เดินเล่น ขี้ลืม ทำของหายบ่อย วอกแวกตามสิ่งเร้าภายนอกง่าย อาการซนไม่อยู่นิ่ง (hyperactivity) เช่น นั่งนิ่งๆ ไม่ได้ ต้องลุกเดินหรือขยับตัวไปมา เล่นเสียงดัง เล่นผาดโผน หรือทำกิจกรรมเสี่ยงอันตราย พูดคุยตลอด พูดไม่หยุด และอาการหุนหันพลันแล่น (impulsivity) เช่น

ว่าความ ใจร้อน ตอบสนองต่อสิ่งเร้าโดยไม่ได้คิด ขาดความระมัดระวัง รอคอยไม่ได้ พุดแทรกในเวลา ที่ผู้อื่นพูดคุยกัน เป็นต้น (103) สาเหตุของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้กล่าวถึงทั้งสาเหตุทาง พันธุกรรมและความบกพร่องของระบบสารสื่อประสาท เช่น ซีโรโทนิน ซึ่งจากผลการศึกษาที่ผ่านมา นั้น อาจจะสามารถบ่งชี้ได้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคสมาธิสั้นนี้ เริ่มจากการศึกษาที่มีการพบความสัมพันธ์ระหว่าง L อัลลีลกับโรค hyperkinetic (222) และพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ L อัลลีลในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น (223) สอดคล้องกับที่พบการลดลงของจีโนไทป์ชนิด S/S ในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มควบคุม (224) ด้วย นอกจากนี้ Beithman และคณะ (129) ยังได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ในเด็กพฤติกรรม ก้าวร้าวที่เป็นและไม่เป็นโรคสมาธิสั้น แล้วพบว่าผลการทดลองที่ได้สนับสนุนความสัมพันธ์ ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรคสมาธิสั้น โดยที่เด็กพฤติกรรมก้าวร้าวที่เป็นโรคสมาธิสั้นจะมี จีโนไทป์ชนิด L/L หรือ S/L สูงกว่าเด็กที่ไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.04$ ) รวมถึงการศึกษา ของ Davidge และคณะ (130) ที่สนับสนุนความสัมพันธ์ดังกล่าวด้วย ( $p=0.025$ ) อย่างไรก็ตาม ควรจะมีการศึกษาต่อไปโดยเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากยังมีการศึกษาอยู่ ค่อนข้างน้อย แม้ว่าผลการศึกษาที่ได้จะสอดคล้องไปในทางเดียวกันก็ตาม

#### 2.8.10 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคออทิสซึม (autism, autistic disorder)

โรคออทิสซึม (autism, autistic disorder) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการพัฒนาการ ของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งก็คือมีความผิดปกติในด้านพัฒนาการอย่างรอบด้าน จะแสดง อาการอย่างชัดเจนในวัยเด็ก ก่อให้เกิดพัฒนาการทางด้านความสัมพันธ์ทางสังคมและการสื่อสาร ที่ไม่เป็นไปตามปกติ ส่งผลให้มีพฤติกรรมความสนใจ และกิจกรรมที่ผิดปกติได้ ดังนั้นเด็กออทิสติก จึงเป็นเด็กที่มีความผิดปกติทางพัฒนาการด้านสังคม ภาษา และการสื่อความหมาย พฤติกรรม อารมณ์ และจินตนาการ ซึ่งมีสาเหตุเนื่องมาจากการทำงานในหน้าที่บางส่วนของสมองผิดปกติไป และความผิดปกตินี้จะพบได้ก่อนวัย 30 เดือน สำหรับสาเหตุของโรคนี้ยังไม่มีผู้ใดสามารถสรุปได้ ว่า อะไรคือสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้เด็กเป็นออทิสติก แม้ว่าจากการวิจัยใหม่ๆ จะพบว่ามีความ ผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่ของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีปัจจัยเกี่ยวข้องกับเรื่องไวรัส กรรมพันธุ์ และการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในร่างกายด้วยก็ตาม สำหรับการศึกษาความสัมพันธ์ ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคออทิสซึมที่ผ่านมา ในอดีตนั้น ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาแบบ Family-based ด้วยวิธี Transmission Disequilibrium Test (TDT) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้นอกจากจะไม่สอดคล้องกันแล้วยังมีความขัดแย้งกันอีกด้วย เริ่ม จากการศึกษารายแรกของ Cook และคณะ (225) ที่รายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของ transmission ของ S

อัลลีล ( $p=0.03$ ) แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ในการศึกษาต่อมา (226-228) อีกทั้งยังมีบางการศึกษาที่รายงานความสัมพันธ์ตรงกันข้ามนั่นคือพบการเพิ่มขึ้นของ transmission ของ L อัลลีลด้วย (229, 230) อย่างไรก็ตามมีรายงานเพิ่มเติมว่า transmission ของอัลลีลใน 5-HTTLPR เหล่านี้สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการของโรค (231) และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาที่สนับสนุนการศึกษาแรกๆของ Cook และคณะที่พบ transmission ของ S อัลลีลเกิดขึ้นตามมาด้วย (232-234) แม้ว่าจะมีบางการศึกษารายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ใดๆ ก็ตาม (235-240) แต่ล่าสุด Guhathakurta และคณะ (237) ก็ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษาความสัมพันธ์ของ 5-HTTLPR กับโรคออทิสซึมที่ผ่านมาและพบว่า transmission ของ S อัลลีล อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.006$ ) และยังคงสัมพันธ์กับอาการที่จำเพาะในเด็กออทิสติกด้วย (241)

### 2.8.11 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine)

อาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine) นั้นจัดเป็นความผิดปกติในกลุ่มโรคทางกายที่มีสาเหตุมาจากจิตใจ (psychosomatic disorders) ซึ่งภาวะทางจิตใจสามารถทำให้เกิดโรคทางกายได้หลายชนิด โดยมักผ่านการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติและฮอร์โมน อาการปวดศีรษะถือเป็นอาการที่พบบ่อยมากที่สุดอาการหนึ่ง เนื่องจากมีสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการนี้ได้มากมายแต่การตรวจร่างกายแล้วพบสาเหตุนั้นก็กลับพบได้ไม่บ่อย ทำให้เกิดความไม่สบายใจทั้งกับแพทย์และตัวผู้ป่วยเอง เชื่อกันว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของโรคนี้เกิดจากอารมณ์และความเครียด เช่น ภาวะซึมเศร้าจะมากกระตุ้นให้เกิดอาการต่างๆ ขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าอาการปวดศีรษะชนิดไมเกรนมักมีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้องถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยด้วย (103) อาการปวดศีรษะไมเกรนมีหลายชนิดแต่ชนิดที่พบบ่อยคือชนิดที่ไม่มี aura มีการพบหลักฐานที่แสดงว่าซีโรโทนินอาจมีบทบาทสำคัญในโรคนี้ได้ โดยพบว่าในผู้ป่วยไมเกรนจะมีระดับของซีโรโทนินในพลาสมาต่ำลง และมีเมตาบอลิซึมของซีโรโทนินสูงขึ้น (242) แต่ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับอาการปวดศีรษะไมเกรนในช่วงแรกๆ ได้ผลค่อนข้างไม่คงที่ โดยที่การศึกษาหนึ่งไม่พบความสัมพันธ์กับอัลลีลชนิดใด (243) และก็ไม่พบความสัมพันธ์ในการศึกษาต่อมาเช่นกันแม้ว่าความถี่ของ attacks จะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี S อัลลีล (244) อีกการศึกษากลับพบความสัมพันธ์ของ S อัลลีล ( $p=0.049$ ) ในผู้ป่วยไมเกรนเพศหญิง (245) อาจเพราะขนาดของกลุ่มตัวอย่างและชนิดของไมเกรนที่ศึกษาด้วย สังเกตว่าการศึกษาที่กล่าวมานั้น ไม่ได้มีการแยกชนิดของไมเกรนออกเป็นชนิดที่มีและไม่มี aura เนื่องจากความชุกของโรคไมเกรนชนิดที่มี aura จะต่ำกว่าชนิดไม่มี aura โดยจากการศึกษาของ Marziniak และคณะ (86) ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่ทำการแยกชนิดของไมเกรนนั้นพบว่าความถี่ของ

S อัลลีลจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยชนิดที่มี aura เท่านั้น ( $p < 0.001$ ) จะเห็นว่าเป็นชนิดของไมเกรนที่พบได้น้อย ด้วยสาเหตุนี้อาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR ในการศึกษา ก่อนหน้านี้ได้ ข้อสันนิษฐานดังกล่าวได้ถูกสนับสนุนจากการศึกษาต่อมา (246) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดเนื่องจากยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งอยู่ด้วย (170)

#### 2.8.12 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome)

โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome, IBS) เป็นโรคเรื้อรังที่มีลักษณะของความผิดปกติในการทำหน้าที่ของลำไส้ จะมีอาการเจ็บปวดบริเวณช่องท้อง โดยที่ไม่มีอาการทางกายของอวัยวะอื่นร่วมด้วย (functional gastrointestinal disorder, FGID) ผู้ป่วย IBS มักมีอาการท้องผูกสลับกับท้องเสีย ปวดท้อง มีลมในทางเดินอาหารมากอย่างเรื้อรังโดยไม่สัมพันธ์กับชนิดของมื้ออาหาร การติดเชื้อหรือการใช้ยา มีรายงานว่าพบอุบัติการณ์ของโรคนี้ประมาณ 20% ของประชากรในประเทศที่พัฒนาแล้ว (247) และมีความชุกของโรคประมาณ 3-15% ของประชากรทั่วไปในประเทศแถบตะวันตก (248) มักพบได้บ่อยในเพศหญิง อย่างไรก็ตามสาเหตุของโรคนี้ยังคงไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มาเกี่ยวข้องทั้งทางด้านสิ่งแวดล้อมและทาง ด้านพันธุกรรม อีกทั้งภาวะทางจิตใจก็สามารถทำให้เกิดโรคทางกายได้เช่นกัน โดยมักผ่านการทำงาน ของระบบประสาทอัตโนมัติและฮอร์โมน พบว่าลำไส้ใหญ่ของคนที่เป็นโรคนี้จะมีความไวกว่าปกติ ต่อสารต่างๆ และความเครียด ทำให้โรคลำไส้แปรปรวน IBS นี้ถูกจัดเป็นโรคในกลุ่มโรคทางกายที่มีสาเหตุมาจากจิตใจ (psychosomatic disorders) เช่นเดียวกับโรคปวดศีรษะไมเกรน(103) และสามารถแบ่งย่อยออกได้ 3 ชนิดตามลักษณะของอาการ ได้แก่ โรค IBS ชนิดที่มีอาการท้องเสีย เป็นลักษณะเด่น (diarrhea-predominant, D-IBS) โรค IBS ชนิดที่มีอาการท้องผูกเป็นลักษณะเด่น (constipation-predominant, C-IBS) และโรค IBS ชนิดท้องเสียสลับกับท้องผูก (alternating diarrhea and constipation, A-IBS) จากการศึกษาที่ผ่านมา มีหลักฐานมากมายที่สนับสนุนว่า ซีโรโทนินอาจมีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสรีรวิทยาของโรค IBS ได้ เช่นในปี 2001 พบว่าหนูที่ถูก knockout การแสดงออกของยีนที่สร้าง SERT จะมีอาการท้องเสีย สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวของลำไส้ที่มากและรวดเร็วขึ้น ส่งผลให้มีการขับน้ำออกมาในอุจจาระมากขึ้น(249) ต่อมาในปี 2003 Houghton และคณะพบความแตกต่างของระดับซีโรโทนินในผู้ป่วยกับคนปกติ โดยความเข้มข้นของซีโรโทนินในพลาสมาจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วย D-IBS เพศหญิงภายหลังจากการรับประทานมื้ออาหาร (250) สอดคล้องกับผลการศึกษาเบื้องต้นในปี 1998 (251) ในปีเดียวกันนี้ ยังพบว่าความรุนแรงของอาการในผู้ป่วย D-IBS สัมพันธ์กับการลดลงของความสามารถในการดูดกลับของ SERT (252) นอกจากนี้ยังพบการลดลงของระดับซีโรโทนินใน mucosal, mRNA ของ

SERT และ SERT immunoreactivity อย่างมีนัยสำคัญในโรค D-IBS และ C-IBS ด้วย แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ enterochromaffin (253) การศึกษาล่าสุดยังพบอีกว่าหนูที่ถูกยับยั้งการทำงานของ SERT ด้วยยา paroxetine นั้นจะมีการขับอุจจาระลดลง และการเคลื่อนไหวในทางเดินอาหารส่วนบนจะช้าลงด้วย (254) จากหลักฐานต่างๆเหล่านี้ทำให้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรค IBS เริ่มจากการศึกษาแรกในชาวตุรกีพบว่าจีโนไทป์ชนิด S/L จะสัมพันธ์กับโรค D-IBS และจีโนไทป์ชนิด S/S จะสัมพันธ์กับโรค C-IBS (77) ขณะที่การศึกษาในเชื้อชาติอเมริกันกลับพบว่า จีโนไทป์ชนิด S/S จะสัมพันธ์กับโรค D-IBS แทน (255) เช่นเดียวกันกับผลการศึกษาล่าสุดในชาวเกาหลี (76) แม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ของบางการศึกษาในผู้ป่วยเชื้อชาติเดียวกันก็ตาม (72, 256) ยิ่งกว่านั้นยังมีบางการศึกษาที่รายงานว่าจีโนไทป์ชนิด L/L มีความสัมพันธ์กับโรค C-IBS ในผู้ป่วยชาวจีนด้วย (71, 257) จากการศึกษาที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าแม้จะมีรายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับโรค IBS ก็ตาม แต่ก็ยังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ อาจเนื่องจากข้อจำกัดของงานวิจัย ที่นอกเหนือจากเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่างแล้ว ความแตกต่างในการกระจายของจีโนไทป์และอัลลีลของแต่ละเชื้อชาติ ดูเหมือนว่าจะมีความสำคัญอย่างยิ่ง รวมถึงความชุกของโรคที่แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศด้วย (258)

### 2.8.13 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) คือกลุ่มโรคหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเจ็บหน้าอกเนื่องจากหัวใจขาดเลือด (angina pectoris) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) มีการตั้งสมมติฐานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR น่าจะมีความสัมพันธ์กับโรคนี้ เนื่องจากซีโรโทนินมีบทบาทสำคัญในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ช่วยกระตุ้นการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดในกระบวนการแข็งตัวของเลือด การหดตัวของหลอดเลือด และ hyperplasia ของ pulmonary artery smooth muscle cell (PA-SMCs) (259-261) เป็นต้น โดยเฉพาะบทบาทในเรื่อง hyperplasia นี้สามารถนำไปสู่การเกิด pulmonary hypertension (PH) ในผู้ป่วย advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ที่มีภาวะ hypoxia ได้ (262) ซึ่งพบว่าภาวะ pulmonary hypertension ของผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ชนิด L/L จะรุนแรงกว่าในจีโนไทป์ชนิด S/L และ S/S สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า L อัลลีลสัมพันธ์กับการเกิด hyperplasia ของ PA-SMCs ด้วย (261) นอกจากนี้บทบาทของซีโรโทนินในเกล็ดเลือดอาจนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือด และบอกเป็นนัยๆ ถึงการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ (263) ดังผล



การศึกษาที่พบว่าจีโนไทป์ชนิด L/L สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (264, 265) โรคหัวใจและหลอดเลือดสามารถจัดอยู่ในกลุ่มโรคทางกายที่มีสาเหตุมาจากจิตใจ (psychosomatic disorders) ได้เช่นเดียวกับโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (103) เนื่องจากมีการศึกษาถึงการตอบสนองของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular responses) ต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะทางจิตใจกับความสัมพันธ์กับ 5-HTTLPR พบว่าจีโนไทป์ชนิด L/L และ S/L จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต และการตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจต่อภาวะเครียดด้วย (266) ตรงข้ามกับการศึกษาของ McCaffery และคณะที่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในจีโนไทป์ชนิด S/S แทน (267) อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของการตอบสนองของระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้ อาจจะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือโรคเส้นเลือดในสมองตีบได้

#### 2.8.14 การศึกษา 5-HTTLPR กับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันมีความบกพร่อง ทำให้เซลล์ผิวหนังกำพร้าแบ่งตัวเร็ว (hyperproliferative keratinocytes) จนส่งผลให้ผิวหนังตัวขึ้นและเป็นขุย เชื่อกันว่าโรคนี้เกิดจากมีสาเหตุหลายปัจจัยประกอบกัน ซึ่งไม่ได้เกิดจากเชื้อโรค สารเคมี สภาวะทางฟิสิกส์ที่เป็นพิษต่อผิวหนังโดยตรงเพียงอย่างเดียวหรือสาเหตุใดสาเหตุหนึ่งเพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่เป็นผลจากพันธุกรรมหรือยีนที่ผิดปกติหลายชนิดร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกที่ร่างกายที่ไม่เหมาะสมต่างๆ มากกระตุ้นให้โรคปรากฏขึ้น สำหรับกลไกการเกิดหรือการดำเนินของโรคนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างกลไกของโรคกับระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้แนวทางการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในยุคปัจจุบันจะมุ่งเน้นไปในการรักษาแบบเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory therapy) และมีการศึกษาถึงสารชีวโมเลกุลในระบบระบบภูมิคุ้มกัน ที่มีบทบาทต่อพยาธิสภาพของโรคนี้ ได้แก่ ซีโรโทนิน ซึ่งซีโรโทนินไม่ได้มีบทบาทต่อระบบประสาทเท่านั้น แต่ยังเป็นสารชีวโมเลกุลที่มีบทบาทสำคัญ ในการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาทและระบบภูมิคุ้มกัน (neuroimmune interaction) ด้วย ความเกี่ยวข้องของซีโรโทนินต่อพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงินนั้นถูกสนับสนุนมากขึ้นเมื่อมีการรายงานว่า ยาต้านโรคซึมเศร้าประเภทที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการส่งกลับของซีโรโทนิน (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) ให้ผลดีต่อการรักษาโรคสะเก็ดเงิน (268) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับโรคสะเก็ดเงิน แม้ว่าจะมีการศึกษาที่สนับสนุนบทบาทของซีโรโทนินในการเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ก็ตาม (269)

## 2.9 ชนิดและกลไกของยาที่ใช้รักษาโรคที่มีความผิดปกติของ Serotonergic Pathway

ในด้านการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินนั้น เป้าหมายของยาจะอยู่ที่ขั้นตอนการสร้าง การเก็บสะสม การนำกลับ และการสลายซีโรโทนิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับตัวดูดกลับซีโรโทนิน (SERT) ที่มักเป็นเป้าหมายสำคัญของยาส่วนใหญ่ในการรักษาโรคในกลุ่มนี้ เนื่องจาก SERT เป็นตัวกำหนดระยะเวลาของการที่สัญญาณซีโรโทนินจะคงอยู่ในช่องว่างไซแนปส์ และมีผลทำให้ปริมาณหรือความเข้มข้นของซีโรโทนินที่อยู่ในช่องว่างไซแนปส์นั้นเปลี่ยนแปลงไป แนวทางการรักษาจึงจำเป็นต้องใช้ยาหรือสารที่มีฤทธิ์ไปทำหน้าที่ปรับสมดุลของสารสื่อประสาทซีโรโทนินเหล่านี้ให้กลับมาอยู่ในภาวะปกติ ซึ่งมีอยู่ด้วยกันหลายกลไกที่จะไปปรับสมดุลดังแสดงในภาพที่ 2.11 ในกรณีที่ปริมาณซีโรโทนินในช่องว่างไซแนปส์นั้นมีมากเกินไป กลไกที่จะไปลดปริมาณซีโรโทนินลง ได้แก่

- ยับยั้งการเปลี่ยนจากทริปโตเฟน (tryptophan) เป็น 5-hydroxytryptophan (5-HTP) เช่น PCPA (parachlorophenylalanine) มีฤทธิ์สามารถที่จะยับยั้งเอนไซม์ tryptophan hydroxylase
- ยับยั้งการเปลี่ยนจาก 5-HTP เป็นสารซีโรโทนิน เช่น NSD1015 มีฤทธิ์สามารถที่จะยับยั้งเอนไซม์ aromatic amino acid decarboxylase (AADC)

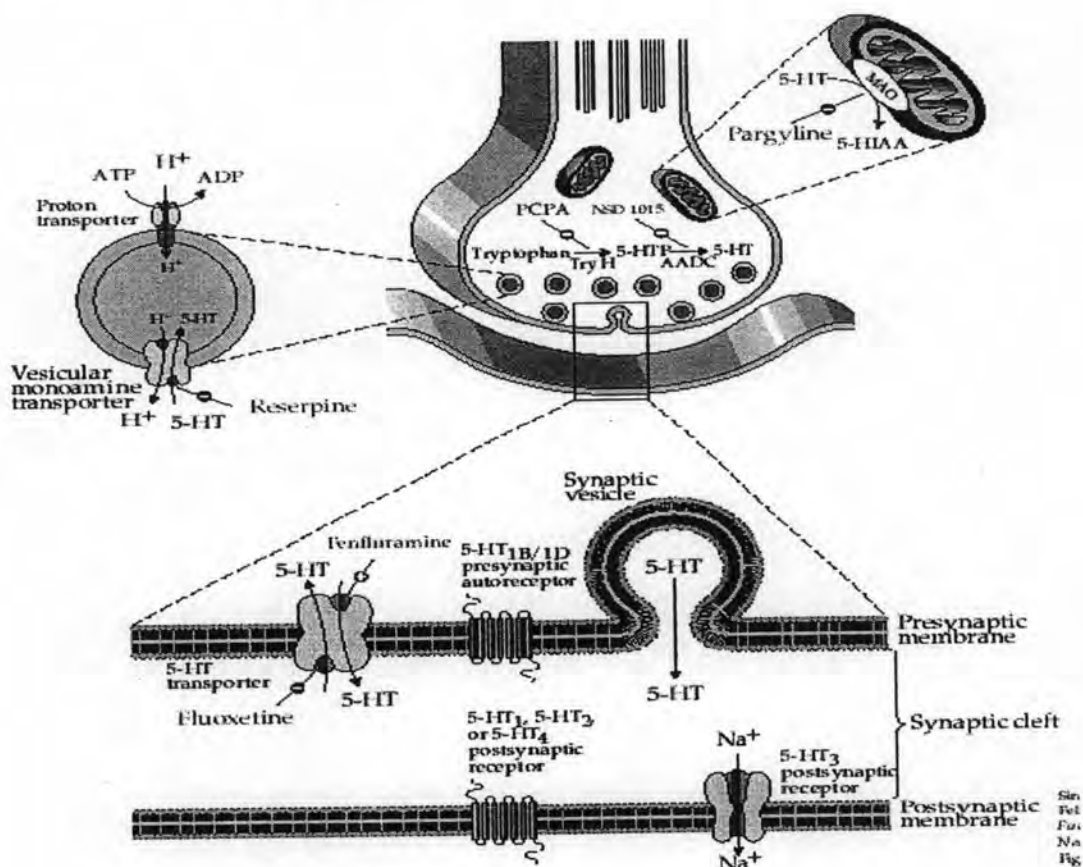
แต่หากปริมาณซีโรโทนินในช่องว่างไซแนปส์นั้นมีน้อยเกินไป ก็จำเป็นต้องอาศัยกลไกในการเพิ่มปริมาณ ซึ่งก็มีอยู่หลายวิธีด้วยกัน ได้แก่

- ยับยั้งการสลายตัวของซีโรโทนินไปเป็นเมทาบอลไลท์ (5-HIAA) เช่น MAOIs (monoamine oxidase inhibitors) ซึ่งสามารถยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase ที่ใช้ในปฏิกิริยาการสลายของ serotonin ได้
- ยับยั้งการนำซีโรโทนินเข้าสู่ถุง (vesicle) โดยยับยั้งการทำงานของตัวขนส่งบนผิวของถุง (VAT) เช่น Reserpine , Tetrabenazine
- ยับยั้งการการทำหน้าที่นำกลับซีโรโทนินของ SERT เช่น MDMA (3,4-methylenedioxy methamphetamine) or ecstasy, cocaine, TCAs (tricyclic antidepressants), SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) หรือ SRIs

SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) หรือ SRIs เป็นยากลุ่มที่ใช้ในการรักษาที่ดีที่สุด ตัวอย่างเช่น fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram และ escitalopram เป็นต้น โดยจะทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งจำเพาะ (selective inhibitors) ของ SERT บริเวณปลายประสาทของเซลล์ประสาท (presynaptic neurons) และเซลล์อื่นๆ ที่มีการแสดงออก

ของ SERT ส่วน TCAs (tricyclic antidepressants) นั้นเป็นตัวยับยั้งที่จำเพาะน้อยกว่า SSRIs (less-selective reuptake inhibitors) ตัวอย่างเช่น clomipramine, desipramine โดยที่ clomipramine จะมีประสิทธิภาพมากกว่า desipramine และ TCAs ตัวอื่นๆ

นอกจากจะอาศัยกลไกเหล่านี้ในการเพิ่มปริมาณของซีโรโทนินแล้ว ยังสามารถเพิ่มปริมาณได้โดยการรับประทานอาหารที่มีปริมาณทริปโตเฟนหรือ 5-HTP อยู่สูงได้ เช่น ข้าวเหนียว เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะไปเป็นตัวตั้งต้นในปฏิกิริยาการสังเคราะห์ซีโรโทนินต่อไป แต่ในการบริโภคอาหารที่มีซีโรโทนินอยู่เข้าไปโดยตรงนั้น กลับไม่สามารถไปเพิ่มปริมาณซีโรโทนินในสมองได้ เนื่องจากซีโรโทนินมีส่วนประกอบที่เป็น hydroxyl group ทำให้มันมีคุณสมบัติเป็น hydrophilic substance จึงไม่สามารถที่จะผ่าน blood-brain barrier ที่มีคุณสมบัติเป็น lipophilic เข้าไปสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ โดยหน้าที่ของ blood-brain barrier นั้นจะคอยป้องกันไม่ให้ระดับของซีโรโทนินในกระแสเลือดไปเปลี่ยนแปลงระดับซีโรโทนินในสมอง



รูปที่ 2.11 แสดงกลไกต่างๆ ของยาในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนิน (<http://www.chemistry.emory.edu/justice/chem190j/Serotonin2.htm>)

## 2.10 บทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ชนิด 5-HTTLPR กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา SSRIs

เนื่องจากตัวดูกลับซีโรโทนิน (SERT) นั้นมักเป็นเป้าหมายสำคัญของยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในการรักษาโรคกลุ่มนี้ แต่ยีนที่สร้าง SERT กลับพบที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมอย่างมาก ซึ่งอาจส่งผลทำให้ผลการรักษาที่ได้แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลรวมถึงเชื้อชาติด้วย ทำให้เริ่มมีความสนใจที่จะศึกษาถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ต่างๆ โดยเฉพาะความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR กับการตอบสนองต่อการรักษา เพื่อสามารถนำไปใช้เป็น pharmacogenetic marker สำหรับการทำนายผลการตอบสนองของยาต่างๆ ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง SSRIs ซึ่งมีการใช้กันแพร่หลายที่สุด ดังแสดงตัวอย่างการศึกษาในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง 5-HTTLPR กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา SSRIs ในโรคซึมเศร้า (major depression)

การศึกษา	เชื้อชาติ	ชนิดของยา SSRIs	ผลการศึกษา
Smeraldi และคณะ(1998)	Italian	Fluvoxamine (6 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.017)
Zanardi และคณะ(2000)	Italian	Paroxetine (4 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p<0.001)
Pollock และคณะ(2000)	US	Paroxetine (12 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.028)
Kim และคณะ(2000)	Korean	Paroxetine และ Fluvoxamine (6 weeks)	พบว่า S อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.007)
Zanardi และคณะ(2001)	Italian	Fluvoxamine (6 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.029)
Rausch และคณะ(2002)	US	Fluoxetine (18 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p<0.005)
Yoshida และคณะ (2002)	Japanese	Fluvoxamine (6 weeks)	พบว่าจีโนไทป์ชนิด S/S ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.010)
Yu และคณะ(2002)	Taiwanese	Fluoxetine (4 weeks)	พบว่าจีโนไทป์ชนิด L/L ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า (p=0.013)
Arias และคณะ (2003)	Spanish	Citalopram (>12 weeks)	พบว่า L อัลลีลให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า และการมีจีโนไทป์ชนิด S/S จะสัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่ด้วย (p=0.013)

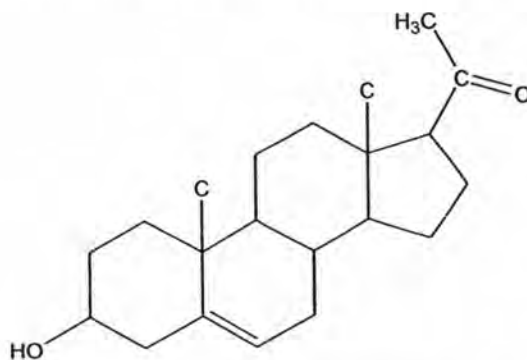
จากการศึกษาในตารางที่ 2.7 เริ่มจากในปี 1998 Smeraldi และคณะ (270) ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา fluvoxamine กับความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR พบว่าผู้ป่วยที่มี L อัลลีล จะให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluvoxamine ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี S อัลลีล ต่อมาในปี 2000 และ 2001 Zanardi และคณะ (271, 272) ได้ศึกษาผลการตอบสนองต่อยา paroxetine กับ fluvoxamine ตามลำดับ ซึ่งพบว่า L อัลลีลจะสัมพันธ์ต่อผลการตอบสนองของยาที่ดีและเร็วกว่า S อัลลีล หรือแม้แต่ในการศึกษาของ Pollock และคณะ (273) ที่ใช้ยา paroxetine ก็ให้ผลการรักษาเป็นเช่นเดียวกัน รวมถึงในอีกหลายๆ การศึกษาด้วย ได้แก่ การศึกษาของ Rausch และคณะ (274) และ Yu และคณะ (275) ในปี 2002 ที่ศึกษาในยา fluvoxamine ก็พบว่า L อัลลีลนั้นมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย SSRIs ดีกว่า S อัลลีล ทั้งในผู้ป่วยเชื้อชาติตะวันตกและได้หวั่น นอกจากนี้ Arias และคณะ (276) ยังพบอีกว่าการมีจีโนไทป์ชนิด S/S จะสัมพันธ์กับผลการรักษาที่แย่งด้วย จะเห็นได้ว่าการศึกษาในเชื้อชาติตะวันตกที่ผ่านมาแสดงว่าการมี L อัลลีลให้ผลการตอบสนองต่อยาได้ดีกว่า ซึ่งตรงข้ามกับในเชื้อชาติเอเชียเช่นญี่ปุ่น (277) และเกาหลี (278) ที่พบว่า S อัลลีลจะให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา paroxetine และ fluvoxamine ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี L อัลลีล ดังนั้นนอกจากความหลากหลายของยีนแล้ว ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติก็มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาด้วย โดยสามารถสรุปได้ว่าอัลลีลที่ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีในเชื้อชาติตะวันตกนั้นจะเป็น L อัลลีล ซึ่งตรงกันข้ามกับในเชื้อชาติเอเชียที่เป็น S อัลลีล

นอกจากการใช้ยาในกลุ่ม SSRIs จะช่วยในการรักษาและลดอาการต่างๆ ของโรคแล้ว ยังสามารถช่วยลดความเสี่ยงในพฤติกรรมฆ่าตัวตายได้ด้วย โดยเมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาของ Barak และคณะ (279) พบว่าการรักษาด้วยยาในกลุ่ม SSRIs สามารถลดความเสี่ยงในพฤติกรรมฆ่าตัวตายได้ อย่างไรก็ตามในการใช้ยาก็ยังมีผลข้างเคียงตามมาด้วยเช่นกัน เช่น อาการนอนไม่หลับ (insomnia) กระวนกระวายใจ (agitation) และไฮโปแมนเนีย (hypomania) เป็นต้น ดังนั้นโดยสรุปแล้วการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน SERT ต่างๆ โดยเฉพาะความหลากหลายชนิด 5-HTTLPR นั้น จะมีประโยชน์ในการเลือกใช้ยาในการรักษาให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคล เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะที่ต้องมีการเปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษาไปเรื่อยๆ เมื่อยานั้นไม่ได้ผลด้วย

## 2.11 สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone)

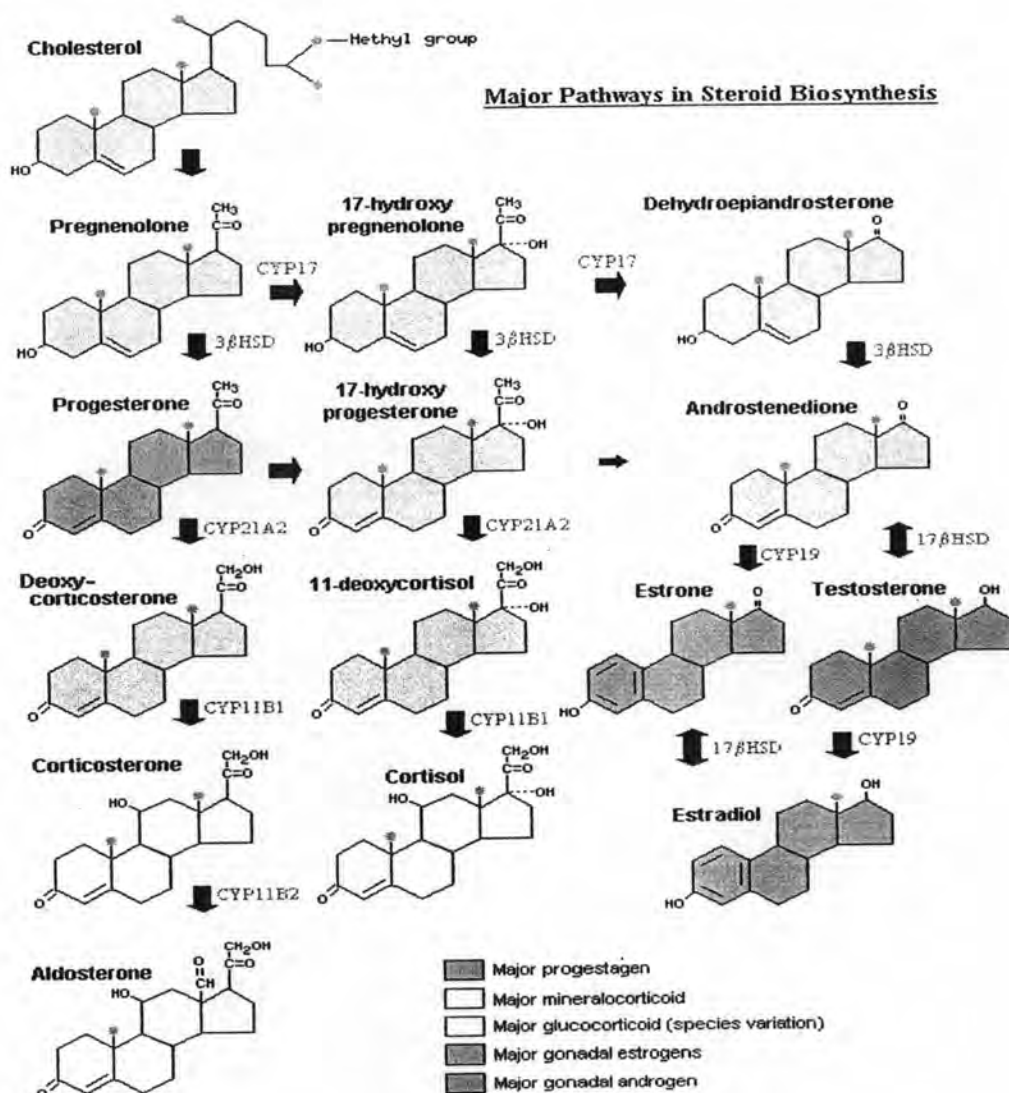
ในร่างกายของมนุษย์เรา ฮอร์โมนจัดเป็นตัวส่งสัญญาณเคมี (chemical messenger) ซึ่งทำหน้าที่คล้ายเป็นข้อความที่ใช้ในการติดต่อสื่อสาร อย่างถูกต้องและมีความจำเพาะต่อชนิดของเซลล์ ระหว่างเซลล์ที่สร้างฮอร์โมน กับเซลล์เป้าหมาย (target cell) ซึ่งอาจจะเป็นเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนนั่นเองได้ เมื่อฮอร์โมนเหล่านี้เดินทางมาถึงยังเซลล์เป้าหมายแล้ว มันจะเข้าจับกับตัวรับสัญญาณฮอร์โมนซึ่งอยู่ที่เซลล์และกระตุ้นให้เกิดการทำงานต่างๆ ต่อไป เพื่อให้เซลล์รวมถึงอวัยวะต่างๆ ในร่างกายสามารถทำงานได้อย่างต่อเนื่อง และเป็นการรักษาภาวะสมดุลของร่างกายด้วย (homeostasis) ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ตามชนิดของฮอร์โมน ได้แก่ ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่บนผิวเซลล์ (cell surface receptor) สำหรับเปปไทด์ฮอร์โมน (peptide hormone) กับตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ (Intracellular receptor) สำหรับสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ซึ่งในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะสเตียรอยด์ฮอร์โมนเท่านั้น ฮอร์โมนในกลุ่มสเตียรอยด์นั้นจัดเป็นสารประเภทไขมัน (lipid) และมีอยู่ด้วยกันหลายชนิด โดยสามารถสร้างได้จากคอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของปฏิกิริยาการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroidogenesis) ดังนั้นสเตียรอยด์ฮอร์โมนจึงถือเป็นอนุพันธ์ (derivatives) ของคอเลสเตอรอลและสร้างได้จากเนื้อเยื่อหลายชนิด ส่วนใหญ่จะอยู่ที่ต่อมหมวกไต (adrenal gland) และอวัยวะสืบพันธุ์ (gonads) โดยคอเลสเตอรอลที่นำมาสร้างเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนนั้นมาจากหลายแหล่งด้วยกัน ได้แก่ คอเลสเตอรอลภายในเซลล์ที่ถูกสร้างมาจากอะซีเตต (acetate) จากคอเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) ที่เก็บสะสมไว้ที่หยดไขมันในเซลล์ (intracellular lipid droplets) หรือคอเลสเตอรอลจากการนำกลับ (uptake) ของไลโปโปรตีนประเภท LDL (low density lipoprotein)

โครงสร้างพื้นฐานของสเตียรอยด์ฮอร์โมนทุกชนิด จะมีลักษณะเป็นวงของ cyclopentanoperhydrophenanthrene ตัวอย่างเช่นลักษณะของ pregnenolone ดังรูปที่ 2.12



รูปที่ 2.12 แสดงโครงสร้าง cyclopentanoperhydrophenanthrene ring ของ pregnenolone

ในกระบวนการสังเคราะห์ทางชีวภาพ (biosynthesis) ของสเตียรอยด์ฮอร์โมนนั้น ต้องการเอนไซม์ oxidative ซึ่งอยู่ในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) และเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (ER, endoplasmic reticulum) ของเซลล์ ปฏิกริยาจะเริ่มจากการที่คอเลสเตอรอลซึ่งเป็นสารตั้งต้น ถูกเปลี่ยนให้เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนชนิดต่างๆ ด้วยเอนไซม์หลายตัว เช่น aromatase (CYP19), aldosterone synthase (CYP11B2) เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 2.13 โดยขั้นกำหนดอัตราเร็วของปฏิกริยานี้คือการขนส่งคอเลสเตอรอลอิสระ (free cholesterol) จากไซโตพลาสซึมมายังไมโทคอนเดรียและเปลี่ยนให้เป็น pregnenolone ด้วยเอนไซม์ CYP11A1 ซึ่ง pregnenolone นั้นไม่ได้ถือเป็นฮอร์โมนแต่จัดเป็นสารตัวกลาง (immediate precursor) สำหรับการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนทุกตัว



รูปที่ 2.13 แสดงปฏิกริยาการสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroidogenesis)

((<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/basics/steroidogenesis.htm>)

โดยทั่วไปแล้วสามารถแบ่งสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) ออกได้เป็น 5 กลุ่มหลักๆ คือ

1. กลุ่มฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) เช่น cortisol
2. กลุ่มฮอร์โมนมิเนอรัลโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) เช่น aldosterone
3. กลุ่มฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgens) เช่น testosterone
4. กลุ่มฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) รวมถึง estradiol และ estrone
5. กลุ่มฮอร์โมนโปรเจสโตเจน (progestogens) หรือ progestins เช่น progesterone

หลังจากที่มีการสร้างสเตียรอยด์ฮอร์โมนขึ้นแล้ว มันจะถูกปล่อยออกจากเซลล์อย่างรวดเร็ว โดยอาจเก็บสะสมไว้เพียงเล็กน้อย จากนั้นสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจะเข้าไปจับกับโปรตีนที่อยู่ในพลาสมา เช่น อัลบูมิน (albumin) แต่การจับกันนี้จะไม่หนาแน่น (low affinity) และไม่จำเพาะด้วย แต่อย่างไรก็ตามสเตียรอยด์ฮอร์โมนบางชนิดอาจถูกขนส่งโดยโปรตีนจำเพาะ เช่น โปรตีน cortisol-binding globulin (CBG) จะจำเพาะกับ cortisol และ progesterone หรือ โปรตีน sex hormone-binding globulin (SHBG) ที่จำเพาะกับ testosterone และเอสโตรเจนเป็นต้น เพื่อไปยังเซลล์เป้าหมาย สุดท้ายแล้วสเตียรอยด์ฮอร์โมนเหล่านี้จะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้ไม่สามารถทำงานได้ และขับออกนอกร่างกายทางปัสสาวะหรือน้ำดี

กลไกการออกฤทธิ์หรือการทำงานของสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormone) นั้นจะต้องอาศัยตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ ซึ่งอาจมีได้หลายรูปร่างเพื่อเพิ่มความซับซ้อนของการตอบสนองที่เกิดขึ้น โครงสร้างของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนจะประกอบด้วยสายพอลิเปปไทด์สายเดี่ยว ดังแสดงในรูปที่ 2.14 โดยสามารถแบ่งได้เป็น 3 ส่วนหลักๆ คือ

1. ส่วนปลายอะมิโน (amino-terminus) เกี่ยวข้องในการกระตุ้นการถอดรหัสของยีน โดยจะทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบอื่นๆ ของกลไกการถอดรหัส เช่น transcription factor เป็นต้น ลำดับของกรดอะมิโนในส่วนนี้จะมีความหลากหลายมาก (highly variable) และจะแตกต่างกันไปตามชนิดของตัวรับสัญญาณ
2. ส่วนที่จับกับสายดีเอ็นเอ (DNA binding domain) กรดอะมิโนในบริเวณนี้จะตอบสนองโดยการจับกันของตัวรับสัญญาณกับลำดับเบสที่จำเพาะของยีน
3. ส่วนปลายกรดคาร์บอกซิล (carboxy-terminus) หรือส่วนที่จับกับฮอร์โมน (ligand-binding domain) เป็นส่วนที่จะเข้าจับกับสเตียรอยด์ฮอร์โมน



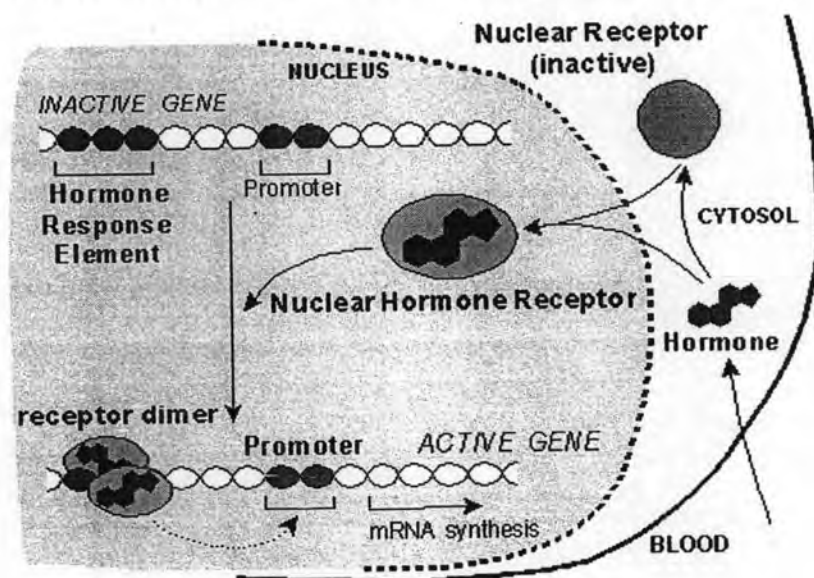


รูปที่ 2.14 แสดงโครงสร้างของตัวรับสัญญาณสเตียรอยด์ฮอร์โมน

(<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/acth.htm>)

นอกจากนี้ยังมีอีก 2 ส่วนที่สำคัญ คือ ส่วน nuclear localization sequence ซึ่งจะเป็นส่วนที่ทำหน้าที่นำพาโปรตีนเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ และส่วน dimerization domain ซึ่งจะช่วยในการเข้าคู่กันของตัวรับสัญญาณ 2 ตัว เพื่อเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้เหมาะสมที่จะจับกับสายดีเอ็นเอของยีนได้

หลังจากที่สเตียรอยด์ฮอร์โมนเดินทางมาถึงเซลล์เป้าหมายแล้ว ด้วยคุณสมบัติของไขมันทำให้สเตียรอยด์ฮอร์โมนสามารถที่จะผ่านเข้าสู่เซลล์โดยการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มของเซลล์ (plasma membrane) เข้าไปหาตัวรับสัญญาณฮอร์โมนซึ่งอยู่ทั้งในบริเวณไซโตพลาสซึมและในนิวเคลียสได้ เมื่อเกิดการจับกันระหว่างฮอร์โมนกับตัวรับสัญญาณ (receptor activation) จะกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับสัญญาณ เพื่อให้เหมาะสมที่จะสามารถจับกับสายดีเอ็นเอของยีน จากนั้นตัวรับสัญญาณที่ถูกกระตุ้นนี้จะไปจับกับส่วน hormone response element (HRE) ซึ่งเป็นลำดับเบสจำเพาะสั้นๆ ของดีเอ็นเอที่อยู่ในบริเวณ promoter ของยีน และอาจทำให้เกิดการกระตุ้นหรือยับยั้งการถอดรหัสของยีนเหล่านี้ได้ โดยที่คอมเพล็กซ์ระหว่างฮอร์โมนกับตัวรับสัญญาณนี้จะทำหน้าที่เหมือนเป็น transcription factor ในปฏิกิริยา ดังแสดงในรูปที่ 2.15

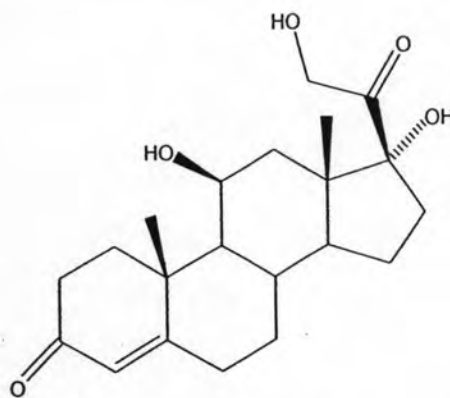


รูปที่ 2.15 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ฮอร์โมน

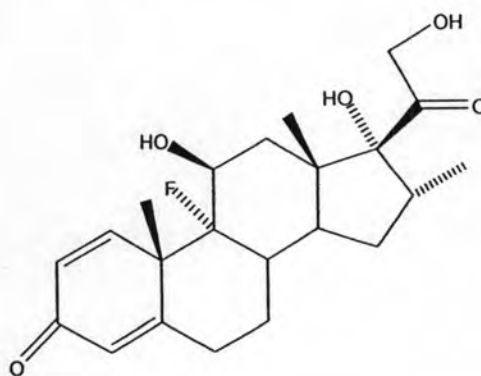
([http://www.zoology.ubc.ca/~avid/bio456/lectures/lecture\\_intro.htm](http://www.zoology.ubc.ca/~avid/bio456/lectures/lecture_intro.htm))

### 2.11.1 ฮอริโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid)

ฮอริโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ เป็นสเตียรอยด์ฮอริโมนชนิดหนึ่งสร้างขึ้นที่ต่อมหมวกไตจากการกระตุ้นของฮอริโมน adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จากต่อมใต้สมอง (pituitary gland) สามารถแยกจากฮอริโมนมิเนอรัลโลคอร์ติคอยด์ และสเตียรอยด์อื่นๆ ได้ด้วยความจำเพาะของตัวรับสัญญาณฮอริโมน ฤทธิ์ของฮอริโมน และเซลล์เป้าหมาย กลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดที่สำคัญมากที่สุดในคนคือ cortisol หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า hydrocortisone ซึ่งบทบาทหน้าที่ของ cortisol นั้นจำเป็นสำหรับการดำรงชีวิตและสนับสนุนการทำงานในระบบต่างๆ ที่สำคัญมากมายหลายระบบ ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบภูมิคุ้มกัน เมแทบอลิซึม และควบคุมสมดุลของร่างกาย นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ของฮอริโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ เพื่อใช้ในการรักษาโรคบางชนิดด้วย ซึ่งสารบางตัวมีฤทธิ์มากกว่าฤทธิ์ของ cortisol เช่น dexamethasone และ betamethasone ที่มีฤทธิ์มากกว่า cortisol ถึง 25 เท่า เป็นต้น ดังแสดงโครงสร้างของ cortisol ในรูปที่ 2.16 และโครงสร้างของ dexamethasone ในรูปที่ 2.17



รูปที่ 2.16 แสดงโครงสร้างของ cortisol



รูปที่ 2.17 แสดงโครงสร้างของ dexamethasone

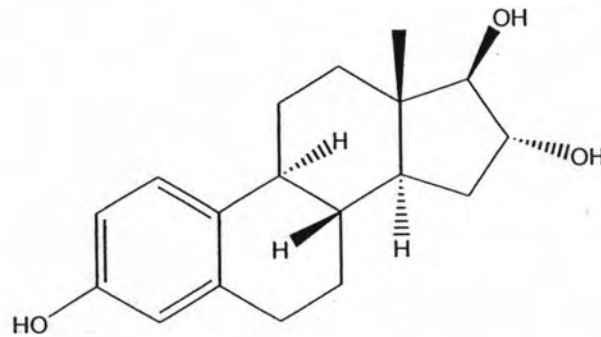
สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์นั้น ก็เป็นเช่นเดียวกับสเตียรอยด์ฮอร์โมนอื่นๆ โดยที่จะแพร่ผ่านเยื่อหุ้มของเซลล์ เข้าไปหาตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ เพื่อกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับสัญญาณ ให้เหมาะสมที่จะสามารถจับกับสายดีเอ็นเอของยีนในส่วน glucocorticoid response element (GRE) ซึ่งมีลำดับเบสเป็น 5' AGAACA nnnTGTCT 3' และส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการถอดรหัสของยีน เช่น สามารถยับยั้งการถอดรหัสของยีนในระบบภูมิคุ้มกันบางตัว ได้แก่ ไคโตไคน์ชนิด IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 และ IFN- $\gamma$

บทบาทหน้าที่ของกลูโคคอร์ติคอยด์นั้นจะสัมพันธ์กับชื่อของฮอร์โมน โดยเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคส ซึ่งในภาวะที่ร่างกายไม่ได้รับประทานอาหาร (fasted state) Cortisol จะไปกระตุ้นกระบวนการต่างๆ ที่จะทำให้ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แต่ยังคงรักษาสสมดุลให้อยู่ในระดับที่ปกติด้วยกระบวนการต่างๆ เหล่านี้ ได้แก่ การกระตุ้นให้เกิดการสร้างกลูโคสขึ้นจากกรดอะมิโนหรือไขมัน (gluconeogenesis) ที่อวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะที่ตับ การยับยั้งการนำกลับกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ (muscle) และเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) รวมทั้งเพิ่มการสลายไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน (lipolysis) มากขึ้น ซึ่งกรดไขมันที่ได้จะถูกนำไปเป็นสารตั้งต้นในการสร้างกลูโคส นอกจากนี้มันยังมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) จากฤทธิ์ของกลูโคคอร์ติคอยด์ในการยับยั้งสาร prostaglandins กับ leukotrienes ที่เป็นสารสำคัญในกระบวนการอักเสบ และคุณสมบัติในการเป็นสารกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) ด้วย โดยจะไปยับยั้งการแสดงออกของยีนในระบบภูมิคุ้มกันบางตัว บทบาทของกลูโคคอร์ติคอยด์นี้ยังพบในการเจริญของตัวอ่อน (fetal development) เช่นสนับสนุนการเจริญเต็มที่ของปอด การผลิตสาร (surfactant) สำคัญในการทำหน้าที่ของปอด เป็นต้น จากความสำคัญและบทบาทหน้าที่ที่กล่าวมานั้น ทำให้กลูโคคอร์ติคอยด์ถูกใช้เป็นยาในการรักษาภาวะที่เกิดการอักเสบต่างๆ เช่น ข้ออักเสบ (arthritis) หรือผิวหนังอักเสบ (dermatitis) และอาการแพ้ (allergic) รวมถึงใช้ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง (autoimmune disease) หรือให้ฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์หลังการผ่าตัดเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ (posttransplantory) เพื่อกดภูมิคุ้มกันและป้องกันไม่ให้ร่างกายต่อต้านหรือปฏิเสธอวัยวะที่ถูกปลูกถ่าย (transplant rejection หรือ graft-versus-host disease) นั้นด้วย

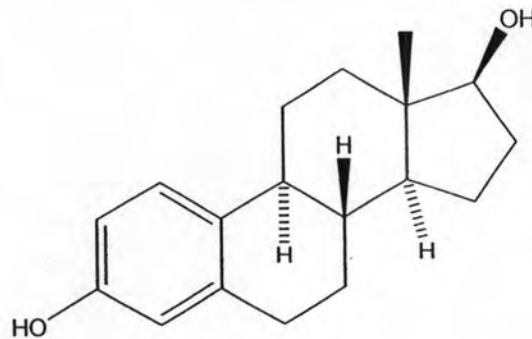
### 2.11.2 ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า oestrogen จัดอยู่ในกลุ่มของสเตียรอยด์ฮอร์โมนและเป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่สำคัญ ซึ่งฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในผู้หญิงจะมีอยู่ด้วยกัน 3 รูปแบบหลัก ได้แก่ estradiol, estriol และ estrone โดยที่จะพบในรูปแบบของ

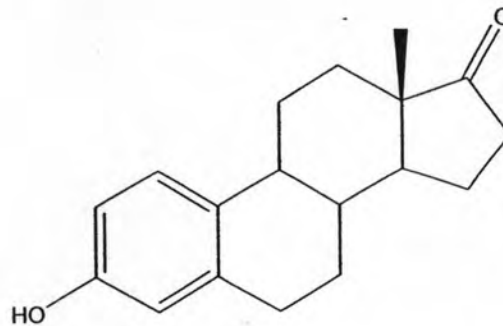
17 $\beta$ -estradiol ตั้งแต่เมื่อเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก (menarche) จนถึงภาวะหมดประจำเดือน (menopause) หลังจากนั้นจะพบได้มากในรูปแบบของ estrone ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่า estradiol นอกจากนี้ยังมี xenoestrogen ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจน รวมถึง phytoestrogen ที่เป็นสารจากพืชในธรรมชาติด้วย ดังแสดงโครงสร้างของ estriol ในรูปที่ 2.18 โครงสร้างของ estradiol ในรูปที่ 2.19 และแสดงโครงสร้างของ estrone ในรูปที่ 2.20



รูปที่ 2.18 แสดงโครงสร้างของ estriol



รูปที่ 2.19 แสดงโครงสร้างของ estradiol



รูปที่ 2.20 แสดงโครงสร้างของ estrone

ฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถผลิตได้ทั้งจากฟอลลิเคิล (follicles) ที่กำลังเจริญภายในรังไข่ จากคอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) และจากรก ด้วยการกระตุ้นของฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) กับ luteinizing hormone (LH) จากต่อมใต้สมอง (pituitary gland) นอกจากนี้ยังอาจพบการสร้างได้ที่อวัยวะอื่นๆ อีก เช่นที่ตับ ต่อมหมวกไต และเต้านม เป็นต้น ซึ่งฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ผลิตได้จากอวัยวะเหล่านี้ จะมีความจำเป็นอย่างมากในผู้หญิงหลังวัยหมดประจำเดือนแล้ว (postmenopause women) ในการสังเคราะห์ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะเริ่มต้นที่เซลล์ theca interna ของรังไข่ จาก androstenedione ที่สร้างได้จากคอเลสเตอรอลที่เป็นสารตั้งต้นของปฏิกิริยา ดังรูปที่ 2.13 androstenedione นั้นเป็นสารที่มีฤทธิ์ของฮอร์โมนในกลุ่ม androgen ระดับปานกลางและสามารถที่จะผ่านชั้นเยื่อหุ้มเซลล์ด้านฐาน (basal membrane) เข้าสู่ชั้นเซลล์ granulosa ที่ซึ่งจะเปลี่ยนให้เป็นฮอร์โมน estrone ทันทัน หรืออาจเปลี่ยนเป็น estradiol โดยผ่านการเปลี่ยนเป็นฮอร์โมน testosterone ก่อนสำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนก็เป็นเช่นเดียวกับสเตียรอยด์ฮอร์โมนอื่นๆ โดยที่จะแพร่ผ่านเยื่อหุ้มของเซลล์เข้าไปหาตัวรับสัญญาณฮอร์โมนที่อยู่ภายในเซลล์ เพื่อกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับสัญญาณ ให้เหมาะสมที่จะสามารถจับกับสายดีเอ็นเอของยีนในส่วน estrogen response element (ERE) ซึ่งมีลำดับเบสเป็น 5' AGGTCAnnnTGACCT 3' และส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการถอดรหัสของยีน

แม้ว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนจะพบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิงก็ตาม แต่โดยทั่วไปแล้วจะพบได้มากอย่างมีนัยสำคัญในหญิงวัยเจริญพันธุ์ และมีระดับสูงที่สุดในช่วงระยะก่อนตกไข่ โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีบทบาทในการแสดงออกของลักษณะทางเพศหญิง (female secondary sex characteristics) ที่มากขึ้นเช่น เต้านม เป็นต้น อีกทั้งยังช่วยในการเจริญของผนังชั้น endometrium ช่วยเพิ่มการเจริญของมดลูก รักษาภาวะที่หลุดเลือดกับชั้นผิวหนัง ช่วยเพิ่มการสร้างกระดูก นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการสร้างโปรตีนที่ตับเพิ่มขึ้น รวมถึงโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดต่างๆ ได้แก่ factors 2, 7, 9, 10, antithrombin III, plasminogen และยังช่วยในการเกาะกันของเกล็ดเลือด (platelet adhesiveness) ด้วย บทบาทในเรื่องของไขมันเช่น ช่วยเพิ่มไลโปโปรตีนชนิด HDL ไตรกลีเซอไรด์ และลดระดับไลโปโปรตีนชนิด LDL เป็นต้น บทบาทในการรักษาสมดุลของของเหลวในร่างกาย บทบาทในระบบลำไส้และทางเดินอาหาร เช่น ลดการเคลื่อนที่ของลำไส้ และเพิ่มคอเลสเตอรอลในน้ำดี เป็นต้น สำหรับบทบาทของฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศชายจะช่วยในการควบคุมหน้าที่สำคัญต่างๆ ในระบบสืบพันธุ์ เช่น ในการเจริญของอสุจิ (maturation of sperm) และอาจจำเป็นในเรื่องของความกำหนัด (libido) ด้วย จากความสำคัญและบทบาทหน้าที่ที่หลากหลายนี้เอง ทำให้มีการนำฮอร์โมนเอสโตรเจนมาใช้ในการรักษาโรคหรือ

ภาวะต่างๆ เช่น มักใช้เป็นส่วนประกอบของยาคุมกำเนิด และการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนเพื่อทดแทนในผู้หญิงหลังวัยหมดประจำเดือน เพื่อป้องกันอาการที่เกิดภายหลังการหมดประจำเดือน เช่น ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) อาการช่องคลอดแห้ง (vaginal dryness), ความแปรปรวนในการควบคุมการขับถ่าย (urinary stress incontinence) ครั่นเนื้อครั่นตัว (chilly sensation) อาการวิงเวียน (dizziness) อาการล้า (fatigue) โมโหง่ายหรือไวต่อการกระตุ้น (irritability) และเหงื่อออก (sweating) เป็นต้น และยังมีรายงานว่า การรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้น สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ด้วย