

บทนำ (Introduction)

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

มีการประเมินว่าในระยะเวลา 1 ปีจะมีประชาชนร้อยละ 9 เป็นโรคซึมเศร้า ทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก และการสูญเสียคุณภาพชีวิตรวมทั้งความทุกข์ที่เกิดกับผู้ป่วยอันประเมินค่ามิได้ โรคซึมเศร้าเกิดได้ในทุกเพศทุกวัย พบว่าสาเหตุของโรคซึมเศร้ามีหลายสาเหตุด้วยกันเช่น สาเหตุจากพันธุกรรม การเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองหรือสารเคมีในสมอง ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทในสมองทำให้ มีผลต่ออารมณ์ซึมเศร้าของคน โดยเฉพาะ serotonin, norepinephrine, dopamine เป็นต้น อาการที่พบได้ในผู้ป่วย เช่น รู้สึกซึมเศร้า กังวลอยู่ตลอดเวลา หงุดหงิดฉุนเฉียว โกรธง่าย อยู่ไม่สุข กระวนกระวาย มีความคิดจะทำร้ายตัวเอง พยายามทำร้ายตัวเอง เป็นต้น การรักษาโรคซึมเศร้าในปัจจุบัน อาทิเช่น การช็อคไฟฟ้า Electroconvulsive therapy (ECT) เหมาะสำหรับผู้ที่เป็นรุนแรง หรือผู้ที่ไม่สามารถรับประทานยาต้านอาการซึมเศร้าหรือใช้ยาแล้วไม่ได้ผล, การใช้ยาด้านอาการซึมเศร้านั้นมีด้วยกันหลายกลุ่มได้แก่ ยากลุ่ม Tricyclic (TCA) และ Tetracyclic Antidepressants ยากลุ่ม Monoamine Oxidase Inhibitors (MOI) ยากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) ผลข้างเคียงที่ได้รับจากยาที่ใช้รักษา เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นผิดจังหวะ กระตุ่นภาวะหัวใจวาย กระตุ่นระบบประสาทส่วนกลาง พิษต่อตับ นอกจากผลข้างเคียงดังกล่าวแล้วยังพบว่าผู้ที่หายจากโรคซึมเศร้าสามารถกลับมาเป็นโรคนี้ได้อีก

มีรายงานการศึกษาว่า Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) มีหน้าที่สำคัญต่อการสร้างนิวโร สเตียรอยด์ (Neurosteroid) เช่น โปรเจสเตอโรน, pregnenolone, dehydroepiandrosterone เป็นต้น (Mills et al, 2005) และพบว่าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีระดับของ allo-tetrahydroโปรเจสเตอโรน ซึ่งถูกเปลี่ยนมาจาก โปรเจสเตอโรน ต่ำกว่าในคนปกติ (Uzunovaa et al, 1998, Ströhle et al, 1999) นอกจากนั้นพบว่า ในผู้ที่มีภาวะวิตกกังวล (anxiety) จะมี PBR ลดลง (Weizman et al, 1995) และในผู้ที่มีอาการเครียดพบว่าในช่วงแรก (acute stress) จะมี PBR เพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีอาการเครียดในระยะยาว (chronic stress) พบว่าจะมี PBR ลดลง (Gavish et al, 1996, Soreni et al, 1999)

ดังนั้น เนื่องจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีระดับของ Neurosteroid ที่เปลี่ยนแปลงไป และ PBR ก็มีความสัมพันธ์กับการสร้าง Neurosteroid จึงทำให้เกิดความสนใจที่จะศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน PBR และระดับของ Neurosteroid เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงอาการของ

ผู้ป่วยและพยาบาลการรักษารวมถึงใช้ในการคัดกรองบุคคลก่อนการแสดงออกของอาการซึมเศร้าได้

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. ศึกษาความสัมพันธ์ของ PBR ที่แสดงออกในผู้ป่วยซึมเศร้า
2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PBR กับระดับของ โปรเจสเตอโรน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า
3. ศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้การแสดงออกของ PBR เป็นตัวบ่งชี้ภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วย

ทฤษฎี สมมติฐานหรือกรอบแนวคิด (Conceptual Framework) ของโครงการวิจัย

เนื่องจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีระดับของ Neurosteroid ที่เปลี่ยนแปลงไป และ PBR ก็มี ความสัมพันธ์กับการสร้าง Neurosteroid จึงทำให้เกิดความสนใจที่จะศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง การแสดงออกของยีน PBR และระดับของ Neurosteroid เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงอาการของผู้ป่วยและ พยากรณ์การรักษา รวมถึงใช้ในการคัดกรองบุคคลก่อนการแสดงออกของอาการซึมเศร้าได้ ดังนั้น ถ้า PBR มีความสัมพันธ์กับนิ่วโรคละเอียดที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า PBR ยีน ที่ แสดงออกน่าจะนำมาเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยได้

ขอบเขตของโครงการวิจัย

โครงการนี้เป็นการวิจัยในมนุษย์ โดยการเก็บตัวอย่างเลือดจากกลุ่มตัวอย่างโดยหาคัดเลือก จากปลายนิ้วของกลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) และกลุ่มควบคุมที่ไม่ มีความผิดปกติทางสุขภาพจิต ที่มีอายุเฉลี่ยและเพศใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่าง เพื่อศึกษาการ แสดงออกของยีน PBR และระดับ Neurosteroid ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยมุ่งเน้นที่จะศึกษา ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน PBR และการเปลี่ยนแปลงของระดับ Neurosteroid โดยจะศึกษาจาก mRNA ของ PBR gene และระดับของ โปรเจสเตอโรน ใน serum เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงอาการของผู้ป่วยและพยากรณ์การรักษา รวมถึงใช้ในการคัดกรองบุคคลก่อน การแสดงออกของอาการซึมเศร้าได้

การทบทวนวรรณกรรมและหรือข้อมูล (Information) ที่เกี่ยวข้อง

มีการประเมินว่าในระยะเวลา 1 ปีจะมีประชาชนร้อยละ 9 เป็นโรคซึมเศร้า ทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก และการสูญเสียคุณภาพชีวิตรวมทั้งความทุกข์ที่เกิดกับผู้ป่วยอื่น ประเมินค่ามิได้ โรคซึมเศร้าเกิดได้ในทุกเพศทุกวัย ผู้หญิงจะมีโอกาสเป็นโรคซึมเศร้ามากกว่าผู้ชาย 2 เท่า แต่ผู้ชายมีอัตราการฆ่าตัวตายสำเร็จสูงกว่าผู้หญิงถึง 3 เท่า พบว่าสาเหตุของโรคซึมเศร้ามีหลายสาเหตุด้วยกันเช่น สาเหตุจากพันธุกรรม, มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองหรือสารเคมีในสมอง ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทในสมองทำให้ มีผลต่ออารมณ์ซึมเศร้าของคน โดยเฉพาะ serotonin, norepinephrine, dopamine เป็นต้น อาการที่พบได้ในผู้ป่วย เช่น รู้สึกซึมเศร้า กังวลอยู่ตลอดเวลา หงุดหงิดฉุนเฉียว โกรธง่าย อยู่ไม่สุข กระวนกระวาย มีความคิดจะทำร้ายตัวเอง พยายามทำร้ายตัวเอง เป็นต้น การรักษาโรคซึมเศร้าในปัจจุบัน อาทิเช่น การช็อกไฟฟ้า Electroconvulsive therapy (ECT) เหมาะสำหรับผู้ที่เป็รรุนแรง หรือผู้ที่ไม่สามารถรับประทานยาต้านอาการซึมเศร้า หรือใช้ยาแล้วไม่ได้ผล การใช้ยาด้านอาการซึมเศร้านั้นมีด้วยกันหลายกลุ่มได้แก่ ยากลุ่ม Tricyclic (TCA) และ Tetracyclic Antidepressants ยากลุ่ม Monoamine Oxidase Inhibitors (MOI) ยากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) ผลข้างเคียงที่ได้รับจากยาในกลุ่ม TCA เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นผิดจังหวะ กระตุ่นภาวะหัวใจวาย เป็นต้น ผลข้างเคียงที่ได้รับจากยาในกลุ่ม MOI เช่น กระตุ่นระบบประสาทส่วนกลาง พิษต่อตับ เป็นต้น ผลข้างเคียงที่ได้รับจากยาในกลุ่ม SSRI เช่น ยับยั้งการทำลายยาที่ตับ, ทำให้เกิดอาการกระสับกระส่าย ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น นอกจากผลข้างเคียงดังกล่าวแล้วยังพบว่าผู้ที่หายจากโรคซึมเศร้าสามารถกลับมาเป็นโรคนี้ได้อีก

Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) เป็น carboxamide-binding protein มีขนาด 18 kDa เป็นโปรตีนที่แทรกอยู่ที่ membrane ของ mitochondria (Casellas et.al, 2002) จะปรากฏอยู่ในหลายเนื้อเยื่อ เช่น lymphocyte (Nudmamud et.al, 2000) microglia, astrocyte และ peripheral tissue (Mills et al., 2005) PBR มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับชีววิทยาของเซลล์ เช่น การ proliferation ของเซลล์ การเกิด apoptosis ของเซลล์ (Castedo et.al, 2002) เกี่ยวข้องกับการขนส่ง cholesterol จากภายนอกเข้าสู่ผนังด้านใน mitochondria การขนส่ง porphyrin และการสร้าง heme (Papadopoulos et.al, 2001) เกี่ยวข้องกับการควบคุมแคลเซียมเข้าสู่ภายใน mitochondria (Tamara et.al, 2007) นอกจากหน้าที่ดังกล่าวแล้ว PBR ยังมีหน้าที่สำคัญต่อการสร้างนิวโรสเตียรอยด์ (Neurosteroid) เช่น โปรเจสเตอโรน, pregnenolone, dehydroepiandrosterone เป็นต้น (Mills et. al, 2005) ซึ่งนิวโรสเตียรอยด์แสดงคุณสมบัติ neuroprotective effect โดยมีการตอบสนองต่ออันตรายที่เกิดขึ้นเพื่อป้องกันสมอง

จากอันตรายนั้น นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับนิวโรสเทียรอยด์ (Dubrovsky , 2005) โดยพบว่าระดับของ allo-tetrahydro โพรเจสเตอโรน ซึ่งถูกเปลี่ยนมาจาก โพรเจสเตอโรน ที่วัดได้จากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีระดับต่ำกว่าในคนปกติ (Uzunovaa et al, 1998, Ströhle et al, 1999) และพบว่าเมื่อทำการรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าด้วยยากกลุ่มTCA และ SSRI ผู้ป่วยจะมีระดับของนิวโรสเทียรอยด์เข้าสู่ภาวะปกติ (Ströhle et al, 1999) นอกจากนี้ นิวโรสเทียรอยด์ที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าแล้ว ยังมีข้อมูลที่แสดงว่า PBR มีความเกี่ยวข้องกับภาวะเครียด วิตกกังวล และซึมเศร้าอีกด้วย โดยพบว่า ในผู้ที่มีภาวะวิตกกังวล (anxiety) จะมี PBR ลดลง (Weizman et al, 1995) และในผู้ที่มีอาการเครียดพบว่าเป็นช่วงแรก (acute stress) จะมี PBR เพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีอาการเครียดในระยะยาว (chronic stress) พบว่าจะมี PBR ลดลง (Gavish et al, 1996, Soreni et al, 1999)

จากข้อมูลที่กล่าวมาเป็นที่น่าสังเกตว่าอาการวิตกกังวล เครียด และซึมเศร้าน่าจะสัมพันธ์กับการแสดงออกของยีน PBR และการเปลี่ยนแปลงระดับนิวโรสเทียรอยด์นั้นมีความสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้า อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความสัมพันธ์ของนิวโรสเทียรอยด์และความสัมพันธ์ของ PBR กับนิวโรสเทียรอยด์ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาการแสดงออกของยีน PBR กับการเปลี่ยนแปลงระดับนิวโรสเทียรอยด์ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเพื่อทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างอาการของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและการแสดงออกของ PBR และจะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้บ่งชี้ถึงอาการของผู้ป่วยและพยากรณ์การรักษา และประสิทธิผลของการรักษาได้อย่างรวดเร็วมีประสิทธิภาพเพื่อนำมาเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการวินิจฉัย และตัดสินใจในการเลือกใช้กลุ่มยาได้อย่างเหมาะสม เพื่อไม่ให้อาการของผู้ป่วยพัฒนาเข้าสู่ความรุนแรง และยากเกินกว่าจะรักษาได้ทัน นอกจากนั้นยังสามารถนำมาใช้ในการคัดกรองบุคคลก่อนการแสดงออกของอาการซึมเศร้าได้ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะศึกษาการแสดงออกของ PBR บนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ในระดับยีน ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ โพรเจสเตอโรน ซึ่งเป็นชนิดหนึ่งของนิวโรสเทียรอยด์ใน serum ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเปรียบเทียบกับในคนปกติ เพื่อทดสอบสมมติฐานที่ว่า ถ้า PBR มีความสัมพันธ์กับนิวโรสเทียรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ดังนั้น PBR ยีน ที่แสดงออกน่าจะนำมาเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยได้