

ผลการทดลอง และอภิปรายผลการทดลอง (Results and Discussion)

ผลการทดลอง (Results)

Sample classification

กลุ่มผู้ป่วยจำนวน 22 คน ได้รับการวินิจฉัยจากจิตแพทย์ว่าเป็นโรคซึมเศร้า (major depression) ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempt) จำนวน 8 คน และผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย (non suicide attempt) จำนวน 14 คน ผู้ป่วยถูกแบ่งตามกลุ่มอาการย่อยของโรค major depression คือ melancholic features, psychotic features, atypical features และ catatonic feature พบว่าผู้ป่วยทั้ง 22 คน เป็นผู้ป่วยกลุ่ม melancholic features ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยที่สุดใน major depression ลักษณะอาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ หดความเพลิดเพลินในกิจกรรมที่ทำ, ไร้อารมณ์ตอบสนองต่อสิ่งที่เคยพึงพอใจ, มีอาการซึมเศร้าต่างไปจากปกติและเป็นมากในช่วงเช้า, ตื่นเช้ามืดกว่าปกติ, มีความอยากอาหารและน้ำหนักตัวลดลง, รู้สึกผิดโดยไม่เหมาะสม (American Psychiatric Association; DSM-IV, 1994) (ตารางที่ 1), กลุ่มควบคุม (control) จำนวน 59 คน เมื่อทำแบบทดสอบ TMHI-54 (2004) พบว่าสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีคะแนนระดับ Positive (99-162 คะแนน) และกลุ่มที่มีคะแนนระดับ Negative (<99 คะแนน) (ตารางที่ 2) ซึ่งกลุ่มควบคุมที่มีคะแนนระดับ Negative จะถูกตัดออกจากการทดลอง

ตารางที่ 1 Demographic data of major depressive patients

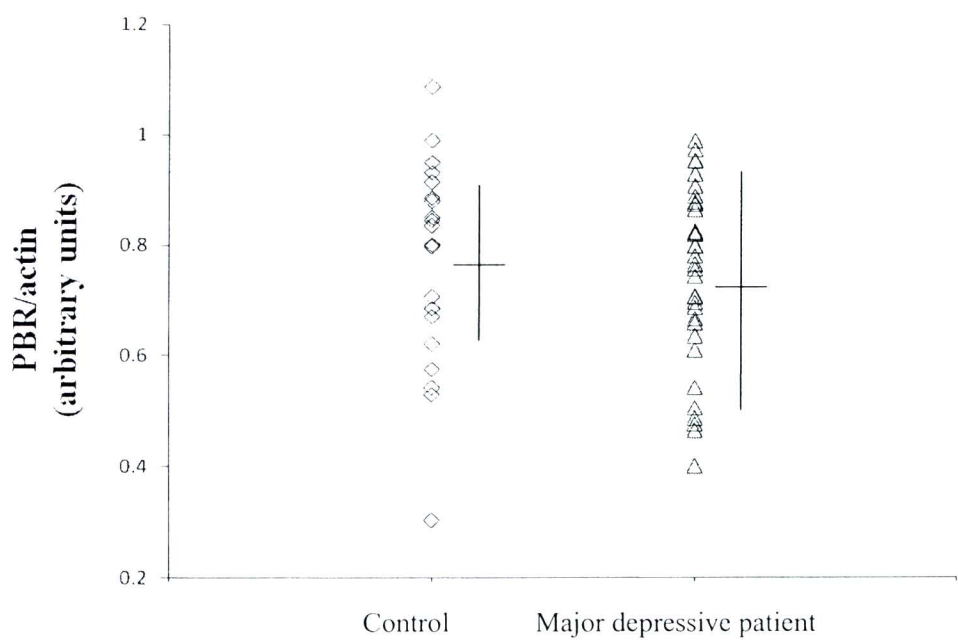
Major depressive Subjects	Number of patients	Sex	Age Range (year)	Age of onset (year)	Duration of illness	Major depressive subtype
Major depressive patients	3	Male	16-52	15-52	8-12 months	Melancholic feature
	19	Female	16-77	16-77	3 weeks-6 years	
Non suicide attempt patients	2	Male	51-52	51-52	8-12 months	
	12	Female	16-63	16-63	3 weeks-6 months	
Suicide attempt patients	1	Male	16	15	12 months	
	7	Female	16-77	15-77	3-72 months	

ตารางที่ 2 Demographic data of major depressive control subjects

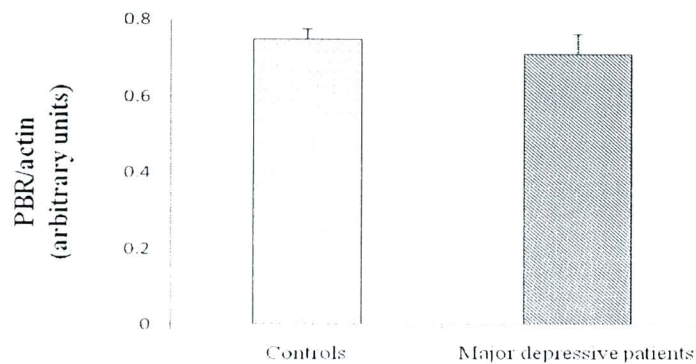
Mental Health	TMHI-54 score	Number of controls	Sex	Age Range (year)
Positive	99-162	17	Male	25-42
		18	Female	21-59
Negative	<99	12	Male	25-42
		12	Female	19-53

การแสดงออกของ PBR ยีน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

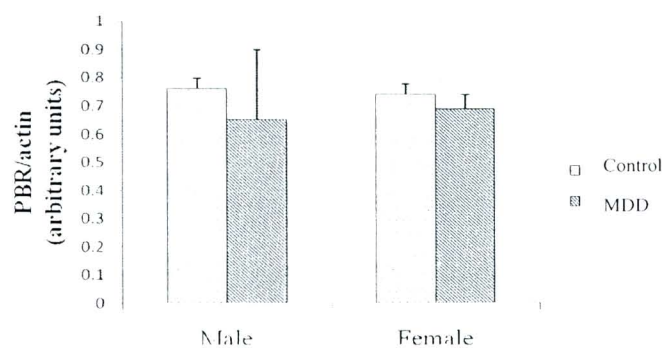
การกระจายของ PBR ยีน ที่แสดงออกในกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มควบคุมแสดงดังภาพที่ 2 และเมื่อทำการเปรียบเทียบการแสดงออกของ PBR ยีน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ($p = 0.251$; ภาพที่ 3) เมื่อเปรียบเทียบการแสดงออกของ PBR ยีน ระหว่างเพศชายและเพศหญิงพบว่าไม่มีความแตกต่างของ PBR ยีน ในทั้งสองเพศ ($p = 0.676$; ภาพที่ 4) และพบว่าการแสดงออกของ PBR ยีน ในกลุ่มผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับ อายุ, อายุที่เกิดโรค และระยะเวลาการเกิดโรค (ภาพที่ 5)



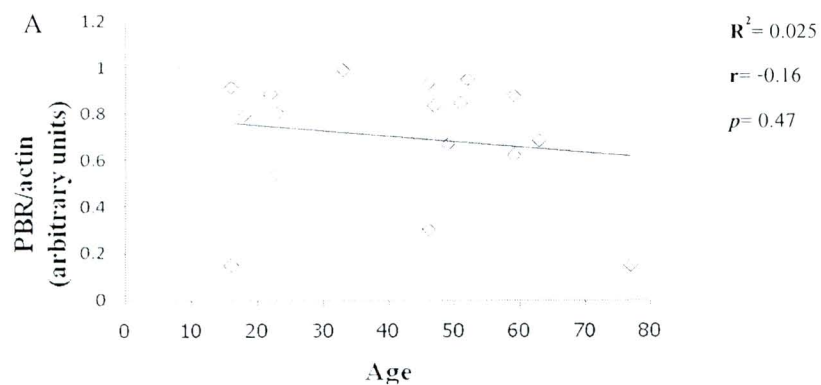
ภาพที่ 2 แสดงการกระจายของ PBR mRNA expression ในกลุ่มควบคุม และกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

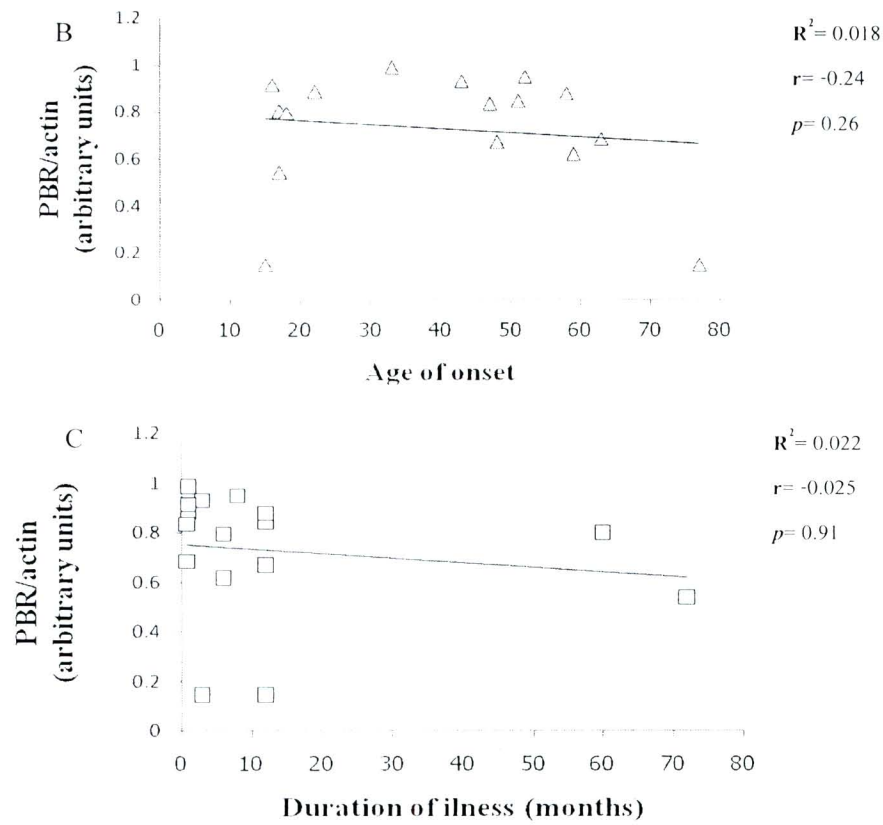


ภาพที่ 3 แสดงปริมาณ PBR mRNA expression ระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (mean±SEM)



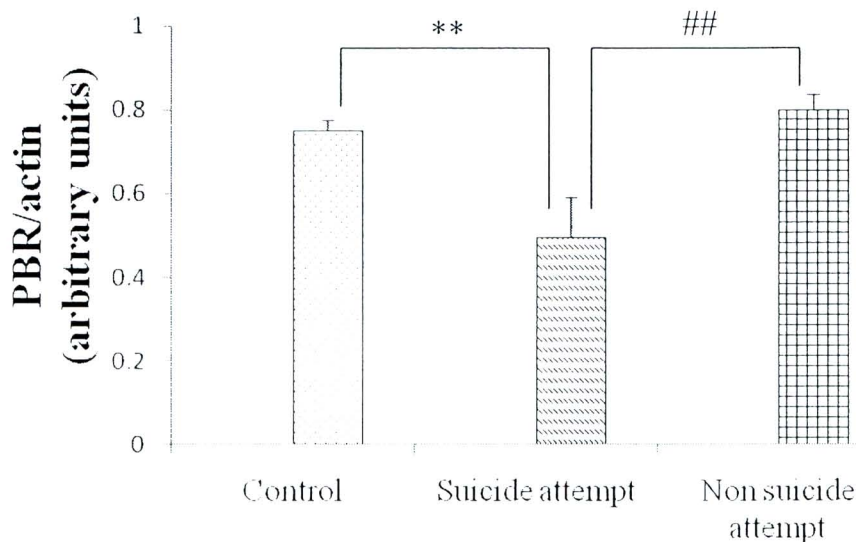
ภาพที่ 4 แสดงปริมาณ PBR mRNA expression ระหว่างเพศชาย และเพศหญิง (mean±SEM)





ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง PBR mRNA expression กับ อายุ (A), อายุที่เกิดโรค (B) และระยะเวลาการเกิดโรค (C) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Spearman rank coefficient)

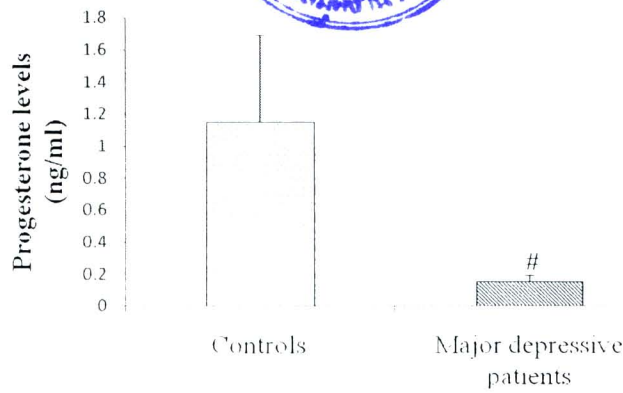
เมื่อแยกวิเคราะห์ การแสดงออกของ PBR ยีน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าตามประวัติ พยายามฆ่าตัวตาย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempt group) จำนวน 8 คน และไม่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย (non suicide attempt group) จำนวน 14 คน พบการ แสดงออกเพิ่มขึ้นของ PBR ยีน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีคะแนน ระดับPositive ($p=0.003$; ภาพที่ 6) นอกจากนั้นแล้วพบการแสดงออกของ PBR ยีน ในผู้ป่วย non suicide attempt group เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย suicide attempt group ($p=0.001$; ภาพที่ 6)



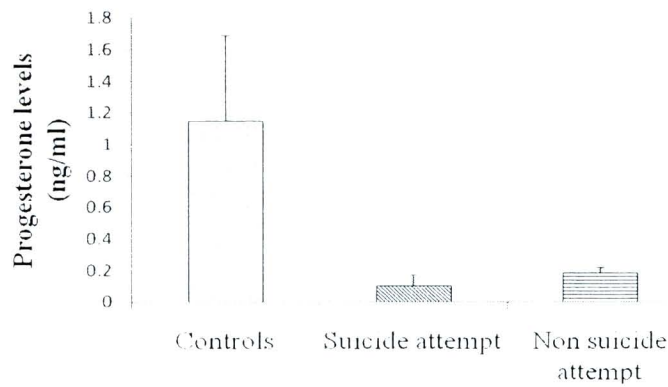
ภาพที่ 6 แสดงปริมาณ PBR mRNA expression ของกลุ่มควบคุม, กลุ่มผู้ป่วย suicide attempt group และกลุ่มผู้ป่วย non suicide attempt group (mean±SEM; ** $p = 0.003$ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม, ## $p = 0.001$ เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย non suicide attempt group)

ปริมาณโปรเจสเทอโรน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

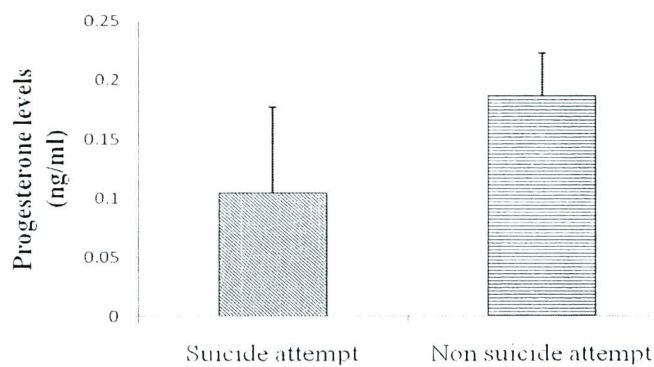
ปริมาณโปรเจสเทอโรนของกลุ่มผู้ป่วย (n=15) และกลุ่มควบคุม (n=15) ถูกวัดด้วยวิธี electrochemiluminescence immuno assay เพศหญิงที่มีระดับโปรเจสเทอโรนสูงกว่า 8 ng/ml และเพศชาย จะไม่นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าระดับโปรเจสเทอโรนในกลุ่มผู้ป่วยมีแนวโน้มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p=0.072$; ภาพที่ 7) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วย suicide attempt group (n=5, $p = 0.449$; ภาพที่ 8) และกลุ่ม non suicide attempt group (n=7, $p = 0.417$; ภาพที่ 8) เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มควบคุมที่มีคะแนนระดับ Positive และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ประวัติพยายามฆ่าตัวตายพบว่าระดับโปรเจสเทอโรนไม่มีความแตกต่างในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p = 0.294$; ภาพที่ 9) นอกจากนั้นแล้วพบว่าระดับโปรเจสเทอโรนในกลุ่มผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับ อายุ, อายุที่เกิดโรค และระยะเวลาการเกิดโรค (ภาพที่ 10) และในภาพที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ PBR ยีน และระดับของโปรเจสเทอโรน



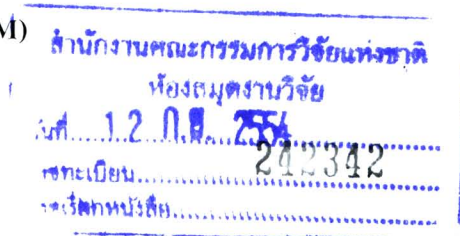
ภาพที่ 7 แสดงระดับ โปรเจสเตอโรนในกลุ่มควบคุม และกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (mean $\pm$ SEM; [#] $p=0.072$)

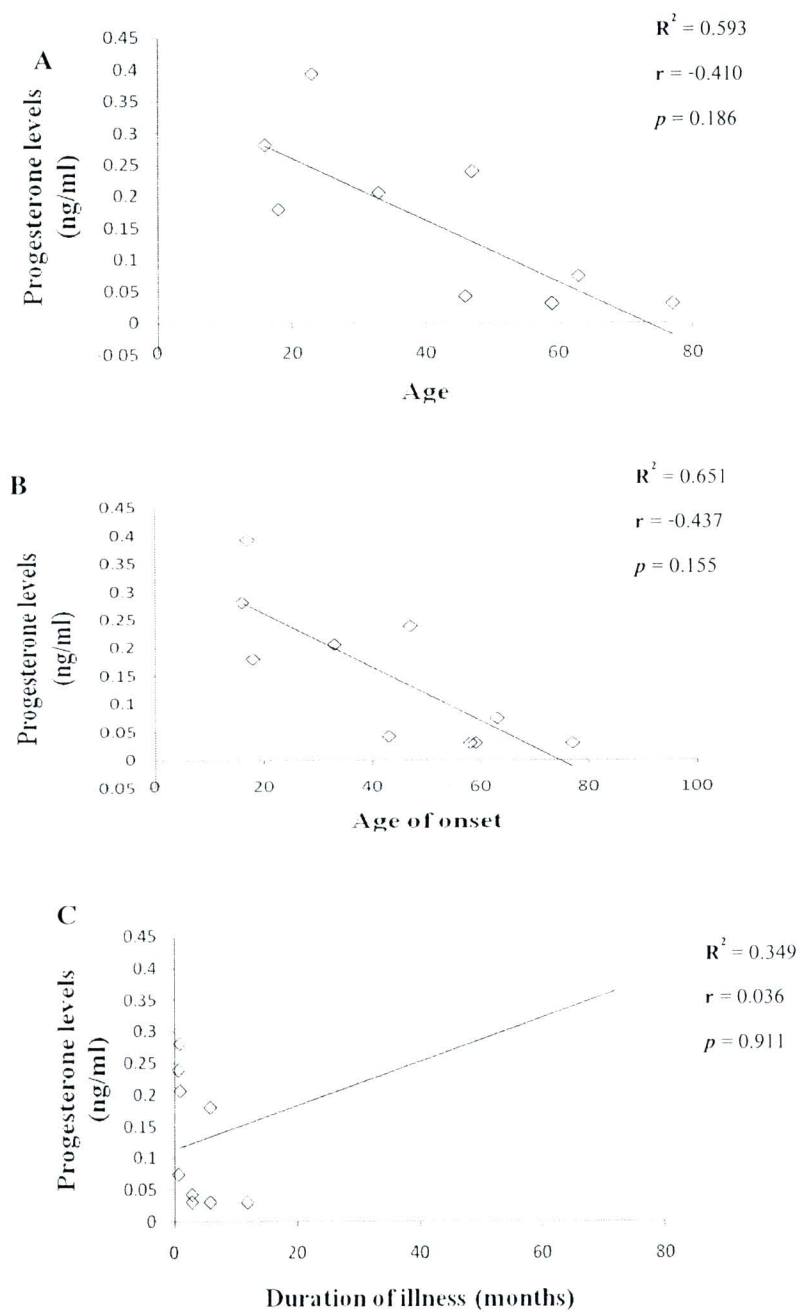


ภาพที่ 8 แสดงระดับโปรเจสเตอโรนในกลุ่มควบคุม, กลุ่มผู้ป่วย suicide attempt group และกลุ่มผู้ป่วย non suicide attempt group (mean $\pm$ SEM)

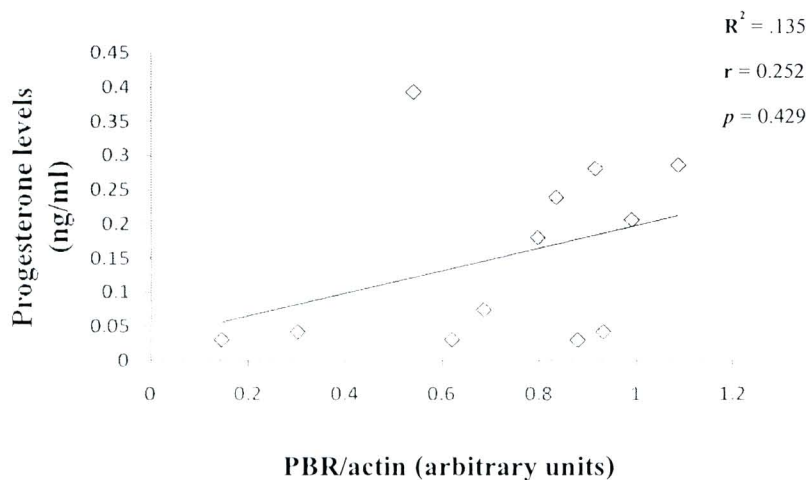


ภาพที่ 9 เปรียบเทียบระดับโปรเจสเตอโรนในผู้ป่วย suicide attemptgroup และกลุ่มผู้ป่วย non suicide attempt group (mean $\pm$ SEM)





ภาพที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรเจสเตอโรนกับ อายุ (A), อายุที่เกิดโรค (B) และระยะเวลาการเกิดโรค (C) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Spearman rank coefficient)



ภาพที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรเจสเตอโรน และ PBR mRNA expression ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Pearson correlation coefficient)

อภิปรายผลการวิจัย (Discussion)

การลดลงของ PBR mRNA expression ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า นั้นสอดคล้องกับรายงานการวิจัยที่ผ่านมา ซึ่งพบ PBR โปรตีน มีการแสดงออกลดลง ในผู้ป่วยที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย (Soreni, et al., 1999; Ritsner, et al., 2003) นอกจากนั้นยังพบการลดลงของ PBR โปรตีนในผู้ที่เผชิญภาวะความเครียดเป็นระยะเวลานานอีกด้วย (Johnson, et al., 1998; Soreni, et al. 1999; Gavish, et al., 1999; Chelli, et al., 2008) สำหรับภาวะความเครียดนั้นได้มีการศึกษาผลของภาวะความเครียดต่อการแสดงออกของ PBR ทั้งในสัตว์ทดลอง และมนุษย์ พบ PBR มีการแสดงออกที่ลดลงในสัตว์ทดลองที่เผชิญภาวะความเครียดต่างๆ ในสภาวะ tail shock และ long term food deprivation (Johnson, et al., 1998; Gavish, et al., 1999) และการศึกษาในมนุษย์พบ ผู้ที่เผชิญภาวะความเครียดเป็นระยะเวลานานจะมีการแสดงออกของ PBR โปรตีนในเกร็ดเลือดลดลง (Gavish, et al., 1996; Johnson, et al., 1998; Soreni, et al., 1999; Gavish, et al., 1999; Chelli, et al., 2008) ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ PBR expression ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายนั้น มาจากการเผชิญภาวะความเครียดเป็นระยะเวลานาน และเป็นไปตามกลไกการเกิดโรค โดยไม่มีความสัมพันธ์กับ อายุ, อายุที่เกิดโรค, ระยะเวลาการเกิดโรค และเพศของผู้ป่วย

สำหรับระดับของโปรเจสเตอโรนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบว่าสอดคล้องกับรายงานการวิจัยที่ผ่านมาซึ่งพบ การลดลงของโปรเจสเตอโรน (Uzunova, et al., 1998) และนิวโรสเตียรอยด์อื่น เช่น เอสตราไดออล (estradiol), ออลิเพรกนาโนโลน (allopregnanolone) และเพรกนาโนโลน (pregnanolone) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Malkesman, 2007; Noble, 2005; Longone, et al., 2008)

สำหรับออโลเพรกนาโนไลด์นั้นเป็น metabolite ของโปรเจสเทอโรน และสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของภาวะวิตกกังวล และซึมเศร้า โดยพบมีบทบาทสำคัญในการลดภาวะวิตกกังวลและซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวน (Reddy, et al., 2005; Uzunova, et al., 1998) และยังพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ ออโลเพรกนาโนไลด์ในโรคซึมเศร้านั้นสัมพันธ์ไปกับระดับของโปรเจสเทอโรน (Reddy, et al., 2005; Dubrovsky, 2005) ดังนั้นการลดลงของโปรเจสเทอโรนน่าจะเป็นผลมาจากการลดลงของ metabolite ของโปรเจสเทอโรน ในผู้ป่วย นอกจากนั้นผลการศึกษาที่ยืนยันถึงการเปลี่ยนแปลงของนิวโรสเทียรอยด์ในโรคซึมเศร้า แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของโปรเจสเทอโรนและการแสดงออกของ PBR ยีน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อยู่ในระยะ first episode จึงเป็นไปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ PBR ยีนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้านั้นไม่ได้เกี่ยวข้องกับระดับโปรเจสเทอโรนแต่เพียงสิ่งเดียว น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับนิวโรสเทียรอยด์อื่นด้วย และการเปลี่ยนแปลงของ โปรเจสเทอโรนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้านั้นเป็นไปตามกลไกการเกิดโรค โดยไม่มีความสัมพันธ์กับ อายุ, อายุที่เกิดโรค, ระยะเวลาการเกิดโรค และเพศของผู้ป่วย

สรุปผลการทดลอง (Conclusions)

การแสดงออกที่ลดลงของ PBR ยีนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตายนั้ น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเผชิญภาวะความเครียดเป็นระยะเวลานาน และสำหรับการลดลงของระดับโปรเจสเทอโรนนั้นสามารถยืนยันถึงบทบาทของ PBR ต่อการสร้าง นิวโรสเทียรอยด์ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

นอกจากนั้นแล้วผลการทดลองนี้ยังชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของ PBR ในผู้ป่วยที่มีประวัติพยายามฆ่าตัวตาย และมีความเป็นไปได้ที่ PBR จะสามารถนำมาใช้เป็น biological marker สำหรับโรคซึมเศร้าได้