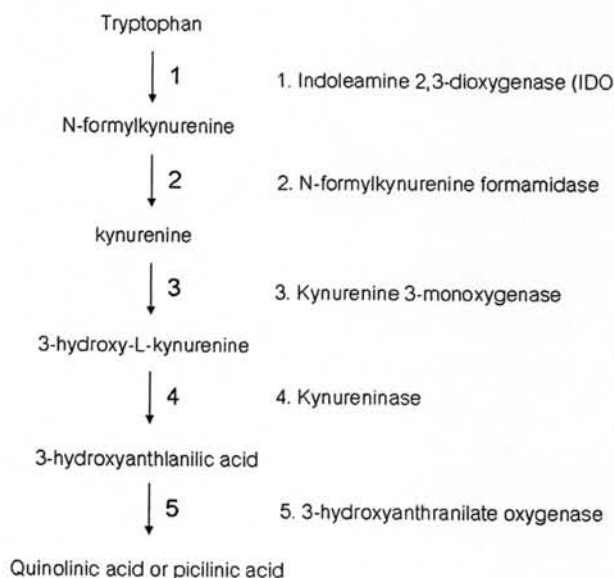


## บทที่ 5 อภิปราย และข้อเสนอแนะ

จากผลการตรวจวัดปริมาณซีโรโทนินในซีรัม พบว่ากลุ่มคนปกติและผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีปริมาณซีโรโทนินในซีรัมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) และผลการตรวจวัดแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินทั้งชนิด IgG และ IgM ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและกลุ่มคนปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) แสดงให้เห็นว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีการสร้างแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินไม่แตกต่างจากกลุ่มคนปกติ และไม่สอดคล้องกับโรคออโตอิมมูนอื่นๆ ที่มีรายงานว่ามีการสร้างแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินมากกว่าคนปกติ เช่น schizoaffective psychosis และ rheumatoid arthritis เป็นต้น (129) ซึ่งแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินนั้นจะจับกับซีโรโทนินและอาจส่งผลให้มีปริมาณซีโรโทนินที่ลดน้อยลงได้ แต่ผลการวิจัยในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนิน และปริมาณซีโรโทนินในซีรัมไม่มีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน ส่วนผลการตรวจวัดปริมาณซีโรโทนินในพลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูง และเกล็ดเลือดระหว่างผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและกลุ่มคนปกติพบว่ามีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยที่ค่าเฉลี่ยปริมาณซีโรโทนินในพลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูงของกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและกลุ่มคนปกติเท่ากับ 76.10 ng/ml และ 162.50 ng/ml ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยปริมาณซีโรโทนินในเกล็ดเลือดของกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและกลุ่มคนปกติเท่ากับ 45.39 ng/ml และ 122.17 ng/ml ตามลำดับ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปริมาณซีโรโทนินในพลาสมาที่มีปริมาณเกล็ดเลือดสูงและเกล็ดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินนั้นน้อยกว่าปกติ ซึ่งปกติแล้วซีโรโทนินในกระแสเลือดประมาณร้อยละ 99 จะถูกเก็บไว้ที่ dense granule ภายในเกล็ดเลือด (98) และจะถูกหลั่งออกมาเมื่อมีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น (166) ส่วนกลไกการเก็บซีโรโทนินจะขึ้นอยู่กับการทำงานของ serotonin transporter บนผิวของเกล็ดเลือด ดังมีรายงานว่าเมื่อ serotonin transporter น้อยลง ทำให้ความสามารถในการดูดกลับซีโรโทนินเพื่อเก็บภายในเกล็ดเลือดน้อยลงด้วย (167,168) แต่ยังไม่พบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับความผิดปกติของ serotonin transporter ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน มีเพียงการรายงานว่ายาด้านโรคซึมเศร้าประเภทที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการส่งกลับของซีโรโทนินให้ผลดีต่อการรักษาโรคสะเก็ดเงิน (19) และการศึกษาที่พบ cytokines รวมทั้งซีโรโทนินบริเวณผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โดยที่ซีโรโทนินที่พบในบริเวณผิวหนังที่มีการอักเสบจะมีบทบาทในการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังด้วย (169) จากผลการศึกษา

ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าซีโรโทนินอาจมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน โดยเฉพาะทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและกระบวนการอักเสบ

สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ซีโรโทนินนั้นคือ tryptophan โดยอาศัยเอนไซม์ tryptophan hydroxylase ที่สร้างขึ้นโดย enterochromaffin cells ของระบบทางเดินอาหาร และ Raphe nuclei ของระบบประสาทส่วนกลาง ทำหน้าที่เปลี่ยน tryptophan ให้เป็นซีโรโทนินในที่สุด (170) แต่ซีโรโทนินที่สร้างจากระบบประสาทส่วนกลางจะไม่มีมีการแลกเปลี่ยนกับซีโรโทนินที่สร้างมาจากระบบอื่นๆ ในร่างกาย เนื่องจากระบบประสาทส่วนกลางมี blood brain barrier (BBB) ทำหน้าที่ป้องกันสารที่เข้าออกระหว่างระบบประสาทและกระแสเลือด (171) ส่วนการศึกษาถึงการสร้างซีโรโทนินที่ผิวหนังทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินนั้นยังไม่มีรายงาน แต่มีรายงานการศึกษาถึงการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นของยีนที่ทำหน้าที่ในการสร้างเอนไซม์ Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) ซึ่งมีบทบาทในสลาย tryptophan ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของผิวหนังและผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ดังแสดงในรูปที่ 5.1 (172) จึงเป็นเหตุที่ว่าผู้ป่วยโรคทางผิวหนังรวมถึงโรคสะเก็ดเงินนั้นมีปริมาณซีโรโทนินที่ลดลง เนื่องจากมีการทำลาย tryptophan ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ซีโรโทนิน และพบว่าในเกล็ดเลือดนั้นไม่มีเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ซีโรโทนิน แต่มีเพียง serotonin transporter ที่ปรากฏอยู่บนผิวของเกล็ดเลือด เพราะฉะนั้นซีโรโทนินจึงถูกเก็บสะสมอยู่ภายในเกล็ดเลือด และจะหลั่งออกมาเมื่อถูกกระตุ้นและถูกดูดกลับเมื่อกระบวนการต่างๆ เสร็จสิ้นแล้ว จากผลการศึกษาโดยใช้เทคนิค immunohistochemistry พิสูจน์ให้เห็นว่ามีการแสดง



รูปที่ 5.1 แสดงกระบวนการสลาย tryptophan ที่เกิดขึ้นบริเวณผิวหนัง

ออกของซีโรโทนินบริเวณผิวหนังที่มีรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน แต่ไม่พบการแสดงออกดังกล่าวในผิวหนังของคนปกติ (20) ดังนั้นซีโรโทนินที่แสดงออกบนผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินน่าจะสร้างมาจาก enterochromaffin cells ของระบบทางเดินอาหารและถูกเก็บสะสมอยู่ในเกล็ดเลือด และจากการวิจัยครั้งนี้ทำให้ทราบว่า กระบวนการสร้างซีโรโทนินในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินนั้นเป็นปกติ เนื่องจากพบว่าปริมาณซีโรโทนินที่มีอยู่ในซีรัมนั้นไม่แตกต่างจากคนปกติ แต่กลับพบว่าปริมาณซีโรโทนินในเกล็ดเลือดลดลง ทั้งนี้เนื่องมาจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่มีการอักเสบของผิวหนังเรื้อรัง ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบโดยมีการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือด และลิโปไซท์ดังกล่าว คือ เมื่อเกิดการอักเสบขึ้นที่บริเวณผิวหนัง เกล็ดเลือด และลิโปไซท์จะเคลื่อนที่มายังบริเวณที่อักเสบเกิดกระบวนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และมีการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบชนิดต่างรวมทั้งซีโรโทนินด้วย โดยซีโรโทนินจะทำหน้าที่ในกระบวนการอักเสบ และการแบ่งเซลล์ของผิวหนัง ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีผิวหนังชั้นหนังกำพร้าหลุดลอกมากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า (76) ในภาวะปกติเมื่อเกล็ดเลือดทำหน้าที่ในกระบวนการอักเสบเสร็จสิ้นแล้วเกล็ดเลือดจะถูกทำลายไป เกล็ดเลือดจึงมีจำนวนน้อยลงเมื่อเกิดการอักเสบในระยะแรกๆ แต่จากผลการตรวจวิเคราะห์ทางด้านโลหิตวิทยาจากการวิจัยนี้ พบว่าจำนวนเกล็ดเลือดในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเป็นปกติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ร่างกายมีการอักเสบอย่างเรื้อรังจึงทำให้มีการสร้างเกล็ดเลือดมากขึ้นเพื่อรักษาระดับของเกล็ดเลือดในกระแสเลือดให้เป็นปกติ เมื่อมีการสร้างเกล็ดเลือดเพิ่มมากขึ้นในขณะที่การสร้างซีโรโทนินเท่าเดิม จึงส่งผลให้มีปริมาณซีโรโทนินในเกล็ดเลือดลดลง นอกจากนี้ ซีโรโทนินสามารถกระตุ้นการแบ่งเซลล์ของลิโปไซท์ทั้งชนิด B cells และ T cells โดยกลไกการผ่านทางตัวรับสารซีโรโทนินชนิด  $5HT_{1A}$  (106) และยังพบตัวรับสารซีโรโทนินชนิดอื่นๆ ที่กระตุ้นการแบ่งเซลล์ของ  $CD4^+$  T cell ด้วย เช่น  $5HT_{2A}$  (164) และเมื่อเร็วๆ นี้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของตัวรับสารซีโรโทนินในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โดยพบว่ามีการแสดงออกของตัวรับสารซีโรโทนินชนิด  $5HT_{2A}$  มากขึ้นในรอยแผลของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน แต่พบการแสดงออกของ  $5HT_{2A}$  ลดลงในบริเวณที่ไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกนี้เลยในคนปกติ แต่พบการแสดงออกของตัวรับสารซีโรโทนินชนิด  $5HT_{1A}$  ลดลงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับคนปกติ (165) ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าลิโปไซท์ที่เคลื่อนมายังผิวหนังบริเวณรอยโรค ได้รับการกระตุ้นจากซีโรโทนินทำให้เกิดการขยายสัญญาณสร้างตัวรับสารซีโรโทนินที่ผิวของลิโปไซท์เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะตัวรับสาร ซีโรโทนินชนิด  $5HT_{2A}$  และส่งผลกระตุ้นให้ลิโปไซท์หลั่ง cytokines ชนิด IL-1, IL-6, IL13 และ TNF- $\alpha$  (169) ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยในครั้งนี้ที่พบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีจำนวน ลิโปไซท์มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางด้วยสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่ผลการตรวจวิเคราะห์

ทางด้านโลหิตวิทยาพบว่า จำนวน Red blood cells (RBCs) count, hematocrit, hemoglobin, total white blood cells (WBCs) count, neutrophils และ monocytes ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินและกลุ่มคนปกติ ( $p > 0.05$ ) ทั้งนี้เนื่องมาจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยมีสาเหตุจากพันธุกรรมที่มีโอกาสเกิดโรคอยู่แล้ว และมีรายงานว่าพบยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงินหลายตัว เช่น immunoglobulin super family gene ยีนที่อยู่ระหว่าง SLC9A3R1(soluble carrier family) กับ NAT9 (N-acetyl-transferase superfamily) โดย SLC9A3R1 เป็นยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของ T cell มากขึ้น และมีผลกระตุ้นการหลั่ง pro-inflammatory cytokine และ chemokine ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังด้วย (7,13)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ตรวจวัดได้กับระดับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน โดยอาศัยค่าที่ได้มาจากการคำนวณที่เรียกว่า "PASI score" และการหาความสัมพันธ์ทางสถิติแบบ Pearson's correlation จากกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ทั้งหมด 15 ราย โดย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ตรวจวัดได้กับระดับความรุนแรงของโรค เนื่องด้วยการศึกษาครั้งนี้มีประชากรผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีจำนวนน้อยและส่วนใหญ่ PASI score มีค่าอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง การเก็บข้อมูลและประชากรตัวอย่างเพิ่มมากขึ้นน่าจะสามารถบอกความสัมพันธ์ได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

การศึกษาเพื่อการวิเคราะห์หาความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสเฟอร์เตอร์ในบริเวณ promoter และ intron 2 คณะผู้วิจัยหวังว่าจะเป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการศึกษาครั้งนี้ โดยนำมาหาความสัมพันธ์ระหว่างการวิเคราะห์หาความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสเฟอร์เตอร์กับปริมาณซีโรโทนิน แต่เป็นที่น่าเสียดายอย่างยิ่งที่คณะผู้วิจัยมีอาจสามารถสรุปผลการศึกษานี้ได้ เนื่องจากข้อมูลที่ได้มีน้อยเกินไป จึงไม่สามารถนำมาทดสอบหาความสัมพันธ์ทางสถิติได้ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงนำผลการวิจัยเกี่ยวกับความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสเฟอร์เตอร์ในบริเวณ promoter และ intron 2 เข้าร่วมกับนิสิตระดับปริญญาตรี สาขาสาธารณสุขศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อหวังว่าจะเป็นประโยชน์ในการวิจัยต่อไป ซึ่งผลการวิจัยที่ได้ต่อมานั้นพบว่ากลุ่มประชากรไทยที่ทำการวิจัยมีการแสดงออกของความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสเฟอร์เตอร์ในบริเวณ promoter และ intron 2 เป็นแบบ s allele และ STin2.12 s allele ตามลำดับ และไม่มี ความแตกต่างของการแสดงออกของความหลากหลายของยีนซีโรโทนินทรานสเฟอร์เตอร์ในบริเวณ promoter และ intron 2 ระหว่างกลุ่มคนปกติและผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน