

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. กลไกและพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงิน

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคของผิวหนังกำพืด (primary keratinization disorder) ที่มีการแบ่งตัวมากกว่าปกติ จากการศึกษาทางด้านอณูพันธุศาสตร์และระบบภูมิคุ้มกันทำให้พบกลไกการเกิดโรคใหม่ ปัจจุบันโรคสะเก็ดเงินถือเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตัวเองชนิด T cell โดยเกิดในผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่มีโอกาสเกิดโรคอยู่แล้ว ซึ่งความเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังเป็นผลมาจาก cytokine ชนิดที่สร้างมาจาก Th1 เช่นมีการปรากฏของ interferon (IFN) - γ ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน และมีรายงานว่า ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วย Tumour necrosis factor (TNF) - α inhibitor ซึ่งพบว่าความรุนแรงของโรคลดลง โดยดูจาก Psoriasis Activity and Severity Index (PASI) score (21-24) และมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ anti-TNF- α biological agent (ดังแสดงในตารางที่ 2.1) ให้ผลดีกับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากมีการลดจำนวนลงของ CD3⁺ T cells ในชั้นหนังกำพืด ทำให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเป็นปกติ มีการหนาตัวของชั้นผิวหนังลดลง และลดการแสดงออกของ keratin K16 นอกจากนี้ยังลดการแสดงออกของ adhesion molecule-1 ในชั้นผิวหนังกำพืดด้วย (25)

ตารางที่ 2.1 Tumour necrosis factor (TNF) - α inhibitor ที่ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน (26)

Generic name	From	Administration	Registration status
Infliximab	Chimeric mouse-human mAb	Intravenous	PA FDA
Adalimumab	Human mAb	Subcutaneous	nr
Etanercept	Fusion protein of soluble TNFR2 + FcIg	Subcutaneous	PA & PS FDA & EMEA
Onercept	Soluble human TNFR1	Subcutaneous	nr
Pegsunercept	Pegylated form of soluble Human TNFR1	Subcutaneous	nr
CDP870	Pegylated Fab of humanized mAb	Subcutaneous	nr

mAb, Monoclonal antibody; TNFR, tumour necrosis factor receptor; Fab, fragment antigen binding. PA, psoriasis arthritis; PS, psoriasis; nr, no registration for PA or PS; FDA, Food and Drug Administration; EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal products.

ปัจจุบันความรู้เรื่องพยาธิกำเนิดของผื่นโรคสะเก็ดเงินพบหลักฐานว่าเกิดจากการทำงานระบบภูมิคุ้มกันชนิด T cell ผิดปกติ โดยที่ T cell lymphocyte จะเคลื่อนเข้ามาที่ชั้นผิวหนังแท้และหนังกำพร้า แล้วหลั่งสารเคมีหลายชนิดซึ่งส่งผลให้เกิดการอักเสบในชั้นหนังแท้ และยังทำให้หนังกำพร้าแบ่งตัวมากขึ้นอย่างผิดปกติ ส่วนหลอดเลือดแดงในหนังแท้จะเกิดการขยายตัวทำให้เกิดผื่นแดงขึ้น จากความรู้นี้จึงมีการนำยากดระบบภูมิคุ้มกัน มารักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดรุนแรงและพบว่าได้ผลการรักษาที่ดี (27) แต่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 30 จะมีผลข้างเคียงต่อการรักษา โดยมีผลต่อไต (nephrotoxicity) ทำให้ blood urea nitrogen (BUN) creatinine และความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดยาและระยะเวลาการใช้ นอกจากนี้การใช้ยาเป็นเวลานานทำให้มีโอกาสติดเชื้อ Human papilloma virus มากขึ้น ทำให้ระบบทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ เหงือกบวม (gingival hyperplasia) และมีขนตามร่างกายและบนใบหน้าผิดปกติ (hypertrichosis) (28) และยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง

ผิวหนัง (squamous cell carcinoma) โดยยาในกลุ่มนี้มีทั้งชนิด รับประทาน ฉีด และทา ยาต้าน
 แรกๆ ที่นำมาใช้ในการกดระบบภูมิคุ้มกันคือ cyclosporin โดยจะออกฤทธิ์กีดการทำงานของเซลล์
 เม็ดเลือดขาวชนิด T cell lymphocyte ปัจจุบันการรักษาด้วย mycophenolate mofetil,
 tacrolimus, ascomycin, sirolimus, monoclonal antibodies, cytokines, fusion proteins และ
 anti-metabolite ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา จากที่กล่าวมาข้างต้นนั้นแสดงให้เห็นว่าโรคสะเก็ดเงิน
 เป็นโรคที่มีความผิดปกติทางด้านระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (skin immune system) (29) และ
 จากการศึกษาพบว่าความผิดปกตินี้สามารถชักนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ
 (specific immune response หรือ acquired immunity) ซึ่งผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทำให้
 เกิดพยาธิสภาพต่างๆ ดังนี้

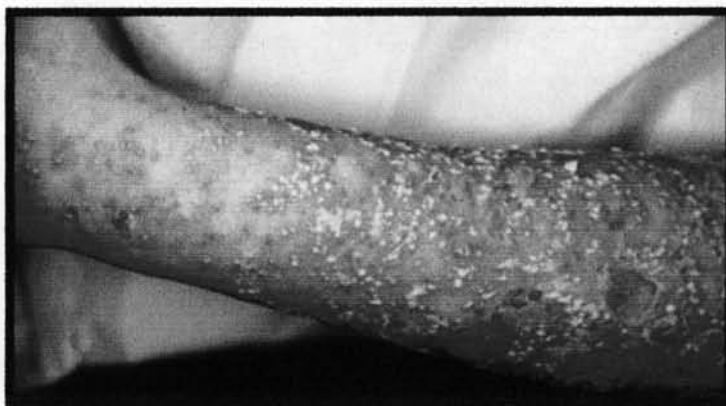
1. Plaque psoriasis โรคสะเก็ดเงินชนิดนี้พบบ่อยที่สุด ลักษณะดังแสดงในรูปที่ 2.1 จะเป็น
 ผิวหนังที่มีผื่นแดง นูนหนา มีขอบชัดเจน บนผื่นจะมีสะเก็ดขาวเหมือนเงิน ผื่นมักมีขนาด สี่
 และสะเก็ดคงเดิมเป็นเวลานานๆ สะเก็ดนี้เป็นเซลล์ผิวหนังซึ่งตายแล้ว ผิวหนังบริเวณผื่น
 มักจะแห้งและมีอาการคัน เกิดเป็นแผลได้ง่าย บางทีเรียกสะเก็ดเงินชนิดนี้ว่า psoriasis
 vulgaris มักพบบริเวณหลังหู สะโพก ท้อง และศีรษะ



รูปที่ 2.1 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Plaque psoriasis

(ที่มา: http://www.siamhealth.net/Health/Photo_teaching/psoriasis/trunk.htm)

2. Generalized pustular psoriasis ดังแสดงในรูปที่ 2.2 มีลักษณะผื่นสะเก็ดเงินแดงทั่วไปที่ผื่นจะมีตุ่มหนองขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2-3 มิลลิเมตรเกิดขึ้น ตุ่มหนองนี้ไม่ใช่เกิดจากการติดเชื้อ (sterile pustule) แต่เกิดจากเมื่อแผลแห้งแล้วก็กลับมาเป็นหนองได้อีก เรียกว่า Zumbusch pustular psoriasis หรือ Von Zumbusch ซึ่งเป็นผลมาจากการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ รวมทั้งมีการเคลื่อนที่ของ neutrophils มายังชั้นของผิวหนัง ก่อให้เกิดการอักเสบ บวม ปวด และไข้ขึ้นสูง ซึ่งลักษณะดังกล่าวมักพบตามลำตัว



รูปที่ 2.2 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Generalized pustular หรือ Zumbusch pustular psoriasis หรือ Von Zumbusch

(ที่มา: http://www.siamhealth.net/Health/Photo_teaching/psoriasis/pustular.htm)

3. Localized pustular psoriasis มีลักษณะเป็นตุ่มหนองขนาดครึ่งเซนติเมตร ที่เกิดเฉพาะบริเวณมือและเท้า ดังแสดงในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Localized pustular psoriasis

(ที่มา: http://www.siamhealth.net/Health/Photo_teaching/psoriasis/localized_pustular.htm)

4. Guttate psoriasis มีลักษณะเฉพาะ คือ ขนาดเล็กประมาณ 0.5-1.5 เซนติเมตร เหมือนรูปหยดน้ำเล็กๆ เป็นหยดๆ สีแดง (ดังแสดงในรูปที่ 2.4) ผื่นนี้จะพบมากบริเวณลำตัวและต้นแขนหรือต้นขา ไม่หนาเหมือนชนิด Plaque มักจะพบในเด็กและวัยรุ่น ผู้ป่วยหลายรายมีประวัติสัมพันธ์กับการติดเชื้อ streptococcus ที่คอ



รูปที่ 2.4 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Guttate psoriasis

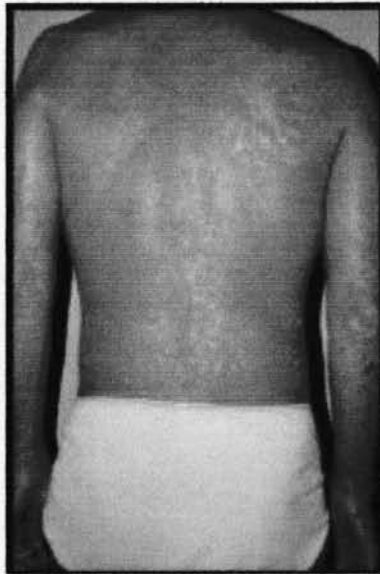
(ที่มา: http://www.siamhealth.net/Health/Photo_teaching/psoriasis/gutte.htm)

5. Inverse psoriasis สะเก็ดเงินชนิดนี้มักจะพบในคนอ้วนที่มีเหงื่อออกมากและมีการระคายเคือง เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า flexural psoriasis มักพบบริเวณข้อพับของร่างกาย เช่น ขาหนีบ รักแร้ เต้านม ก้น ลักษณะผื่นจะราบเรียบมีสะเก็ดขาวเพียงเล็กน้อย อาจไม่เห็นลักษณะเฉพาะ (hallmark) ของโรคชัดเจนนัก มีการอักเสบแดง ไม่มีขุยและหนาตัว เหมือนชนิด plaque ดังแสดงในรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Inverse psoriasis หรือ Flexural psoriasis
(ที่มา: http://www.siamhealth.net/Health/Photo_teaching/psoriasis/inverse.htm)

6. Erythrodermic psoriasis มีลักษณะเป็นผื่นแดง เป็นการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะขั้นสุดท้ายของโรคสะเก็ดเงิน และเป็นพยาธิสภาพชนิดที่พบน้อยที่สุด โดยเริ่มแรกผู้ป่วยมักมีผื่น psoriasis vulgaris นามาก่อน และเกิดการหลุดลอกของสะเก็ด ทำให้มีการแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย มักจะมีอาการปวด บวม และคันร่วมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 แสดงโรคสะเก็ดเงินชนิด Erythrodermic psoriasis
(ที่มา: <http://www.homephototherapy.com/psoriasis.htm>)

ลักษณะของผื่นผิวหนังโรคสะเก็ดเงินที่พบสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มที่ไม่มีหนอง (non-pustular psoriasis) และกลุ่มที่มีหนอง (pustular psoriasis) และแบ่งเป็นชนิดย่อยตามรูปร่าง (morphology) และการกระจายของผื่น ดังแสดงในตารางที่ 2.2 (30)

ตารางที่ 2.2 ลักษณะผื่นผิวหนังโรคสะเก็ดเงินที่พบ 2 กลุ่ม กลุ่มที่ไม่มีหนอง และกลุ่มที่มีหนอง (clinical forms of non-pustular and pustular psoriasis)

Non-pustular psoriasis	Pustular psoriasis
Psoriasis vulgaris: type 1 (early onset) type 2 (late onset) Inverse psoriasis Guttate psoriasis Erythrodermic psoriasis Drug-induced psoriasis	Generalized: von Zumbusch type impetigo herpetiformis Localized: palmo-plantar pustular psoriasis acrodermatitis continua annular pustular psoriasis

จากการศึกษาทางด้านกลไกและพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงินพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค 3 ปัจจัย คือ

1.1 ปัจจัยทางด้านภูมิคุ้มกัน (31-33)

จากการศึกษาทางด้านภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดในโรคสะเก็ดเงิน พบว่ามีความซับซ้อนและความแปรปรวนของการทำงานของเซลล์และโมเลกุลชนิดต่างๆ โดยเฉพาะความผิดปกติของเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) แบ่งได้เป็น 2 แบบ ดังแสดงในตารางที่ 2.3

1.1.1 ความผิดปกติทางด้านเซลล์ (cell-mediated immune response; CMIR) เช่น ความผิดปกติของการทำงานของ NK T cell, Dendritic cells (DCs) และ neutrophil เป็นต้น

1.1.2 ความผิดปกติทางด้านของเหลวในร่างกายที่ทำหน้าที่ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (humoral immune response; HIR) (31-33)

- Cytokines ชนิดต่างๆ
- Antimicrobial peptides เช่น defensins และ cathelicidins
- Microbial product-receptors เช่น Toll-like receptors (TLRs) และ C-type lectins
- Complement และ โปรตีนต่างๆที่ควบคุมการทำงานของ complement

ตารางที่ 2.3 ความผิดปกติทางด้านระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (skin immune system) โดยกำเนิดในโรคสะเก็ดเงิน (33)

Skin immune system elements of innate immunity	Expression in psoriasis
<p>Cellular</p> <p>Keratinocytes: epithelial barrier</p> <p>Phagocytes: neutrophilic granulocyte, monocytes / macrophages</p> <p>Dendritic cells (DCs)</p> <p>Natural killer cells (NK) and NK T cells</p>	<p>Hyperplastic</p> <p>Increased and activated</p> <p>Increased and activated, Even in uninvolved skin</p> <p>Increased and activated</p>
<p>Humoral</p> <p>Toll-like receptors (TLRs), heat shock proteins (HSPs)</p> <p>Antimicrobial peptides: defensin, cathelicidins</p> <p>Complement system</p> <p>Cytokines of innate immunity: TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18</p> <p>Chemokines:</p>	<p>Upregulated</p> <p>Upregulated</p> <p>Activated</p> <p>Upregulated</p> <p>Upregulated</p>

1.2 ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม

สาเหตุและกลไกการเกิดโรคที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่นอน แต่มีหลักฐานว่ามีปัจจัยทางพันธุกรรมเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงิน กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นถึงร้อยละ 50 หากมีประวัติบิดาหรือมารดาป่วยเป็นโรค และสำหรับการศึกษาการเกิดโรคในฝาแฝด พบว่า อุบัติการณ์การเกิดโรคในฝาแฝดไข่ใบเดียว (monozygotic twins) สูงถึงร้อยละ 35-91 และจะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 12-30 ในฝาแฝดไข่คนละใบ (dizygotic twins) (34) โดยเชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินมีการถ่ายทอดแบบเด่นแต่ลดการแสดงออก (autosomal dominant transmission with reduced penetrance) (35, 36) และบางการศึกษาเชื่อว่าเป็นการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบด้อย (recessive) (37) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงิน เช่น ยีนที่มีตำแหน่งของยีนบนโครโมโซม 6p21.3, 17q25, 4q32-35, 1q21, 3q21, 19p13-q13, 1p35-34, 16q12-13, 4q31-34 และ 16q21 (ดังแสดงในตารางที่ 2.4) นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาถึงความหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคและการดำเนินของโรคสะเก็ดเงินด้วย เช่น IL-10, IL-12B/p40 subunit, IL-19/IL-20/IL-24, IL-23R, IRF2, MGST2, PTPN22, RAPTOR, SCL12A8, SCL9A3R1/NAT9, SUMO4 และ TNF ดังแสดงในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.4 แสดงรายงานความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่สัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน (38)

Susceptibility locus	Chromosome	Candidate gene / marker	Possible gene function	Reference
PSORS1	6p21.3	Corneodesmosin (CDSN gene), Helix coiled coil rod homolog (HCR), HLA class1, HLA - CW*0602	MHC I-dependent antigen presentation	39-47
PSORS2	17q25	Immunoglobulin in superfamily gene cluster, SLC9A3R1/NAT9	Dysregulation haematopoietic and polarized epithelial cells	48-52
PSORS3	4q32-35	D4S1535	Interferon regulatory factor 2 (IRF2) (transcription factor)	53
PSORS4	1q21	Epidermal differentiation cluster (EDC)	Barrier function, induction of immune cells, chemotaxis	54-56
PSORS5	3q21	SLC12A8	Potassium / chloride transporter	57
PSORS6	19p13-q13	D19S425		58
PSORS7	1p35-34			59
PSORS8	16q12-13			60
PSORS9	4q31-34	D4S1597		61
PSORAS1	16q21	NOD2 protein		62

PSORAS, Psoriasis Susceptibility locus; PSORAS, Psoriasis arthritis Susceptibility locus.

ตารางที่ 2.5 แสดงรายงานความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนบนโครโมโซมที่สัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน (63)

Gene	Gene title	Chromosome band	Polymorphism(s) location	Reference
IL-10	Interleukin 10	1q31-q32	Promoter (microsatellite)	64
IL-12B/p40 subunit	Interleukin 12B	5q31.1-q33.1	Upstream gene, 3'-UTR (SNP)	65,66
IL-19/IL-20/IL-24	Interleukin 19 / interleukin 20 / interleukin 24	1q32	Haplotype	67
IL-23R	Interleukin 23 receptor precursor	1p31.3	Missense alteration	66
IRF2	Interferon regulatory factor 2	4q35.1	Non-coding SNP	68
MGST2	Microsomal glutathione S-transferase 2	4q28.3	Gene disruption/ non-coding SNP	69, Unpublished, Bowcock and Helms
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22	1p13.3-p13.1	Two associated haplotypes in German psoriatics	70
RAPTOR	Regulatory associated protein of mTOR	17q25	Non-coding SNPs	51,52

Gene	Gene title	Chromosome band	Polymorphism(s) location	Reference
SLC12A8	Solute carrier family 12 member A8	3q21	Non-coding haplotype in Swedish families	71
SLC9A3R1/NAT9	Solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1	17q25.1	Non-coding SNPs/ haplotype	51
SUMO4	Small ubiquitin-like modifier 4 protein	6q25.1	M55V	Unpublished, Bowcock and Helms
TNF	Tumor necrosis factor	6p21.3	Promotor SNPs	72,73

IL, interleukin; mTOR, mammalian target of rapamycin; RAPTOR, regulatory associated protein of mTOR; SNP, single-nucleotide polymorphism; TNF, tumor necrosis factor; UTR, untranslated region.

1.3 ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมและปัจจัยอื่นๆ (74)

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ยังมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและปัจจัยอื่นๆ เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรคสะกดเงิน ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค การดำเนินโรคและความรุนแรงของโรค ได้แก่

1.3.1 ปัจจัยภายนอก

สิ่งแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วยที่อาจทำให้โรคกำเริบได้ เช่น สิ่งมีชีวิตขนาดเล็กได้แก่จุลชีพชนิดต่างๆ สารเคมีและสภาวะทางกายภาพ ผู้ป่วยต้องสัมผัสสิ่งแวดล้อมเหล่านี้เป็นประจำทุกวัน ปัจจัยสิ่งแวดล้อมเหล่านี้บางครั้งอาจรุนแรง จนทำให้ผิวหนังของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติพื้นฐานทางพันธุกรรมอยู่แล้วเกิดอาการผิวหนังอักเสบขึ้นได้ หรือบางครั้งหากมีปัจจัยที่ทำให้เกิดการระคายเคืองเพียงเล็กน้อยหลายๆ ปัจจัยร่วมกัน ก็สามารถทำให้โรคสะกดเงินที่สงบอยู่กำเริบได้

ปัจจัยทางเคมี (chemical factors) สารเคมีที่ผู้ป่วยสัมผัสที่สำคัญคือ อาหาร ยา และ สารเคมีในที่ทำงาน สารเคมีที่มีการบันทึกไว้ว่าสามารถทำให้โรคกำเริบได้แก่ เช่น ยารักษาโรคจิต ประสาทกลุ่ม lithium ยารักษาโรคมาเลเรีย ยารักษาโรคหัวใจกลุ่ม Beta adrenergic adrenergic antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, iodine, digoxin และ clonidine ยาสเตอรอยด์ชนิดรับประทานและฉีดโดยจะทำให้อาการของโรคสะเก็ดเงินสงบลงในระยะแรกๆ ที่ได้รับยา แต่เมื่อใช้ไปในเวลาระยะยาวจะมีผลข้างเคียงสูงมาก เช่น ทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร โรคเบาหวานกำเริบ กล้ามเนื้อลีบและอ่อนแรง ความดันโลหิตสูง ภาวะอ้วน เป็นต้น

ปัจจัยทางชีวภาพ (biological factors) คือสิ่งมีชีวิตที่ก่อโรคกับคน ตั้งแต่จุลชีพชนิดต่างๆ ได้แก่ เชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา และปรสิตรวมทั้งแมลงต่างๆ ด้วย สิ่งมีชีวิตเหล่านี้ทำให้เกิดโรคกับผู้ป่วยแล้วส่งผลกระทบต่อโรคสะเก็ดเงินกำเริบ ตัวอย่างเช่น โรคคออักเสบจากไวรัส หรือเชื้อแบคทีเรียสเตรปโตคอคคัส (*streptococcus species*) โดยเฉพาะในเด็ก และโรคติดเชื้อ HIV ทำให้อาการผื่นผิวหนังอักเสบของโรครุนแรงและควบคุมได้ยาก สำหรับโรคติดเชื้ออื่นก็สามารถกระตุ้นให้โรคกำเริบได้เช่นกัน แต่ความสัมพันธ์อาจไม่ชัดเจนเหมือน 2 โรคดังกล่าว

ปัจจัยทางกายภาพ (physical factors) ผื่นผิวหนังของผู้ป่วยเมื่อกระทบกับสภาวะทางฟิสิกส์ที่รุนแรง เช่น การแกะเกา ขูด กัด เสียดสี ทำให้ผื่นของโรคสะเก็ดเงินกำเริบ และลุกลามออกไปได้ จึงมักพบผื่นของโรคสะเก็ดเงินบริเวณ คอ ก้น เข่า เข่า ก้นกบ เพราะเป็นตำแหน่งที่มีการแกะเกาเสียดสีมากที่สุด

1.3.2 ปัจจัยภายในร่างกาย

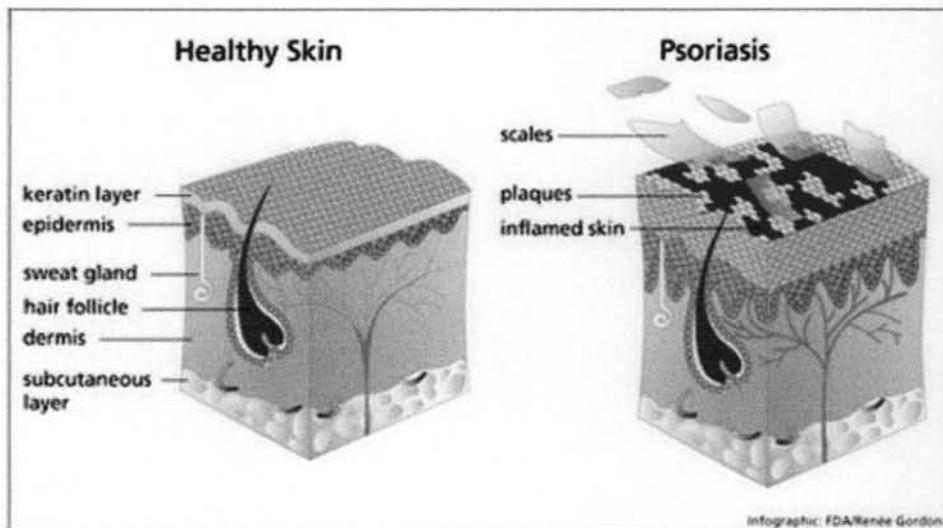
ปัจจัยที่สำคัญอีกกลุ่มหนึ่ง คือ ปัจจัยภายในของตัวผู้ป่วยเอง ได้แก่ โรคติดเชื้อซ่อนเร้นของอวัยวะภายใน การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา โรคของอวัยวะภายในต่างๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน โรคตับ โรคไต เป็นต้น โดยจะส่งผลกระทบต่อผื่นผิวหนังด้วยเสมอ ดังนั้นผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจะมีอาการกำเริบได้เมื่อเกิดโรคกับอวัยวะภายในอื่นๆ

1.3.3 ปัจจัยทางด้านจิตใจ

สภาพทางจิตใจของผู้ป่วยมีอิทธิพลต่ออาการของโรคสะเก็ดเงิน พบว่าผู้ป่วยที่เครียด หงุดหงิด โกรธง่าย นอนไม่หลับ ผื่นจะกำเริบแดงขึ้น คันมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยต้องแกะเกา ส่งผลให้โรคกำเริบขึ้นมาได้

2. ความผิดปกติของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

จากการศึกษาเซลล์ผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ stem cell population และ transiently amplifying keratinocyte population (75) ซึ่งทำให้ epidermal cell cycle ลดลงจาก 331 ชั่วโมง เหลือเพียง 36 ชั่วโมง ทำให้ keratinocyte ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีการเจริญและหลุดลอกเร็วกว่า keratinocyte ปกติประมาณ 10 เท่า (76) ดังแสดงในรูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 แสดงความผิดปกติของเซลล์ผิวหนังของโรคสะเก็ดเงินเปรียบเทียบกับเซลล์ปกติ

(ที่มา: http://www.fda.gov/fdac/features/2004/504_psoriasis.html)

นอกจากนี้ยังพบการลดลงของ keratin ชนิดที่ keratin 1 ที่จับคู่กับ keratin 10 (k1/10) แต่กลับมีการเพิ่มขึ้นของ keratin 6 ที่จับคู่กับ keratin 16 (k6/16) (77) ใน suprabasal cell ของ ผื่นโรคสะเก็ดเงิน และ keratinocyte ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินยังมีการแสดงออกของ insulin-like growth factor-1 receptors (IGF-1), β 1-integrins (78,79) และ epidermal growth factor (EGF) receptor เพิ่มขึ้นอีกด้วย (80) ส่งผลให้ชั้นผิวหนังในส่วน comeocyte, corneodesmosomes และ cornified envelope ไม่ยึดติดกันเป็นโครงสร้างที่แข็งแรงของชั้นซีไคล

และไม่สามารถปล่อยสารที่บรรจุอยู่ภายใน odland body ออกมาอยู่นอกเซลล์ได้ ซึ่งสารนี้จะประกอบไปด้วย glycolipid sterols และ phospholipids มีหน้าที่ไปเคลือบ corneocyte ไว้เพื่อช่วยป้องกันการสูญเสียน้ำของเซลล์ และช่วยทำให้เซลล์ยึดติดกันอย่างมีประสิทธิภาพในสภาวะปกติ หรือในผิวหนังของคนปกติ ดังนั้นการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนังผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินนี้จึงเกิดขึ้นแบบไม่สมบูรณ์ (incomplete differentiation / parakeratosis) ทำให้มีการสูญเสียน้ำของเซลล์ผิวหนังในชั้น stratum corneum จึงทำให้เซลล์ผิวหนังในชั้นนี้ไม่ยึดติดกันและโครงสร้างไม่แข็งแรง กลายเป็นผื่นสะเก็ดเงินบนผิวหนังของผู้ป่วย (81,82) นอกจากนี้แล้วยังพบการแสดงออกของ intracellular cell adhesion molecule (ICAM) -1, CD40 และ human leukocyte antigen dimensional reconstruction (HLA-DR) บน basal / suprabasal keratinocytes บนรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (83) โดยปกติแล้ว ICAM-1 จะมี ligand สำหรับ β 2-integrins ซึ่งจะปรากฏอยู่บน T cells, DCs และ neutrophils และสามารถขนส่ง leukocyte มายังผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (intraepidermal) ส่วน CD40 และ HLA-DR ก็จะไปจับกับ T cells receptors เช่นเดียวกัน จากนั้นจะนำส่งสัญญาณไปที่เซลล์ผิวหนัง ทำให้มีการสังเคราะห์โปรตีน, vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) และสารเคมีอื่นๆ ที่ใช้ในกระบวนการแบ่งเซลล์ (mitogens) บนหนังหลุดเลือดในปริมาณสูง ปัจจัยเหล่านี้ช่วยดึงดูดเม็ดเลือดขาวชนิด T cells และ neutrophils ออกนอกหลอดเลือดมายังชั้นของผิวหนังเพิ่มมากขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังที่เกิดโรค (84-86) ลักษณะเฉพาะของโรคสะเก็ดเงินที่เกิดขึ้นระหว่างการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังและกระบวนการอักเสบยังเป็นผลมาจากการสร้าง S100 โปรตีน ชนิด A7, A8, A9 และ A12 ของ epidermal differentiation complex (EDC) ที่เพิ่มสูงขึ้นด้วย (87) ความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นนี้มิใช่ความผิดปกติทางด้านระบบภูมิคุ้มกันเพียงด้านเดียวเท่านั้นแต่ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางด้านพันธุกรรมร่วมด้วย โดยมีรายงานว่า การแสดงออกของ TNF และ IFN- γ ในปริมาณสูงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเป็นผลมาจากการขาดการควบคุมทางพันธุกรรมร่วมด้วย (88, 89) งานวิจัยที่สนับสนุนถึงความผิดปกติทางด้านเซลล์ผิวหนังกับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน คือ การฉายาหลายชนิดที่มีฤทธิ์โดยตรงต่อ activated T cells ในการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน พบว่าได้ผลดีสามารถควบคุมโรคสะเก็ดเงินได้ แต่ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังได้ และการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ โดยการนำเซลล์ผิวหนังมากระตุ้นด้วย cytokines หลายชนิดที่หลั่งมาจาก T- cells เช่น IL1, IL6, IL8, TNF- α และ IFN- γ พบว่าสารดังกล่าวสามารถกระตุ้นและเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวหนังได้ (keratinocyte proliferation and activation) (79,80)

เซลล์อื่นๆ ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่ผิดปกติไปในโรคสะเก็ดเงินคือ Langerhans cell เป็น dendritic cells พบอยู่ในชั้น stratum spinosum โดยแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ผิวหนัง เป็นเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจากไขกระดูก (bone marrow) หน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง โดยที่ผิวเซลล์จะมีการแสดงออกของ CD1a, C3 receptor และ Fc receptor เป็นต้น ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวกับ allergic contact dermatitis และ cell-mediated reaction (delayed type hypersensitivity) ของผิวหนัง

3. โรคสะเก็ดเงินของเล็บมือและเล็บเท้า (1)

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเกือบทุกรายจะพบความผิดปกติที่เล็บร่วมด้วย โดยความผิดปกติที่เล็บมือพบได้ถึงร้อยละ 50 เล็บเท้าพบได้ร้อยละ 35 ลักษณะผิดปกติที่พบมีตั้งแต่ ผิวของเล็บเป็นหลุมเล็กๆ จนถึงผิดรูปร่างขรุขระทั้งเล็บ ลักษณะผิดปกติที่พบนอกจากนี้ ได้แก่ เล็บหนามีขุยขาวได้ เล็บ เล็บล่อนจากพื้นเล็บ เป็นต้น

4. ข้ออักเสบจากโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis arthritis) (2, 90)

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเกิดอาการเอ็นและข้ออักเสบ ร้อยละ 5.4-7 ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีอาการข้ออักเสบเกิดตามหลังอาการผื่นผิวหนังอักเสบ พบเพียงร้อยละ 15 ที่อาการข้ออักเสบนำหน้าอาการผิวหนังอักเสบ อีกร้อยละ 10 อาการผิวหนังอักเสบและอาการข้ออักเสบเกิดขึ้นพร้อมๆ กัน อาการปวดข้อและข้ออักเสบในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินแบ่งเป็นหลายกลุ่มตามลักษณะอาการและอาการแสดงทางผิวหนัง ดังนั้นอาการทางข้อในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อมแตกต่างกัน ข้ออักเสบที่พบบ่อยคือ ข้อนิ้วมือ นิ้วเท้า ข้อเท้า ข้อศอก หรือข้อไหล่ ข้อต่อของกระดูกสันหลัง ข้อสะโพกก็พบได้ อาการบวมแดงร้อนตามข้อเหล่านี้ แสดงถึงการอักเสบรุนแรง ลักษณะของข้ออักเสบที่พบบ่อยมีด้วยกัน 5 ลักษณะ ดังนี้

4.1 Symmetric Arthritis หมายถึงการอักเสบของข้อที่เหมือนกันทั้งสองข้าง เป็นหลายข้อ อาการเหมือนกับโรค rheumatoid ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยข้ออักเสบจะเป็นมากขึ้นจนกระทั่งพิการ

4.2 Asymmetric Arthritis ข้อที่อักเสบมักเป็น 1-3 ข้อเป็นด้านใดด้านหนึ่งมักเป็นที่บริเวณข้อใหญ่ เช่น ข้อเข่า ข้อสะโพก ข้อเท้า ข้อมือ บางรายอาจจะเป็นที่นิ้วมือ

4.3 Distal Interphalangeal Predominant (DIP) เป็นข้อที่ติดกับเล็บ มักจะมีการเปลี่ยนแปลงที่เล็บร่วมด้วย

4.4 Spondylitis มีการอักเสบของกระดูกสันหลังทำให้มีอาการข้อติดของคอ หลัง และกระดูกสันหลัง สะโพก ทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวแล้วปวด

4.5 Arthritis Mutilans มักเป็นข้อเล็กและมีการทำลายข้อ ทำให้ข้อผิดรูป

5. ความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน [Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score](91)

การประเมินความรุนแรงของโรคจะมีประโยชน์ในการเลือกการรักษา การประเมินความรุนแรงจะอาศัยปริมาณพื้นที่ที่เป็นโรค นอกจากปริมาณพื้นที่แล้วยังดูตำแหน่งที่เป็นด้วย ค่าที่ได้มีตั้งแต่ 0-72 และมาจากการคำนวณตามสมการดังนี้ คือ

$$\text{PASI score} = 0.1(R_h + T_h + S_h)A_h + 0.2(R_u + T_u + S_u)A_u + 0.3(R_l + T_l + S_l)A_l + 0.4(R_f + T_f + S_f)A_f$$

โดยที่	R_h, R_u, R_l, R_f	หมายถึง ความแดง (redness) ของผื่นผิวหนังโรคสะเก็ดเงิน ที่บริเวณศีรษะ (head) ขา (upper extremities) ลำตัว (trunk) และแขน (lower extremities) ตามลำดับ ระดับความรุนแรงจะมีตั้งแต่ 0-4
	T_h, T_u, T_l, T_f	หมายถึง ความหนา (thickness) ของผื่นผิวหนังโรคสะเก็ดเงิน ที่บริเวณศีรษะ ขา ลำตัว และแขน ตามลำดับ ระดับความรุนแรงจะมีตั้งแต่ 0-4
	S_h, S_u, S_l, S_f	หมายถึง สะเก็ดเงิน (scaliness) ที่ปกคลุมบนผื่นผิวหนังโรคสะเก็ดเงิน ที่บริเวณศีรษะ ขา ลำตัว และแขน ตามลำดับ ระดับความรุนแรงจะมีตั้งแต่ 0-4
	A_h, A_u, A_l, A_f	หมายถึง ปริมาณพื้นที่ (area) ที่เป็นโรค โดยจะดูที่บริเวณศีรษะ ขา ลำตัว และแขน ตามลำดับ ระดับความรุนแรงจะมีตั้งแต่ 0-6

โดยทั่วไปจะแบ่งความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินออกเป็น 3 ระดับ คือ

- 5.1 ชนิดเป็นน้อย (mild psoriasis) ค่า PASI score จะน้อยกว่า 2 โดยมากพบผื่นเป็นแห่งๆ ที่เข้า ข้อศอก หลังศีรษะ การรักษาให้ความชุ่มชื้น ยาทา แชมพู
- 5.2 ชนิดเป็นปานกลาง (moderate psoriasis) ค่า PASI score อยู่ระหว่าง 2-10 ผื่นโดยมากจะอยู่ที่แขน ขา ลำตัว หลังศีรษะ การรักษาจะใช้ยาทา ให้ phototherapy และยารับประทาน
- 5.3 ชนิดเป็นรุนแรง (severe psoriasis) ค่า PASI score มากกว่า 10 ผื่นส่วนใหญ่จะแดง หรือเป็นตุ่มหนอง ทำให้มีการหลุดลอกของผิวหนัง ผู้ป่วยมักจะมีข้ออักเสบร่วมด้วย การรักษาจะให้ phototherapy และยารับประทาน

6. ระบาดวิทยา (92)

อุบัติการณ์ของโรคสะเก็ดเงินในแต่ละพื้นที่ของโลกจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ ลักษณะทางภูมิศาสตร์ และสิ่งแวดล้อม คนผิวขาวในอเมริกาเหนือพบอุบัติการณ์ของโรคสะเก็ดเงินร้อยละ 2 ขณะที่คนอินเดียนแดงในประเทศสหรัฐอเมริกาเกือบไม่เป็นโรคนี้เลย และในประชากรอเมริกาใต้พบร้อยละ 0.97 ประชากรเยอรมันร้อยละ 1.3 ประชากรอังกฤษร้อยละ 1.6 ประชากรสวีเดนร้อยละ 2.3 ในประเทศญี่ปุ่นและชาวเฮสกีไม่มีอุบัติการณ์ของโรคสะเก็ดเงินต่ำ แต่สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์และความชุกของโรคนี้ในประชากรทั่วไป ที่คลินิกโรคผิวหนังโรงพยาบาลศิริราชมีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมารับการตรวจวันละประมาณ 10 คน และมีรายงานว่าพบโรคสะเก็ดเงินได้บ่อยประมาณร้อยละ 0.5-4 ของประชากรทั่วโลก

7. การวินิจฉัย อาศัยประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก (93)

7.1 ลักษณะทางคลินิก

7.1.1 ประวัติ

- เป็นผื่นเรื้อรัง
- อาจจะมีหรือไม่มีอาการคัน
- บางรายมีประวัติครอบครัว

- ผื่นอาจกำเริบได้ภายหลังภาวะติดเชื้อ ความเครียด หรือหลังได้รับยาบางชนิด เช่น lithium, antimalaria, beta-blocker, NSAID และ alcohol

7.1.2 การตรวจร่างกาย

- ผื่นหนึ่ง มีผื่นหนาสีแดง ขอบเขตชัดเจนปกคลุมด้วยขุยหนาขาวคล้ายสีเงิน ซึ่งสามารถขูดออกได้ง่าย และเมื่อขูดขุยหมดจะมีจุดเลือดออกบนรอยผื่น (Auspitz's sign) ผื่นอาจเกิดบนรอยแผลถลอกหรือรอยแผลผ่าตัด

- เล็บ พบมีหลุม (pitting) เล็บร่อน (onycholysis) ปลายเล็บหนา มีขุยใต้เล็บ (subungual hyperkeratosis) หรือ จุดสีน้ำตาลใต้เล็บ (oil spot)

- ข้อ มีการอักเสบของข้อซึ่งอาจเป็นได้ทั้งข้อใหญ่ ข้อเล็ก เป็นข้อเดียว หรือหลายข้อ และอาจจะมีข้อพิการตามหลังการอักเสบเรื้อรัง

7.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

7.2.1 การตรวจทางพยาธิวิทยา พยาธิสภาพของผื่นสะเก็ดเงินจะมีลักษณะเฉพาะ แต่ไม่จำเป็นทุกราย อาจทำเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและช่วยวินิจฉัยโรคในกรณีที่มีปัญหา

7.2.2 การตรวจต่อไปนี้อาจเลือกทำเฉพาะที่มีอาการหรือข้อบ่งชี้

- ย้อมสีแกรมและเพาะเชื้อแบคทีเรีย ถ้ามีตุ่มหนอง

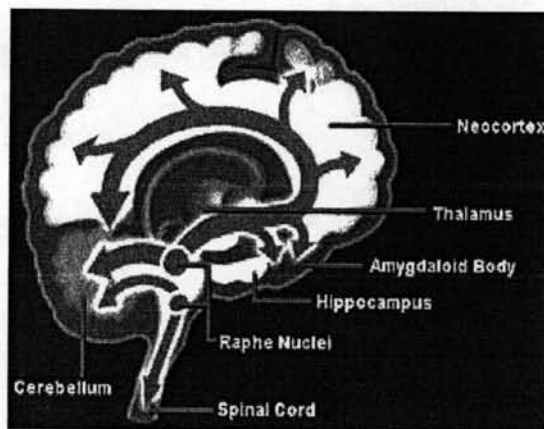
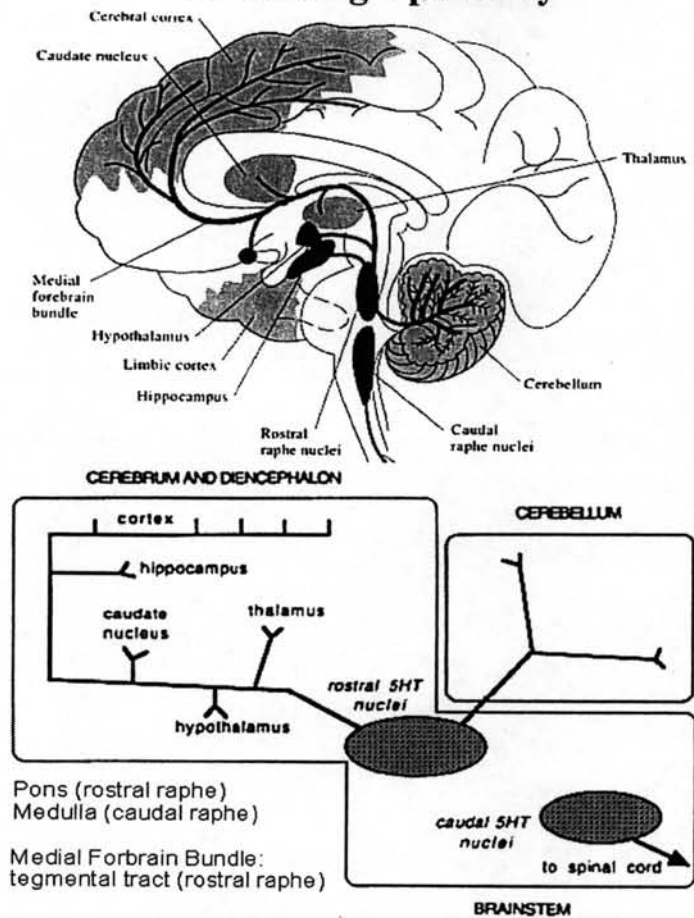
- ถ้ามีอาการข้ออักเสบอาจส่งตรวจทางรังสี และตรวจหา rheumatoid factor เพื่อแยกโรค rheumatoid arthritis

- ในรายที่มีอาการรุนแรง เจ็บปล้นหรือมีปัจจัยเสี่ยง ควรเจาะ anti HIV antibody

8. สารสื่อประสาทซีโรโทนิน

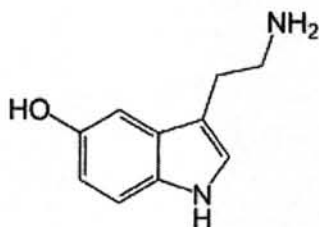
สารสื่อประสาทซีโรโทนินถูกค้นพบครั้งแรกโดย Dr. Vittorio Erspamer ในปี ค.ศ. 1930 จาก acetone extract ของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารของกระต่าย ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และตั้งชื่อสารชนิดนี้ว่า "เอนเทอรามิน (enteramine)" (94) ต่อมาในปี ค.ศ. 1940 Dr. Irving Page สามารถสกัดแยกสารตัวนี้ได้จากซีรัม โดยพบว่ามันทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด และเป็นที่มาของการตั้งชื่อสารชนิดนี้ว่า "ซีโรโทนิน (serotonin)" มาจากคำว่า "serum" กับ "tone" มีความหมายว่าสารที่มีอยู่ในซีรัม หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1948 ได้มีรายงานการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสารซีโรโทนินและระบบประสาทส่วนกลาง (95) ส่วนโครงสร้างของซีโรโทนินนั้นได้มีการศึกษาและรายงานไว้ในปี ค.ศ. 1949 (96) จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1952 จึงรู้ว่าเอนเทอรามินกับซีโรโทนินนั้นเป็นสารตัวเดียวกัน สำหรับการศึกษาทางด้านกายวิภาคศาสตร์ของระบบประสาทซีโรโทนินมีการศึกษาครั้งแรกในปี ค.ศ. 1964 โดยเทคนิค fluorescence histochemistry พบว่ากลุ่มเซลล์ประสาท (neurons) ที่สร้างซีโรโทนินอยู่ที่ Raphe nuclei แล้วส่งใยประสาทไปยัง hypothalamus, limbic system, neocortex และ spinal cord (97) ดังแสดงในรูปที่ 2.8

Serotonergic pathway



รูปที่ 2.8 แสดง serotonergic pathway ในระบบประสาท
 (ที่มา: <http://www.antidepressantsfacts.com/serotoninpathway.gif>)

ซีโรโทนินมีชื่อทางเคมีว่า 5-hydroxytryptamine ใช้ตัวย่อ 5-HT มีสูตรทั่วไปคือ $C_{10}H_{12}N_2O$ และมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.9 พบได้ทั้งในสัตว์ ผลไม้ น้ำตาล ข้าว นม และ ัญพืชทุกชนิด เช่น เหล็กในตัวต่อ (wasp sting) พิษแมงป่อง (scorpion venom) ไก่ทอง (turkey) สับปะรด กล้วย ลูกพลับ มะเขือเทศ กีวี และถั่วชนิดต่างๆ จากรายงานพบว่า ซีโรโทนินจะมี ปริมาณมากที่สุดในถั่ว (98-100)



รูปที่ 2.9 แสดงสูตรโครงสร้างของซีโรโทนิน

(ที่มา:<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/dd/Serotonin-skeletal.png/180px-Serotonin-skeletal.png>)

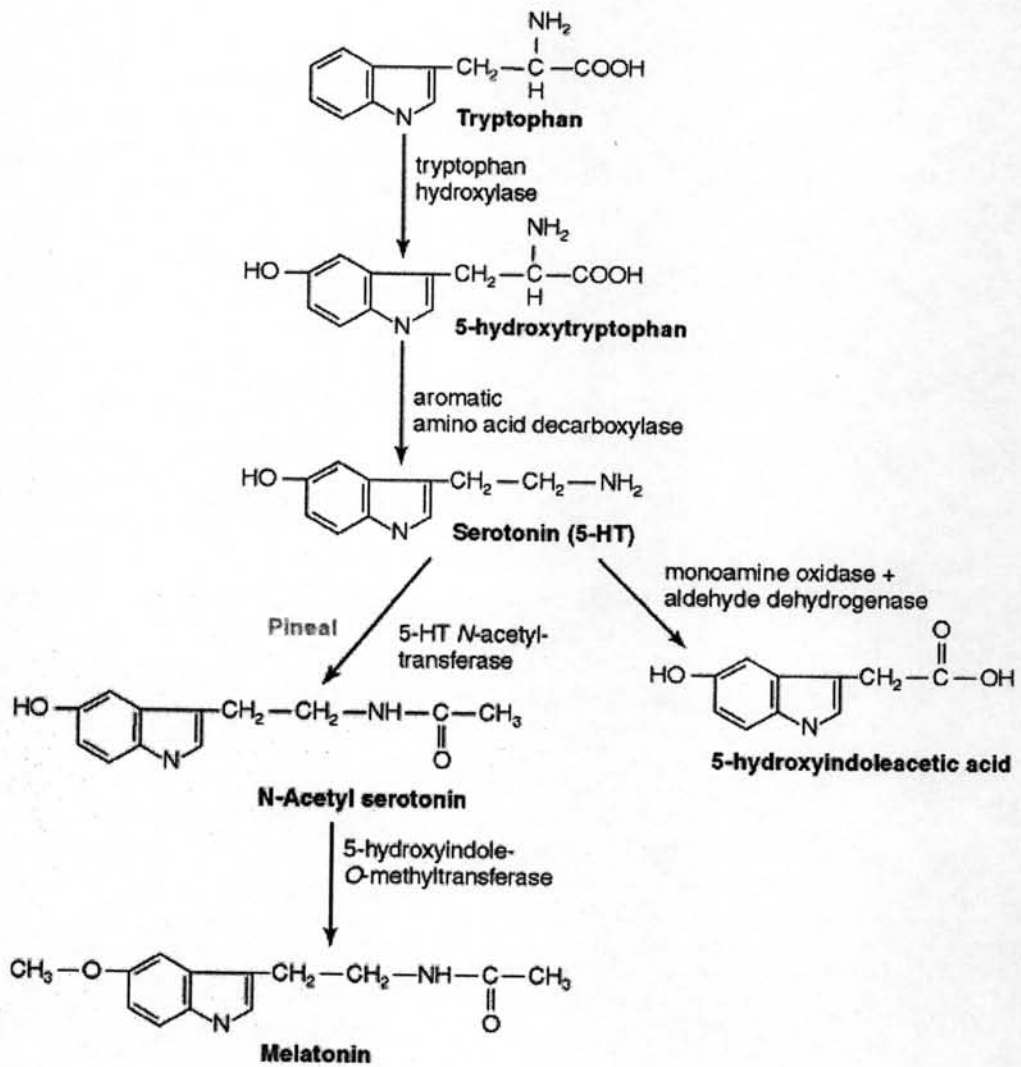
ซีโรโทนิน ถูกสร้างที่ปลายประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง และ enterochromaffin cells ในระบบทางเดินอาหารของเยอบุผนังลำไส้ โดยสร้างมาจากสารตั้งต้น คือ กรดอะมิโน tryptophan ซึ่งได้มาจากการบริโภคอาหารเป็นหลัก และถูก hydroxylation โดย tryptophan hydroxylase อาศัยออกซิเจนและ bipterin เป็นโคแฟกเตอร์ได้เป็น 5-hydroxytryptophan แล้ว ถูก decarboxylase เปลี่ยนเป็น ซีโรโทนิน (ดังแสดงในรูปที่ 2.10) และเก็บไว้ในถุง (vesicles) และแหล่งเก็บ ในภาวะปกติร่างกายมนุษย์มีซีโรโทนินอยู่ประมาณ 5-10 mg โดยพบว่า 90% ของ ซีโรโทนินที่สร้างขึ้นอยู่ที่ enterochromaffin cells ในทางเดินอาหารที่เหลือส่วนใหญ่ออกสู่เลือด และระบบประสาทส่วนกลาง (98) การหลังซีโรโทนินจะต้องอาศัยแคลเซียมไอออนชักนำ คือ เมื่อมีการกระตุ้นปลายประสาทจะชักนำแคลเซียมวิ่งเข้าเซลล์ตั้งให้ถุงเก็บสารสื่อประสาท ซีโรโทนินมาชิดเยื่อหุ้มเซลล์ก่อนประสาน แล้วปล่อยสารสื่อประสาทซีโรโทนินออกไปที่ช่อง ประสาน ซีโรโทนินจะออกฤทธิ์โดยการไปจับกับตัวรับซีโรโทนิน (5-HT receptor) โดยเฉพาะ 5-HT₁ receptor และ 5-HT₂ receptor ซึ่งมีความสามารถในการจับสูง ตัวรับทั้งสองชนิดพบได้ที่ สมอง ในขณะที่ 5-HT₂ receptor พบที่ลำไส้และอวัยวะส่วนอื่นด้วย การออกฤทธิ์ให้ผลทั้งกระตุ้น และยับยั้ง ส่วนใหญ่มีผลต่อการเผาผลาญโดยเพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) จากการศึกษาในแมวพบว่า ถ้าทำลาย Raphe nuclei แมวจะนอนไม่หลับ และเมื่อให้ยา

ที่ลดการสังเคราะห์ซีโรโทนิน ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน ดังนั้นซีโรโทนินจึงควบคุมการนอนหลับชนิด non rapid eyes movement (non REM) การทำลายฤทธิ์ซีโรโทนินส่วนใหญ่จะถูกเก็บเข้า (reuptake) ปลายประสาทส่วนที่เหลือถูกทำลายโดย monoamine oxidase และ aldehyde dehydrogenase ได้สารสุดท้ายคือ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) และขับออกในทางปัสสาวะ ในต่อมพิเนียล (pineal gland) ซีโรโทนินจะถูกเปลี่ยนไปเป็นเมลาโทนิน (melatonin) ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ ดังแสดงในรูปที่ 2.10 (101-107)

บทบาทและหน้าที่ของซีโรโทนิน เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารโดยไปกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบเกิดการบีบตัวของลำไส้ ในระบบหมุนเวียนโลหิต ซีโรโทนินจะกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ส่วนของระบบประสาทส่วนกลาง ซีโรโทนินจะควบคุมการนอนหลับ อุดหนุนภูมิ ความเจ็บปวด การแสดงออกทางอารมณ์และพฤติกรรม และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน (prolactin) ดังนั้นความผิดปกติของระบบซีโรโทนิน อาจทำให้เกิดโรคจิตชนิดซิมเศร่า ซีโรโทนินยังทำงานสัมพันธ์กับโดปามีน (dopamine) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศ นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายและกระบวนการอักเสบด้วย

ยาที่มีผลต่อการทำงานของซีโรโทนิน

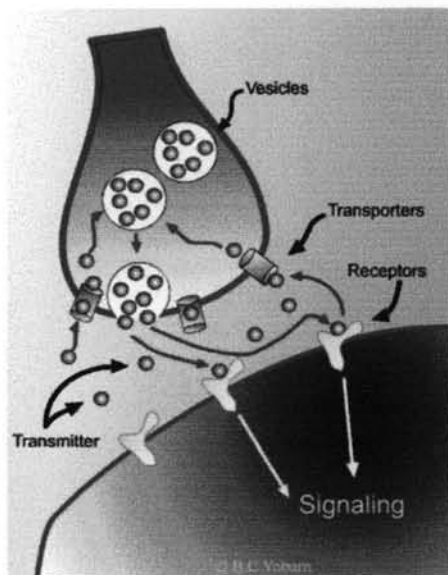
- Lysergic acid diethylamide (LSD) คือ ยาที่ทำให้เกิดประสาทหลอน เป็น serotonin antagonist
- Chlorpromazine จะแย่งซีโรโทนินในการจับกับตัวรับซีโรโทนิน
- Descending serotonergic fiber จาก Raphe nuclei จะยับยั้งการนำสัญญาณความเจ็บปวดจากดอร์ซัลฮอร์น (dorsal horn) ของไขสันหลัง



รูปที่ 2.10 แสดงการสร้างและการทำลายฤทธิ์ของซีโรโทนิน
(ที่มา: <http://www.cs.wisc.edu/caitlin/papers/Prozac/8.gif>)

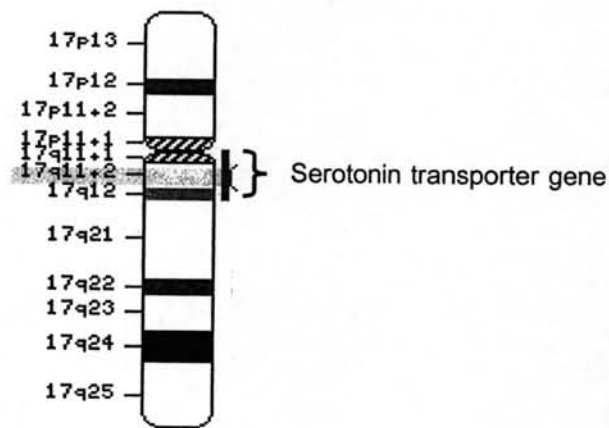
8.1 ซีโรโทนินทรานสปอร์เตอร์ (serotonin transporter : 5HTT)

serotonin transporter จัดอยู่ในกลุ่มของ Na^+/Cl^- -dependent membrane transporter family ทำหน้าที่ในการดูดกลับของซีโรโทนิน เริ่มจากที่ซีโรโทนินถูกปล่อยออกมาจากถุงของ presynaptic nerves เข้าสู่ synaptic cleft และไปจับกับตัวรับซีโรโทนินที่อยู่บน postsynaptic neuron เพื่อกระตุ้นกระบวนการต่างๆ ภายในร่างกาย หลังจากนั้น serotonin transporter จะทำหน้าที่ในการดูดกลับซีโรโทนินจาก synaptic cleft เข้าสู่ presynaptic nerves (108) ดังแสดงในรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.11 แสดงการทำหน้าที่ของ serotonin transporter ในการดูดกลับซีโรโทนิน
(ที่มา: <http://facpub.stjohns.edu/~yoburnb/pages/dictimages/reuptake2.gif>)

บริเวณที่มีการแสดงออกของ serotonin transporter อยู่ที่เซลล์ประสาท ลำไส้ เกิดเลือด และเม็ดเลือดขาว (109, 110) โดยสร้างมาจาก serotonin transporter gene ซึ่งตั้งอยู่บน SLC6A locus บนโครโมโซมคู่ที่ 17 (17q11.1-17q12) (111) มีขนาด 37.8 kb ประกอบด้วย 14 exons และกรดอะมิโน 630 ตัว (112) ดังแสดงในรูปที่ 2.12 ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าซีโรโทนินมีบทบาทสำคัญในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้น serotonin transporter ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ serotonergic pathway จึงมีส่วนเกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลางในการควบคุมอารมณ์ จิตใจ และพฤติกรรมด้วยเช่นกัน มีนักวิจัยหลายกลุ่มทำการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ของ serotonin transporter gene พบว่าความหลากหลายที่เกิดขึ้นนั้นมีมากมาย เช่น



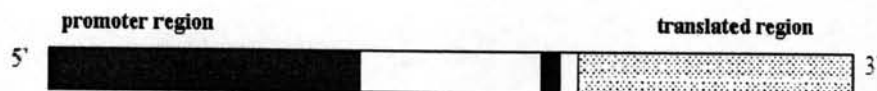
รูปที่ 2.12 แสดงตำแหน่งของ serotonin transporter gene บนโครโมโซมคู่ที่ 17
(ที่มา: <http://www.bio.davidson.edu/courses/GENOMICS/2004/Cobain/SafariScreenSnapz001.jpg>)

- ความหลากหลายที่เกิดขึ้นในส่วนของ regulatory domains หรือ promoter ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน (113-115) มีลักษณะเป็นท่อนดีเอ็นเอลำดับเบสซ้ำ (repetitive elements) ที่อยู่ทาง 5' flanking region ห่างจากจุดเริ่มต้นการถอดรหัส (transcription start site) เหนือขึ้นไปประมาณ 1.4 kb ก่อให้เกิดความยาวที่แตกต่างกัน 44 bp ถือเป็นความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกิดจาก insertion/deletion เรียกความหลากหลายนี้ว่า serotonin transporter gene linked polymorphism region (5HTTLPR) ดังแสดงในรูปที่ 2.13 สามารถแบ่งออกเป็น 3 แบบ โดยในแต่ละชุดนั้นมีประมาณ 20-23 bp คือ

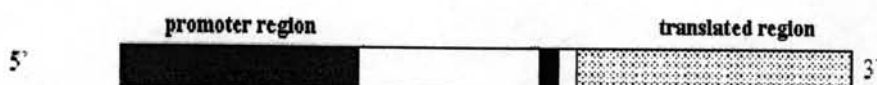
1. มีชุดดีเอ็นเอซ้ำกัน 14 ชุด เรียกว่า "short หรือ s allele"
2. มีชุดดีเอ็นเอซ้ำกัน 16 ชุด เรียกว่า "long หรือ l allele"
3. มีชุดดีเอ็นเอซ้ำกัน 18-20 ชุด เรียกว่า "extra long หรือ xl allele"

จากการศึกษาความหลากหลายของซีโรโทนินในส่วน promoter พบว่า l allele จะมี basal activity มากกว่า s allele ถึงสองเท่า ทำให้มีการสร้าง mRNA ของ 5HTT เพิ่มขึ้นเป็น 1.4-4.7 เท่า นอกจากนี้แล้วยังทำให้มีระดับการสร้างโปรตีนมากกว่าด้วย กล่าวคือ ถ้ามีการแสดงออกของจีโนไทป์ (genotype) เป็นแบบ ll จะมีความสามารถในการนำซีโรโทนินไปใช้ (uptake serotonin) หรือดูดกลับซีโรโทนินได้มากกว่าการแสดงออกแบบ ls และ ss ถึง 1.9-2.2 เท่า ดังนั้นการแสดงออกแบบ s genotype จึงทำให้มีปริมาณซีโรโทนินน้อยมีผลทำให้มีเกิดความวิตกกังวลหรือความเครียดมากกว่า เมื่อเทียบกับ l genotype (116)

**Serotonin Transporter
Long Allele**



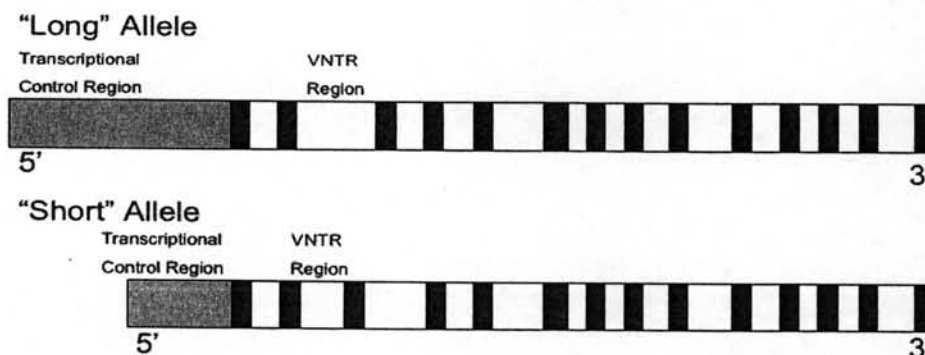
**Serotonin Transporter
Short Allele**



รูปที่ 2.13 แสดงความหลากหลายของ serotonin transporter gene แบบ 5HTTLPR

(ที่มา: http://www.biovita.fi/5-HTT_alleles.gif)

- ความหลากหลายที่เกิดขึ้นในส่วน intron 2 ประกอบด้วย repetitive element 9 ชุด 10 ชุด และ 12 ชุดโดยในแต่ละชุดนั้นมีคู่เบสซ้ำประมาณ 16-17 bp เรียกความหลากหลายนี้ว่า serotonin transporter variable number of tandem repeat (5HTTVNTR) หรือ STin2 (ดังแสดงในรูปที่ 2.14) ซึ่งมีผลการศึกษาพบว่า การมี 5HTTVNTR แบบ 12 ชุด จะมีการ transcription ยีน 5-HTT ต่ำกว่า 10 ชุด (117)
- ความหลากหลายที่เกิดขึ้นจากการขาดหายไปของยีนประมาณ 381 คู่เบส {del(17(q11.2))} ซึ่งมีตำแหน่งอยู่บริเวณระหว่าง transcription start site และ promoter พบว่า คนปกติที่มีสุขภาพดีมีการขาดหายไปของยีนบนตำแหน่งนี้น้อยกว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (118)
- ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกิดจากการมี polyadenylation ที่บริเวณ 3'UTR เรียกว่า "G/T single nucleotide polymorphism (SNP)" ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการเคลื่อนที่ของ 5-HTT mRNA เพื่อออกไปสังเคราะห์โปรตีนภายในไซโตพลาสซึม แต่ยังไม่มียานการศึกษาที่ให้ผลว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมแบบนี้สัมพันธ์กับโรคหรือภาวะใดๆ เลย (119)



รูปที่ 2.14 แสดงความหลากหลายของ serotonin transporter gene ในส่วน intron 2

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

8.2 แอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนิน (autoantibodies to serotonin)

แอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินถูกค้นพบครั้งแรกในซีรัมของผู้ป่วยโรค fibromyalgia (120) ซึ่งเป็นโรคที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับการแสดงออกทางอารมณ์และพฤติกรรม เช่น มีความวิตกกังวล ซึมเศร้า (121-123) หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินในโรคที่มีความผิดปกติในการควบคุมสารสื่อประสาทซีโรโทนินในระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ โรคซึมเศร้า (depression) และโรคจิตเภทที่มีความหวาดกลัว (paranoid schizophrenia) (124) และพบว่าแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินจัดว่าเป็น natural autoantibody (125, 126) ซึ่งมีหน้าที่ในการกำจัดของเสียจากกระบวนการเมตาบอลิซึมและเซลล์ที่หมดอายุขัย (senescent cells) นอกจากนี้ยังมีหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อจากเชื้อจุลชีพ ป้องกันการเกิดโรคออโตอิมมูน และซ่อมแซมระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากการบาดเจ็บ โดยทั่วไปแล้ว natural autoantibody พบได้ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคออโตอิมมูน แต่จะไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพ ยกเว้นโรคออโตอิมมูนบางชนิด เช่น Systemic lupus erythematosus (SLE), Rheumatoid arthritis และ autoimmune thyroiditis (127, 128) และเมื่อไม่นานมานี้มีรายงานการศึกษาแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินในผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับ psychiatric disorders พบว่า แอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโทนินจะมีสูงมากขึ้นในผู้ป่วยโรค schizoaffective psychosis, chronic alcoholism และ rheumatoid arthritis แต่จะมีลดลงในผู้ป่วย multiple sclerosis และ depression (129) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบ anti-serotonin receptor ซึ่งจะไปรบกวนการทำงานของตัวรับซีโรโทนิน ในซีรัมของผู้ป่วยโรค paranoid schizophrenia และ major depression และพบว่าการศึกษาที่ serotonin receptor ถูกยับยั้ง เป็นสาเหตุที่ทำให้การควบคุมทางระบบภูมิคุ้มกันสูญเสียโดยเฉพาะในโรค schizophrenia จะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันมากมาย โดยจะสังเกตได้จาก การมี autoantibodies

หลายชนิด เช่น autoantibodies ต่อ nuclear antigen, histone, brain structures และต่อ viruses เป็นต้น (130-135)

8.3 ซีโรโตนินกับโรคสะเก็ดเงิน

ซีโรโตนินมีบทบาทสำคัญในการเป็นตัวกลางในการเชื่อมโยงระหว่างระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบผิวหนัง ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วว่า โรคสะเก็ดเงินเกิดจากความผิดปกติทางด้านพันธุกรรมและมีปัจจัยสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้น แต่สาเหตุที่สำคัญในการเกิดพยาธิสภาพมาจากความแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน โดยซีโรโตนินจะมีบทบาทต่อเซลล์ผิวหนัง ซึ่งจะไปกระตุ้นการแบ่งเซลล์ผิวหนังและเซลล์ของลิมโฟไซต์ ทั้งชนิด B cells และ T cells โดยเกิดกลไกผ่านทางตัวรับซีโรโตนิน ชนิด 5HT_{1A} บนลิมโฟไซต์ (136) และมีการกระตุ้นให้ลิมโฟไซต์หลั่ง cytokines เพื่อกระตุ้นให้เกิดกระบวนการแบ่งเซลล์ผิวหนังเพิ่มขึ้น ซึ่งมีหลักฐานที่แสดงถึงบทบาทของซีโรโตนินในระบบภูมิคุ้มกันปกติที่ควบคุมให้ T cells เกิดการกระตุ้นได้อย่างเหมาะสมด้วย (optimal T-cell activation) (137) และจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างซีโรโตนินและพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงิน มีการรายงานว่ายาด้านโรคซึมเศร้า ประเภทที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการส่งกลับของซีโรโตนิน ให้ผลดีต่อการรักษาโรคสะเก็ดเงิน (19) และมีการแสดงออกของซีโรโตนินบริเวณผิวหนังที่มีรอยแผลของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน แต่ไม่พบการแสดงออกดังกล่าวในผิวหนังของคนปกติ (20) นอกจากนี้ ยังมีการรายงานว่ามีบางโรคที่มีความสัมพันธ์กับระดับของแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโตนินเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะโรคที่มีความแปรปรวนของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งโรคนี้มีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน โดยพบว่าร้อยละ 5-42 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจะมีอาการข้ออักเสบ และแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโตนินอาจเป็นตัวบ่งชี้ภาวะของโรคสะเก็ดเงินได้ แต่ยังไม่มีการรายงานการศึกษาแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโตนินในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ไม่มีอาการข้ออักเสบร่วมด้วย ดังนั้น คณะผู้วิจัย จึงต้องการศึกษาปริมาณของซีโรโตนิน และแอนติบอดีของตนเองต่อซีโรโตนินในเลือดของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเปรียบเทียบกับคนปกติ

8.4 เทคนิคที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณซีโรโธนิน

เทคนิคที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณซีโรโธนินที่นิยมตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน คือ radioimmuno assay (RIA) (138-145), ELISA (146) โดยที่เทคนิค RIA เป็นเทคนิคที่ใช้สารรังสีมาช่วยแสดงผลของปฏิกิริยาแอนติเจน-แอนติบอดี ส่วนเทคนิค ELISA จะใช้เอนไซม์มาช่วยในการแสดงผลของปฏิกิริยาดังกล่าวแทน ซึ่งทั้งสองเทคนิคนี้มีความไวใกล้เคียงกัน แต่จะเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม จึงทำให้ยังมีความไม่จำเพาะต่อการตรวจวัดซีโรโธนิน แต่อย่างไรก็ตามเทคนิค ELISA ไม่มีอันตรายจากรังสีเหมือนเทคนิค RIA และอีกเทคนิคที่ได้รับความนิยมใช้ในการตรวจวัดซีโรโธนินคือ เทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง (High performance Liquid Chromatography; HPLC) หรือบางครั้งเรียกว่า โครมาโทกราฟีของเหลวภายใต้ความดันสูง (High Pressure Liquid Chromatography) ซึ่งเป็นเทคนิคที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายและมีการพัฒนาเพื่อใช้ตรวจวัด ซีโรโธนินอยู่อย่างต่อเนื่อง เริ่มแรกถูกนำมาใช้ในการตรวจวัดซีโรโธนินในเกล็ดเลือด พลาสมา และเลือดครบส่วน ในคนปกติ พบว่าการตรวจวัดซีโรโธนินโดยเทคนิคนี้ให้ผลที่จำเพาะมากกว่าเทคนิค RIA และ ELISA โดยมากใช้ในงานวิจัยโดยเฉพาะทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพื่อศึกษาขบวนการดูดซึมยา และสามารถตรวจวัดได้ทั้งในส่วนของ เลือดครบส่วน ซีรัม เกล็ดเลือด เนื้อเยื่อ และสารน้ำในร่างกาย (147-152) โดยมีหลักการแยกองค์ประกอบของสารผสม แบบกายภาพเคมี (physico-chemical method) การแยกเกิดขึ้นได้เนื่องจากอันตรกิริยา (interaction) หรือการกระจายตัวที่แตกต่างกัน (differential distribution) ของแต่ละองค์ประกอบในสารระหว่าง 2 เฟส คือ เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ที่มีคุณสมบัติเป็นของไหลซึ่งเป็นของเหลวและเป็นตัวพาตัวอย่างเคลื่อนที่ผ่านอีกเฟสหนึ่งซึ่งอยู่กับที่ (stationary phase) ที่มีพื้นที่ผิวมาก ทำหน้าที่เป็นตัวแยกและอาจจะเป็นของแข็ง ของเหลวบนผิวของแข็ง หรือเจล (gel) โดยที่ stationary phase จะอยู่ในรูปแบบที่บรรจุอยู่ในคอลัมน์ (column chromatography) ซึ่งการกระจายตัวที่แตกต่างกันขององค์ประกอบ ระหว่าง 2 เฟส ที่กล่าวมาแล้วนั้น อาจจะเป็นเนื่องมาจากความแตกต่างของคุณสมบัติทางกายภาพหรือสมบัติทางเคมี เช่น จุดเดือด การละลาย ความมีขั้ว (polarity) เป็นต้น ทำให้แต่ละองค์ประกอบเคลื่อนที่ผ่าน stationary phase ด้วยอัตราเร็วที่ต่างกันที่เป็นกลไกสำคัญ และนำไปสู่การแยกในที่สุด

กลไกการแยกใน HPLC มีด้วยกัน 5 กลไก คือ กลไกการแยกชนิด Steric Exclusion Chromatography (SEC), กลไกการแยกชนิด Adsorption Chromatography กลไกการแยกชนิด Liquid-Liquid Chromatography (LLC) กลไกการแยกชนิด Bonded Phase Chromatography (BBC) และกลไกการแยกชนิด Ion-Exchange Chromatography (IEC) ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงกลไกที่นำมาใช้แยกซีโรโธนินเท่านั้น คือ กลไกการแยกชนิด Bonded Phase Chromatography

(BBC) หมายถึง การใช้ความแตกต่างระหว่างเฟส 2 เฟส และจะต้องไม่ละลายกัน การแยกแบบ BPC นั้นได้รับการพัฒนาเพื่อแก้ไขปัญหาต่างๆ ใน LLC คือ กลไก BPC นั้นมีการทำปฏิกิริยาเคมีที่ทำให้ liquid phase เชื่อมต่อดัวยพันธะ covalent ที่แข็งแรงกับ silanol group ที่เป็น active site ของผิว silica (solid support) ทำให้ stationary phase นั้นเสถียร ไม่มีข้อจำกัดในเรื่องอุณหภูมิและการละลาย โดยเฉพาะสามารถทำ gradient ได้ กลไกการแยก BPC ชนิด Reverse-Phase Chromatography นั้นเป็นวิธีการแยกที่ได้รับความนิยมสูงสุด ทั้งนี้เนื่องจากมีความคล่องตัวสูง โดยเวลาที่ใช้ในการทำคอลัมน์อยู่ในสภาวะสมดุล (column equilibrium time) นั้นเร็วมาก ทำให้สามารถเปลี่ยนแปลงสัดส่วนผสมของ mobile phase ใน gradient elution ได้อย่างรวดเร็ว ตัวอย่างของสารบรรจุที่ใช้ประจำ ได้แก่ ชนิด C-18 และ C-8 ซึ่งการเตรียมสารบรรจุชนิด BPC ทำได้โดยการทำปฏิกิริยาของ silanol group ที่ผิวของอนุภาค silica ด้วย silica derivatizing reagent ส่วนคอลัมน์ที่ได้รับความนิยมมากในด้าน HPLC จะเป็นแบบ reverse-phase ชนิด C-18 จะมี octadecylsilane bonded phase สารบรรจุชนิด "reverse-phase" ใช้ stationary phase ชนิด non-polar และใช้ mobile phase ชนิด polar เป็นสารประเภท hydrophobic โดยทั่วไปใช้กับ mobile phase ที่เป็น methanol หรือ acetonitrile ผสมน้ำ ในคอลัมน์ประเภทนี้ จะเกิดการเหนียวรั้งเนื่องจาก interaction ของ stationary phase กับโมเลกุลสาร ซึ่งจะแสดงการเหนียวรั้งตัวอย่างที่สัมพันธ์โดยตรงกับความยาวของโมเลกุลลูกโซ่ของ bonded-phase ปริมาณ และชนิดของ non-polar group ของสารตัวอย่าง

เทคนิค HPLC ที่นำมาตรวจวัดซีโรโทนินเริ่มแรกใช้ electrochemical (HPLC-EC) เป็นตัวตรวจวัด (147-155) หลังจากทราบว่าซีโรโทนินเป็นสารที่มีคุณสมบัติในการเรืองแสง (native fluorescence) จึงเริ่มมีการนำ fluorescence (HPLC- fluorescence) มาใช้ในการตรวจวัดซึ่งมีทั้งแบบ non derivatization และ derivatization เนื่องจากขั้นตอนในการ derivatization นั้นยุ่งยากและทำให้มีการสูญเสียซีโรโทนินไปในขั้นตอนนี้ จึงยังไม่นิยมเท่า HPLC-EC ต่อมาในระยะหลังๆ ระบบ HPLC ถูกพัฒนามากขึ้นเพื่อลดระยะเวลาการเตรียมตัวอย่างก่อนการแยกด้วยอันตรกิริยาของ stationary phase และ mobile phase (postcolumn) จึงได้มีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในการตรวจวัดซีโรโทนิน (156-160) และเมื่อไม่นานมานี้ระบบ HPLC ถูกนำมาใช้ควบคู่กับ mass spectrometry เพื่อแยกหาโมเลกุลของสารและถูกนำมาตรวจวัดซีโรโทนินในพลาสมา แต่พบว่าค่าใช้จ่าย และค่าบำรุงรักษาค่อนข้างสูง อีกทั้งยังต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการตรวจวัดด้วย (161)

จากการศึกษาการตรวจวัดซีโรโทนินโดยเทคนิค HPLC ในเลือดครบส่วน พลาสมา และเกล็ดเลือด ในคนปกติ พบว่าปริมาณซีโรโทนินที่ตรวจวัดในตัวอย่างแต่ละชนิดมีค่ากว้างมาก เช่น ค่าปกติของซีโรโทนินในพลาสมาของคนปกติจะมีตั้งแต่ 40-450 ng/ml (151, 153) เนื่องจากค่า

ของซีโรโทนินที่ได้จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสภาวะปัจจัยต่างๆ เช่น สภาวะของปฏิกิริยาของโครมาโตกราฟี ความยาวของ column และขั้นตอนการเตรียมตัวอย่าง เป็นต้น โดยมากจะประสบปัญหาในเรื่องการเตรียมตัวอย่าง คือ สูญเสียปริมาณซีโรโทนินที่จะทำการตรวจวัดจากขั้นตอนการกำจัดสารอื่นที่ไม่ใช่ซีโรโทนินในตัวอย่าง (153, 154) ตัวอย่างที่ได้รับความนิยมในการวัดซีโรโทนินนั้นคือ เกล็ดเลือด เนื่องจากเกล็ดเลือดจะถูกกระตุ้นให้หลังซีโรโทนินได้ง่ายในหลอดทดลองและสามารถแยกออกจากพลาสมาโดยที่เกล็ดเลือดไม่ถูกทำลาย แต่จะใช้เวลาในการเตรียมตัวอย่างนานกว่าตัวอย่างอื่นๆ ที่นำมาทำการวัดซีโรโทนิน (152) นอกจากนี้ยังมีชุดตรวจวัดซีโรโทนินสำเร็จรูปที่อาศัยหลักการ RIA, ELISA (162) และ HPLC (163) จำหน่ายในปัจจุบันด้วย ซึ่งชุดตรวจสำเร็จรูปที่อาศัยหลักการ ELISA จะเป็นที่นิยมใช้แพร่หลาย แต่ชุดตรวจสำเร็จรูปที่อาศัยหลักการ HPLC นั้นยังไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากความแตกต่างของสภาวะปัจจัยต่างๆ ดังที่ได้ยกตัวอย่างมาข้างต้นแล้ว