

บทคัดย่อ

ฤทธิ์ต้านอาการวิตกกังวลของยาฟลูอ็อกซีทีนมีผลลดประสิทธิภาพลงในผู้ป่วยที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน และ/หรือในผู้ที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์ดังกล่าวยังไม่เคยได้รับการทดสอบในสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะในโมเดลที่ใช้หนูขาวเพศเมียที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาพฤติกรรมกังวลในหนูขาดเอสโตรเจนจากการตัดรังไข่ขนาด 4 สัปดาห์ ซึ่งได้รับยาเอสโตรเจนเสริม (10 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง) และ/หรือ ยาฟลูอ็อกซีทีน (10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการป้อนทางปาก) เนื่องจากเป็นที่ทราบดีว่าฟลูอ็อกซีทีนมีผลลดอาการวิตกกังวลในหนูเพศผู้ ผู้วิจัยจึงทดสอบผลของยาฟลูอ็อกซีทีนในหนูเพศผู้ก่อน ผลการวิจัยพบว่า หนูเพศผู้ที่ได้รับยาฟลูอ็อกซีทีนมีระดับความกังวลลดลง ซึ่งเป็นการยืนยันว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการต้านอาการวิตกกังวลจริง แต่การวิจัยในหนูเพศเมียที่ตัดรังไข่กลับพบว่าระดับความกังวลไม่มีความแตกต่างกันในหนูที่ได้และไม่ได้รับยานี้ ส่วนเอสโตรเจนที่ให้เสริมในหนูที่ตัดรังไข่สามารถลดความกังวลได้ และการให้ยาฟลูอ็อกซีทีนในหนูตัดรังไข่ที่ได้รับเอสโตรเจนเสริมไม่ทำให้ความกังวลลดลงมากขึ้น ซึ่งเป็นการยืนยันว่า ยาฟลูอ็อกซีทีนใช้ไม่ได้ผลในหนูที่ตัดรังไข่แม้ว่าจะได้รับเอสโตรเจนเสริมอยู่ด้วยก็ตาม นอกจากนี้ เอสโตรเจนมีผลเพิ่มการแสดงออกของยีนเอสอีอาร์ที (ซึ่งสร้างโปรตีนขนส่งซีโรโทนินกลับเข้าเซลล์) และยีนทีพีเอช (ซึ่งสร้างโปรตีนทริปโตแฟนไฮดรอกซิเลสสำหรับสังเคราะห์ซีโรโทนิน) ในสมองหนูส่วนดอร์ซัลราเฟ แต่ไม่มีผลต่อยีนดังกล่าวในสมองส่วนฟรอนทัลคอร์เท็กซ์, ฮิปโปแคมปัส, เซปตัม, อะมิกดาลา และ เพอร์อะเควติกัล-เกรย์ ผลการวิจัยสรุปได้ว่า ยาฟลูอ็อกซีทีนมีผลลดความกังวลในหนูเพศผู้ แต่ไม่มีผลต่อหนูเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่แม้ว่าจะได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเสริมอยู่ อย่างไรก็ตามฮอร์โมนเอสโตรเจนเองกลับมีผลลดความกังวลในหนูเพศเมียที่ตัดรังไข่ ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องจากการปรับเมแทบอลิซึมของซีโรโทนินในสมองส่วนดอร์ซัลราเฟโดยฮอร์โมนเอสโตรเจน

คำสำคัญ : ความกังวล; ยาฟลูอ็อกซีทีน; ทริปโตแฟนไฮดรอกซิเลส; elevated plus-maze; elevated T-maze; open field

Abstract

The anxiolytic effect of fluoxetine (Flx) was often ineffective in postmenopausal and estrogen-deficient patients, but such effect had not been experimentally demonstrated, particularly in the female rat model of estrogen deficiency. Here we determined the anxietylike behaviors in ovariectomized (Ovx) rats treated for 4 weeks with 10 µg/kg 17β-estradiol s.c. (Ovx+E2), 10 mg/kg Flx p.o. (Ovx+Flx) or a combination of both (Ovx+E2+Flx). Since Flx is known to induce anxiolysis in males, we first evaluated the Flx regimen in male rats. The results showed that anxiety-like behaviors were reduced in Flx-treated male rats. In contrast, Ovx+Flx rats still exhibited the same anxiety-like behaviors as in Ovx rats. Both Ovx+E2 and Ovx+E2+Flx rats, however, showed comparable reductions in anxiety-like behaviors, suggesting that Flx had no anxiolytic-like effect. Furthermore, E2 and E2+Flx similarly upregulated the mRNA expression of serotonin reuptake transporter (SERT) and tryptophan hydroxylase-2 in the dorsal raphe of Ovx rats, while having no effect on SERT expression in the frontal cortex, hippocampus, septum, amygdala and periaqueductal gray. In conclusion, Flx induced anxiolytic-like action in male rats. In Ovx rats, it was E2 and not Flx that exerted the anxiolytic-like action, which was mediated, in part, by altering serotonin metabolism in the dorsal raphe.

Keywords : anxiety; elevated plus-maze; elevated T-maze; open field; real-time PCR; selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI); tryptophan hydroxylase (TPH)