

ผลของแอลธีอะนีนต่อการลดความวิตกกังวล ในผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยที่จังหวัดสุพรรณบุรี

นิภาพรรณ แสงมณี, พ.บ.* , ภัครวรรณ สิทธิประภาพร, ปร.ด.* , ณัฐพล เพ็งสุวรรณเกษม, ปร.ด.*
วงศ์พร รัตนบุญ, วท.ม.* , อารยา สาริกะภูติ, ปร.ด.* , กานต์ วงศ์ศุภสวัสดิ์, ปร.ด.*
ธัมมทิวัตต์ นรารัตน์วันชัย, ปร.ด.* , วงเดือน บัณฑิต, ปร.ด.* และ Azizuddin Khan, ปร.ด.**

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดข้อมูลสองทาง วัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาผลของแอลธีอะนีนในการลดความวิตกกังวล ความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยและมีภาวะวิตกกังวล จำนวน 20 ราย แบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่มโดยการสุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีน 200 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกลุ่มละ 10 ราย โดยรับประทานเพียงครั้งเดียว จากนั้นทำการเก็บข้อมูลประเมินค่าความวิตกกังวลโดยใช้แบบวัดความวิตกกังวลขณะเผชิญ (Stress-Trait Anxiety Inventory) วัดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ ก่อนและหลังทำการทดลอง 60 นาที วิเคราะห์ข้อมูลโดยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติ paired t-test วิเคราะห์ผลก่อนและหลังการทดลองภายในกลุ่มเดียวกัน ส่วนการวิเคราะห์ผลต่างก่อนและหลังการทดลองใช้สถิติ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวลขณะเผชิญภายหลังการทดลองของกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$) ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวในกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.021$) เมื่อเปรียบเทียบความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวและอัตราการเต้นของหัวใจพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากงานวิจัยสามารถสรุปได้ว่าแอลธีอะนีนสามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการลดระดับความวิตกกังวลในคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยได้

คำสำคัญ : แอลธีอะนีน ภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย ความวิตกกังวล

* สำนักวิชาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

**Department of Humanities and Social Sciences, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, Maharashtra, India

Correspondence: wichian.sit@mfu.ac.th

(Received: November 26, 2023; Revised: April 9, 2024; Accepted: June 1, 2024)

Effects of L-theanine on Reducing Anxiety in Patients with Mild Cognitive Impairment at Suphanburi province

Nipapan Sangmanee, M.D.^{*}, Phakkarawat Sittiprapaporn, Ph.D.^{*}, Nuttapon Pengsuwankasem, Ph.D.^{*}

Warongporn Rattanabun, M.Sc.^{*}, Araya Sarikaphuti, Ph.D.^{*}, Karnt Wongsuphasawat, Ph.D.^{*}

Thamthiwat Nararatwanchai, Ph.D.^{*}, Wongdyan Pandii, Ph.D.^{*} & Azizuddin Khan, Ph.D.^{**}

Abstract

This randomized, double-blind, placebo-controlled trial aimed to determine the effect of L-theanine on anxiety symptoms in individuals with mild cognitive impairment (MCI). Twenty individuals diagnosed with mild cognitive impairment (MCI) were enrolled in the study. Randomly, 200 mg of L-theanine or a placebo was given to each participant. Before and 60 minutes after the intervention, the anxiety state was measured using the Stress-Trait Anxiety Inventory (STAI)-state. To assess the effects of anxiety, physiological indicators such as blood pressure and heart rate were also recorded before and an hour after the experiment. Descriptive data were analyzed using frequencies, percentage, mean, and standard deviation. Wilcoxon signed rank was applied to evaluate the parameters within groups to compare pre- and post-intervention, and the Mann-Whitney U test was applied to evaluate the mean difference between groups.

The results showed a significant decrease in STAI scores following the single dose of 200 mg of L-theanine administration ($p=0.023$). Systolic blood pressure was significantly lower following L-theanine administration ($p=0.021$), while diastolic blood pressure and heart rate did not significantly change. Our collective findings suggest that L-theanine could be a potential nutraceutical alternative for managing anxiety in individuals with mild cognitive impairment (MCI), emphasizing its therapeutic potential and potential benefits for cognitive well-being and overall quality of life in this population.

Keywords: L-theanine Anxiety Anti-anxiety effect Mild Cognitive Impairment

^{*}School of Anti-Aging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University

^{**}Department of Humanities and Social Sciences, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, Maharashtra, India

บทนำ

ในปัจจุบันนี้ทั่วโลกกำลังประสบกับภาวะการมีจำนวนประชากรผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากข้อมูลขององค์การสหประชาชาติ พบว่าประชากรผู้สูงในปี พ.ศ.2563 มีจำนวนประชากรผู้สูงอายุที่มากกว่า 65 ปี จำนวน 727 ล้านคน หรือคิดเป็น ร้อยละ 9.3 และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเป็นจำนวน 1.5 พันล้านคน ในปี พ.ศ.2593 หรือคิดเป็นจำนวน 16% ซึ่งมีสัดส่วนของผู้สูงอายุคิดเป็น 1 ใน 6 ของประชากรทั่วโลก (United nation, 2022) ประเทศไทยเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ตามนิยามขององค์การสหประชาชาติตั้งแต่ปี พ.ศ.2548 โดยมีสัดส่วนผู้สูงอายุเกินร้อยละ 10 ของประชากรทั้งหมดในประเทศไทย ในปี พ.ศ.2564 ประเทศไทยมีประชากรผู้สูงอายุ 12.5 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 19 ของประชากรทั้งหมด และคาดว่าในปี พ.ศ.2583 คาดว่าประเทศไทยจะมีประชากรผู้สูงอายุจำนวนมากถึง 20.5 ล้านคน คิดเป็นประมาณ 1 ใน 3 ของประชากรทั้งหมด (Situation of The Thai Elderly, 2020)

ผู้สูงอายุจะมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านร่างกาย ทางด้านจิตใจและอารมณ์ มีการเปลี่ยนแปลงของสมองทางด้านความจำ มีการเสื่อมของเซลล์ประสาท ภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment: MCI) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ เป็นภาวะที่มีการรู้คิด (cognitive function) เริ่มเสื่อมลงมากกว่าเกณฑ์เฉลี่ยของคนในกลุ่มอายุเท่าๆ กัน แต่ยังไม่ได้เข้าสู่ขั้นภาวะสมองเสื่อม (dementia) (Petersen, 2004) จากข้อมูลอุบัติการณ์ในปี พ.ศ.2561 พบว่า เมื่ออายุเพิ่มขึ้นจะพบภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยเพิ่มมากขึ้นด้วย ในกลุ่มผู้มีอายุ 60-64 ปี พบได้ร้อยละ 6.7 และผู้ที่มีอายุ 80-84 ปี พบได้ถึงร้อยละ 25.2 และผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย มีโอกาสที่จะพัฒนาไปสู่ภาวะโรคสมองเสื่อม (dementia) ร้อยละ 8-15 ต่อปี (Murman, 2015) นอกจากนี้กลุ่มอาการทางจิตเวชและระบบประสาท (neuropsychiatric symptoms) พบได้มากถึงร้อยละ 35-85 (Martin et al., 2020) ในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ภาวะวิตกกังวล ปัญหาเรื่องนอนไม่หลับ เป็นต้น ซึ่งกลุ่มอาการทางจิตเวชและระบบประสาทพบว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้คนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย พัฒนาไปสู่การเป็นโรคสมองเสื่อมได้ จากข้อมูลงานวิจัยของ Gulpers et al. (2016) แสดงให้เห็นถึงอุบัติการณ์ของอาการวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยพบได้ ร้อยละ 11-55 ทำให้คนไข้มีภาวะการรู้คิดที่แย่ลง และการมีภาวะเครียดที่เรื้อรังยังส่งผลกระทบต่อทำให้เกิดความไม่สมดุลของระบบฮอร์โมนในร่างกาย นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งในการเพิ่มโอกาสที่จะทำให้ผู้ป่วยพัฒนาจนเกิดภาวะสมองเสื่อมได้

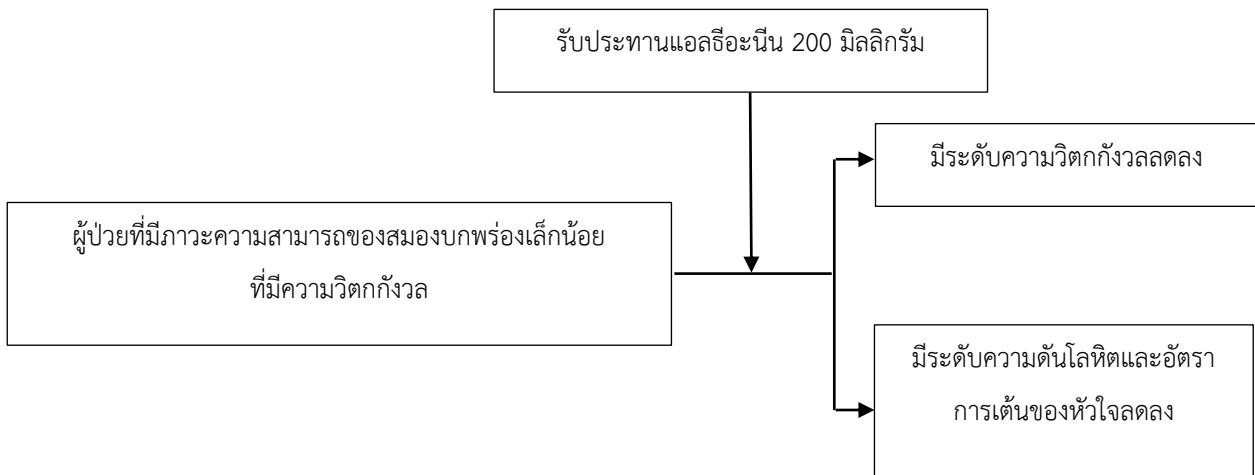
การรักษาป้องกันไม่ให้เกิดคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย มีการสูญเสียการรู้คิดของสมองมากขึ้น จนนำไปสู่ภาวะสมองเสื่อม โรคอัลไซเมอร์ หรือโรคทางระบบประสาทอื่นๆ เป็นสิ่งที่สำคัญ เพื่อชะลอการพัฒนาไปสู่ภาวะสมองเสื่อม การรักษาความวิตกกังวลในคนไข้กลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งจำเป็น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนในการรักษาอาการวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย จากการทบทวนอย่างเป็นระบบโดย Regan et al. (2013) พบว่า การบำบัดโดยการแก้ปัญหา (problem solving therapy: PST) และการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive-behavioral therapy: CBT) ช่วยลดอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลในคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยได้ดี รวมถึงช่วยให้คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย

นอกเหนือจากการบำบัดทางจิตที่กล่าวถึงข้างต้นแล้ว การใช้สารสกัดจากธรรมชาติยังได้รับความนิยมอย่างมากในการจัดการกับความวิตกกังวล เนื่องจากมีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่น้อย ชาเขียวถูกนำมาใช้เพื่อเพิ่มความผ่อนคลายเป็นระยะเวลานานแล้ว ซึ่งสารสกัดแอลธีอะนีน (L-theanine) เป็นกรดอะมิโนแอซิดชนิดหนึ่งที่พบได้มากในใบชาเขียว แอลธีอะนีนเป็นกรดอะมิโนที่ไม่ละลายในน้ำ และส่วนใหญ่พบในต้นชา (*Camellia sinensis*) (Cooper, 2012) จากงานวิจัยพบว่า แอลธีอะนีนมีประโยชน์ในหลายด้าน ได้แก่ ช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ (Turkuzu & shanlier, 2017) ช่วยผ่อนคลายความเครียด (Camfield et al., 2014) และลดความดันโลหิต (Yoto et al., 2012) จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า แอลธีอะนีนสามารถผ่านแนวกันเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ในระยะเวลา 30 นาที ถึง 5 ชั่วโมงหลังการทานแอลธีอะนีน จากคุณสมบัติเหล่านี้ทำให้แอลธีอะนีนสามารถควบคุมการหลั่งของสารสื่อประสาทและควบคุมความรู้สึกอารมณ์ได้ (Adhikary & Mandal, 2017) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Sakamoto et al. (2019) พบว่า แอลธีอะนีนปริมาณ 200–400 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลในการลดความวิตกกังวลและลดความเครียด

จากการค้นคว้าพบว่า ยังไม่มีงานวิจัยใดก่อนหน้านี้ที่ศึกษาผลของแอลธีอะนีนในการลดความวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยมาก่อน ซึ่งแอลธีอะนีนเป็นสารตัวหนึ่งที่น่าสนใจ งานวิจัยนี้จึงทำการศึกษาผลของแอลธีอะนีนในการลดอาการวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย ซึ่งอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดความวิตกกังวลสำหรับคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยได้

กรอบแนวคิดในการวิจัย

จากงานวิจัยของ White et al., 2016 พบว่า เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลธีอะนีน 200 มิลลิกรัม ช่วยลดระดับความเครียดหลังรับประทาน 1 ชั่วโมง และลดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล เพิ่มคลื่นสมองแอลฟา (alpha wave) ซึ่งช่วยให้จิตใจสงบ มีสมาธิมากขึ้น นอกจากนี้แอลธีอะนีนยังยับยั้งการจับของกลูตาเมตกับรีเซพเตอร์ในสมอง (Williams et al., 2020) และยังพบว่า แอลธีอะนีนส่งผลต่อการทำงานของสารสื่อประสาท โดยเพิ่มระดับของสารซีโรโทนิน (serotonin) โดพามีน (dopamine) และกาบา (gaba) ทำให้เกิดความผ่อนคลาย และลดความเครียดได้ (Shen et al, 2019) เมื่อมีระดับความเครียด ความวิตกกังวลที่ลดลง จะมีผลทำให้ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ทำงานลดลง และระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nervous system) ทำงานมากขึ้น จะทำให้อวัยวะเกิดการตอบสนอง โดยมีระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงได้ ในงานวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาผลของแอลธีอะนีนในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองบกพร่องเล็กน้อยที่มีภาวะวิตกกังวล โดยให้ผู้ป่วยรับประทานแอลธีอะนีน 200 มิลลิกรัม หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ได้วัดระดับความวิตกกังวล ค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจอีกครั้ง สรุปเป็นกรอบแนวคิดในการวิจัยดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการให้แอลซีเอ็นต่อการลดอาการวิตกกังวล ลดความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย

สมมติฐานการวิจัย

แอลซีเอ็นช่วยลดอาการวิตกกังวล ลดความดันโลหิต และลดอัตราการเต้นของหัวใจในคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยได้

ระเบียบวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง (randomized, double blind, placebo-controlled trial study)

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยและมีอาการวิตกกังวลในอำเภอเมือง จังหวัดสุพรรณบุรี

กลุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยและมีอาการวิตกกังวลในอำเภอเมือง จังหวัดสุพรรณบุรี ที่มีอายุ 55-75 ปี ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 10 ราย

การกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

$$\text{ใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง} \quad n = \frac{2s_p^2[Z_{1-\alpha/2} + Z_\beta]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

คำนวณหาความแปรปรวนร่วมโดยใช้สูตร

$$s_p^2 = \frac{\sigma_1^2(n_1 - 1) + \sigma_2^2(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}$$

(อ้างอิงจากงานวิจัยของ Hidesse et al. ,2019)

$$\sigma_1 \text{ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มหนึ่ง)} = 3.41$$

$$\sigma_2 \text{ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มสอง)} = 5.31$$

$$n_1 \text{ (จำนวนสมาชิกของกลุ่มหนึ่ง)} = 30$$

$$n_2 \text{ (จำนวนสมาชิกของกลุ่มสอง)} = 30$$

$$s_p^2 = \frac{3.41^2 (30 - 1) + 5.31^2 (30 - 1)}{30 + 30 - 2}$$

$$s_p^2 = 19.91$$

กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$, $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$

กำหนดค่าความเชื่อถือได้ $\beta = 80\%$, $Z_\beta = 0.84$

$$\mu_1 \text{ (ค่าเฉลี่ยของข้อมูลกลุ่มหนึ่ง)} = 6$$

$$\mu_2 \text{ (ค่าเฉลี่ยของข้อมูลกลุ่มสอง)} = -0.07$$

$$n = \frac{2 \times 19.91 \times [1.96 + 0.84]^2}{[6 - (-0.07)]^2}$$

$$n = 8.47$$

drop-out rate of 10% ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 10 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

1. อายุ 55-75 ปี และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์แผนปัจจุบันว่าเป็นผู้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย
2. มีคะแนนความวิตกกังวล ≥ 20 คะแนน (วัดด้วยแบบวัดความวิตกกังวลขณะเผชิญ Stress-Trait Anxiety Inventory (STAI)-state)
3. งดดื่มแอลกอฮอล์และกาแฟอย่างน้อย 1 สัปดาห์
4. ไม่ได้รับประทานอาหารเสริมที่บำรุงสมอง ช่วยนอนหลับ หรือช่วยผ่อนคลายอารมณ์ อย่างน้อย 1 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย

1. เป็นผู้ที่มึประวัติเป็นโรคหัวใจวายระยะที่ 2 ขึ้นไป มีภาวะไตวาย หรือเป็นโรคตับ
2. มีประวัติแพ้แอลธีอะนีน
3. มีประวัติใช้สารเสพติด
4. ไม่มีโรคประจำตัวทางด้านจิตเวช

นิยามศัพท์

1. ภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) คือ ภาวะของสมองที่อยู่กึ่งกลางระหว่างภาวะที่ความสามารถของการทำงานของสมองปกติตามวัยกับโรคสมองเสื่อม (dementia) แต่ยังไม่ถึงกับกระทบการใช้ชีวิตประจำวันหรือการเข้าสังคม (Gauthier et al., 2006)
2. แอลธีอะนีน (L-theanine) เป็นกรดอะมิโนแอซิดที่พบมากในชาเขียว ช่วยลดความวิตกกังวลและความเครียด ช่วยด้านความจำการเรียนรู้ ช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับ เป็นต้น (Turkozu & Sanlier, 2017)
3. ลดระดับความวิตกกังวล คือ มีคะแนนความวิตกกังวลขณะเผชิญลดลง โดยวัดด้วยแบบวัดความวิตกกังวลขณะเผชิญเปรียบเทียบกับก่อนและหลังได้รับแอลธีอะนีนหรือยาหลอก

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ ระดับการศึกษา โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับการศึกษา อาชีพ
2. แบบวัดความวิตกกังวลขณะเผชิญ Stress-Trait Anxiety Inventory (STAI) form Y-1 ของสปิลเบอร์เกอร์ เพื่อวัดระดับความวิตกกังวล มีค่าสัมประสิทธิ์ความเชื่อมั่นที่ 0.9 (Suphamongkhon, 2004) โดยเก็บข้อมูลก่อนเริ่มทำการวิจัย และเก็บข้อมูลซ้ำที่เวลา 60 นาทีหลังรับประทานแอลธีอะนีนหรือยาหลอก
 - มีคำถามจำนวน 20 ข้อ คะแนนรวมต่ำสุด 20 คะแนน คะแนนสูงสุด 80 คะแนน
 - ระดับคะแนน 20-39 คะแนน หมายถึง มีความวิตกกังวลระดับต่ำ
 - ระดับคะแนน 40-59 คะแนน หมายถึง มีความวิตกกังวลระดับปานกลาง
 - ระดับคะแนน 60-80 คะแนน หมายถึง มีความวิตกกังวลระดับสูง
3. แบบประเมินการวัดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ

วิธีดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์จำนวน 20 คน จะได้รับการชี้แจงรายละเอียดและขั้นตอนของการวิจัยอย่างละเอียด และลงนามในหนังสือเจตนายินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย
2. เก็บข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง อาชีพ ระดับการศึกษา เป็นต้น และวัดความดันโลหิตและชีพจร
3. แบ่งกลุ่มอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ 200 มิลลิกรัมและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มละ 10 คนเท่ากัน โดยใช้วิธีการสุ่มแบบ simple random sampling โดยการจับฉลากหมายเลขที่ 1 หรือ 2 โดยให้อาสาสมัครทำการจับฉลากด้วยตนเอง ซึ่งผลิตภัณฑ์แอลกอฮอล์ที่ใช้ในการวิจัย มีชื่อการค้า NUTRAKAL ZEN ผลิตโดยบริษัทไวต้า อินเตอร์เนชั่นแนล เฮลท์ฟูด จำกัด ส่วนยาหลอกมีส่วนประกอบของแป้งข้าวโพด ซึ่งมีรูปร่างลักษณะเหมือนแอลกอฮอล์ ถูกบรรจุในซองฟอยด์ที่เหมือนกัน
4. ในงานวิจัยนี้จะมีการเก็บข้อมูลภาวะวิตกกังวลด้วยแบบวัดความวิตกกังวลขณะเผชิญ ก่อนที่อาสาสมัครจะได้รับประทานแอลกอฮอล์หรือยาหลอก และหลังจากรับประทานไปแล้ว 1 ชั่วโมง จะมีการเก็บข้อมูลข้อมูลด้วยแบบทดสอบอีกครั้ง และวัดความดันโลหิตและชีพจรอีกครั้ง

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

1. การวิจัยครั้งนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง (COA: 088/2022 รหัสโครงการวิจัย: EC 22033-20) วันที่ 20 พฤษภาคม 2565
2. ผู้วิจัยได้มีหนังสือชี้แจงรายละเอียดแก่อาสาสมัครทุกคนถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและขั้นตอน การดำเนินการวิจัยอย่างละเอียด โดยอาสาสมัครมีสิทธิพิจารณาตอบรับหรือปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย ข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถามทั้งหมดจะนำเสนอในภาพรวม ไม่มีการเปิดเผยชื่อ นามสกุล และข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัคร

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม SPSS for window ในการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบคะแนนความวิตกกังวลจากแบบทดสอบ Stress-Trait Anxiety Inventory (STAI) Form Y-1 ของอาสาสมัครก่อนและหลังการวิจัยภายในกลุ่มเดียวกัน โดยใช้ paired t-test และใช้สถิติ Mann-Whitney U test สำหรับการวิเคราะห์ผลต่างของคะแนนก่อนหลังการทดลองระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่น้อยกว่า 0.05

ผลการวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=20)

ข้อมูล	แอลธีอะนีน (10 ราย)		ยาหลอก (10 ราย)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อายุ	65.70 ± 8.01 ปี		65.20 ± 6.51 ปี	
เพศ				
ชาย	4	40.0	1	10.0
หญิง	6	60.0	9	90.0
อาชีพ				
เกษียณอายุราชการ	4	40.0	2	20.0
ค้าขาย	4	40.0	6	60.0
ลูกจ้าง	2	20.0	1	10.0
แม่บ้าน	0	0.00	1	10.0
ระดับการศึกษา				
ประถมศึกษา	3	30	6	60
มัธยมศึกษา	2	20	2	20
ปริญญาตรี	3	30.0	2	20.0
สูงกว่าปริญญาตรี	2	20.0	0	0.0
BMI	26.07 ± 3.36 kg/m ²		24.53 ± 2.76 kg/m ²	
โรคประจำตัว				
ไม่มี	6	60.0	4	40.0
มี	4	40.0	6	60.0
ยาที่ใช้				
ไม่มี	6	60.0	4	40.0
มี	4	40.0	6	60.0
สูบบุหรี่				
ไม่สูบ	10	100.0	10	100.0
สูบ	0	0.0	0	0.0
ดื่มแอลกอฮอล์				
ไม่ดื่ม	10	100.0	10	100.0
ดื่ม	0	0.0	0	0.0

จากตารางข้างต้นกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ มีอายุเฉลี่ย 65.70 ± 8.01 ปี และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอายุเฉลี่ย 65.20 ± 6.51 ปี กลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 6 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นเพศหญิงจำนวน 9 ราย ข้อมูลด้านอาชีพ ในกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ ส่วนใหญ่ เกษียณอายุราชการจำนวน 4 ราย และค้าขายจำนวน 4 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกส่วนใหญ่มีอาชีพค้าขายจำนวน 6 ราย กลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับประถมศึกษาจำนวน 3 ราย และระดับปริญญาตรีจำนวน 3 ราย กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับประถมศึกษา 6 ราย ในกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์มีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ (26.07 ± 3.36 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักเกิน (24.53 ± 2.76 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) กลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ส่วนใหญ่จำนวน 6 ราย ไม่มีโรคประจำตัว และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 6 รายมีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันสูง เส้นเลือดในสมองตีบ ภูมิแพ้ และไทรอยด์และได้รับการรักษาโรคประจำตัว และในทั้งสองกลุ่มไม่มีประวัติสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคะแนนความวิตกกังวลขณะเผชิญ (STAI-score) ก่อนและหลังการทดลองภายในกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์และยาหลอก (n=20)

กลุ่มทดลอง	ค่าเฉลี่ยคะแนนความวิตกกังวล STAI		p-value
	ก่อนการทดลอง	หลังการทดลอง	
แอลกอฮอล์ (10 ราย)	41.0 ± 9.8	32.6 ± 7.0	0.023*
ยาหลอก (10 ราย)	40.1 ± 5.6	38.6 ± 6.0	0.473

ผลการเปรียบเทียบค่าคะแนนความวิตกกังวลขณะเผชิญก่อนและหลังการทดลองในกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์ พบว่า มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.473$)

ตาราง 3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความวิตกกังวลขณะเผชิญ (STAI-score) ก่อนและหลังการทดลองระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์และยาหลอก (n=20)

คะแนนความวิตกกังวลที่มีการเปลี่ยนแปลง (Score change)		P-value
แอลกอฮอล์ (10 ราย)	ยาหลอก (10 ราย)	
-8.4 ± 9.71	-1.5 ± 6.32	0.023*

จากผลการวิจัยพบว่า มีเปลี่ยนแปลงของคะแนนความวิตกกังวล (STAI-score) ก่อนและหลังการทดลองระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนและยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนและหลังทดลองในกลุ่มแอลธีอะนีนและกลุ่มยาหลอก (n=20)

ค่าที่วัด	ก่อนทดลอง	หลังทดลอง	p-value
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)			
แอลธีอะนีน	152.9 ± 15.39	144.7 ± 14.0	0.021*
ยาหลอก	141.3 ± 16.25	148.2 ± 17.34	0.031
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)			
แอลธีอะนีน	86.8 ± 11.3	86.1 ± 16.76	0.837
ยาหลอก	78.9 ± 11.98	79.8 ± 10.78	0.683
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)			
แอลธีอะนีน	80.2 ± 12.14	78.1 ± 12.64	0.160
ยาหลอก	75.5 ± 8.57	70.1 ± 11.16	0.023*

ผลการเปรียบเทียบค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวก่อนและหลังการทดลองในกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนพบว่ามีความลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.021$) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.023$)

ตาราง 5 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตและอัตราเต้นของหัวใจระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนและยาหลอก (n=20)

ค่าที่วัด	Mean Difference		p-value
	แอลธีอะนีน (10 ราย)	ยาหลอก (10 ราย)	
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)	-8.2±9.33	6.9±8.57	0.001*
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)	-0.7±10.48	0.9±6.74	0.689
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)	-2.1±4.33	-5.4±6.24	0.186

จากผลการวิจัยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ก่อนและหลังการทดลองระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนีนและยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.001$)

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยพบว่า ในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย หลังได้รับแอลธีอะนิน 200 มิลลิกรัมหนึ่งชั่วโมง สามารถลดระดับความวิตกกังวลขณะเผชิญ (STAI)-state scores ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลจากงานวิจัยนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ White et al. (2016) ซึ่งได้ทำการวิจัยในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงดี อายุ 18-40 ปี จำนวน 34 ราย แบ่งกลุ่มอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับเครื่องดื่มที่มีสารแอลธีอะนินเป็นส่วนประกอบ 200 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า กลุ่มที่ได้รับเครื่องดื่มแอลธีอะนิน มีระดับความเครียดที่ลดลงหลังดื่ม 1 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตรวจพบระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่ลดลงภายหลังดื่ม 3 ชั่วโมง และเมื่อวัดด้วย Magnetoencephalography (MEG) พบคลื่นสมองแอลฟา (resting state alpha) ซึ่งเป็นคลื่นสมองที่ปรากฏขึ้นเมื่อมีภาวะผ่อนคลายเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับเครื่องดื่มแอลธีอะนิน หลังจากดื่มไปแล้ว 2 ชั่วโมง

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ศึกษาผลของการให้แอลธีอะนินเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง ได้แก่ งานวิจัยของ Hidesse et al. (2019) ทำการวิจัยในกลุ่มอาสาสมัครจำนวน 30 ราย อายุ 20-69 ปี ที่มีสุขภาพแข็งแรงดี ให้รับประทานแอลธีอะนิน 200 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าระดับคะแนน stress-related symptoms, Self-rating Depression Scale, State-Trait Anxiety Inventory-trait, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่ศึกษาผลของการให้แอลธีอะนินต่อเนื่องในกลุ่มคนไข้ที่มีปัญหาด้านสุขภาพจิต ได้แก่ งานวิจัยของ Hidesse et al. (2017) ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้ที่เป็นโรคซึมเศร้า 20 ราย โดยให้แอลธีอะนิน 250 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา ให้เพิ่มจากยาเดิมที่คนไข้รับประทานอยู่ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า มีระดับความซึมเศร้าลดลง ระดับความวิตกกังวลลดลง และงานวิจัยของ Kardashev et al. (2018) ซึ่งทำการศึกษาผลของการให้แอลธีอะนิน 400 มิลลิกรัมร่วมกับเพรอกซิโพลอน 50 มิลลิกรัม ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นโรคจิตเภท เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มอาสาสมัครมีระดับความวิตกกังวลที่ลดลง ซึ่งผลที่ได้จากงานวิจัยข้างต้นสอดคล้องกับผลจากงานวิจัยในครั้งนี้ที่พบว่า แอลธีอะนินสามารถลดระดับความวิตกกังวลได้

แต่จากงานวิจัยของ Sarris et al. (2019) ซึ่งได้ทำการศึกษาผลของการให้แอลธีอะนินปริมาณ 450-900 มิลลิกรัม ในกลุ่มคนไข้ที่มีความวิตกกังวลชนิด generalized anxiety disorders (GAD) จากงานวิจัยนี้ไม่พบความแตกต่างในการลดความวิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลที่ได้ไม่สอดคล้องกับงานวิจัยในครั้งนี้ เนื่องจากกลุ่มอาสาสมัครที่แตกต่างกัน ในงานวิจัยนี้อาสาสมัครเป็นกลุ่มที่มีความวิตกกังวลขณะเผชิญ ส่วนในงานวิจัยของ Sarris และคณะ เป็นกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่มีความวิตกกังวลชนิด generalized anxiety disorder (GAD)

จากหลักฐานที่ตีพิมพ์เกี่ยวกับผลของแอลธีอะนินต่อระบบโมโนเอมีน (monoamine) และกลูตาเมต (glutamate) แสดงให้เห็นว่าแอลธีอะนินช่วยลดอาการวิตกกังวลได้โดยการไปออกฤทธิ์ยับยั้งตัวขนส่งกลูตาเมต ทำให้กลูตาเมตเปลี่ยนเป็นกลูตาเมตที่ลดลง ส่งผลให้การปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมตซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นสมองลดลง (Kakuda, 2011) นอกจากนี้แอลธีอะนินยังออกฤทธิ์แข่งกับตัวรับกลูตาเมตในสมอง ได้แก่ NMDA, AMPA และ KA ทำให้กลูตาเมตจับกับตัวรับได้ลดลง (Williams et al., 2020) นอกจากนี้แอลธีอะนินยังทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสาร

สื่อประสาทโมโนเอมีน (monoamine) เช่น ซีโรโทนิน (serotonin) นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และโดปามีน (dopamine) ในวงจร cortical-striatal-pallidal-thalamic ในหนู (Shen et al, 2019)

มีการศึกษาการให้แอลธีอะนินเพื่อลดความวิตกกังวลในคนไข้ที่มีปัญหาทางจิตเวชเรื้อรังหลายประเภท ได้แก่ โรคจิตเภท โรคซึมเศร้า และโรควิตกกังวลทั่วไป อย่างไรก็ตามผลการศึกษาจากงานวิจัยเหล่านี้ยังไม่สอดคล้องกัน แต่จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าแอลธีอะนินช่วยในการลดความวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย ซึ่งเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทเรื้อรังประเภทหนึ่งได้

ในงานวิจัยนี้ยังมีการวัดค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจก่อนและหลังการกินแอลธีอะนิน ซึ่งเป็นตัวชี้วัดทางสรีรวิทยาตอบสนองต่อความเครียดหรือความวิตกกังวล เนื่องจากเครียดที่เพิ่มขึ้น จะมีค่าความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้น (Weber, Angerer & Apolinário-Hagen, 2022) ผลจากงานวิจัยนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนินมีค่าความดันขณะหัวใจบีบตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Yoto et al. (2012) ได้ศึกษาผลของการให้แอลธีอะนินในนักศึกษาที่มีสุขภาพดี 14 ราย โดยได้รับการสุ่มให้ได้รับแอลธีอะนิน 200 มิลลิกรัมร่วมกับยาหลอกหรือคาเฟอีน 100 มิลลิกรัมร่วมกับยาหลอก หรือได้รับยาหลอกเพียงอย่างเดียว พบว่าแอลธีอะนินยับยั้งการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีการตอบสนองสูง และยังช่วยลดคะแนนความตึงเครียดและความวิตกกังวลเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่จากงานวิจัยนี้มีการเปลี่ยนแปลงแค่ความดันขณะหัวใจบีบตัวเพียงอย่างเดียว ในด้านอัตราการเต้นของหัวใจพบว่า กลุ่มที่ได้รับแอลธีอะนินมีอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกน่าจะเป็นการตอบสนองต่อความวิตกกังวลที่ลดลงจากงานวิจัยของ Darragh et al. (2016) พบว่า การรักษาด้วยยาหลอกสามารถช่วยลดความเครียด ความวิตกกังวล และภาวะซึมเศร้าในระยะสั้นๆ ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีภาวะเครียดที่ไม่ใช่ผู้ป่วยจิตเวชได้

ดังนั้นแอลธีอะนินสามารถใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาอาการวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย (MCI) เพื่อให้คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

ข้อเสนอแนะ

การวัดผลในงานวิจัยครั้งนี้ ใช้แบบวัดระดับความวิตกกังวล (STAI) เป็นเครื่องมือในการวัด และมีการวัดค่าความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจในการประเมินผลการวิจัย ในการวิจัยครั้งต่อไปควรมีการทดสอบในห้องปฏิบัติการอื่นร่วมด้วย เช่น การวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) และแอลฟาอะไมเลส (α -amylase) ในน้ำลาย หรือมีการวัดการทำงานของคลื่นสมอง (EEG) ร่วมด้วย เพื่อให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับกลไกในการลดระดับความวิตกกังวลของแอลธีอะนินในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย นอกจากนี้การศึกษานี้มุ่งเน้นไปที่การพิจารณาผลแบบเฉียบพลันภายหลังได้รับแอลธีอะนินในระยะเวลานั้นๆ 1 ชั่วโมง แม้ว่าผลจากงานวิจัยจะแสดงให้เห็นว่าแอลธีอะนินช่วยลดระดับความวิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญในคนไข้ที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาผลการให้แอลธีอะนินในระยะยาวในการลดระดับความวิตกกังวลในกลุ่มคนไข้ที่มีความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย. (2564).

สถานการณ์ผู้สูงอายุไทย. บริษัท อมรินทร์พริ้นติ้ง แอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด.

Adhikary, R., & Mandal, V. (2017). L-theanine: A potential multifaceted natural bioactive amide as health supplement. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(9), 842-848.

Camfield, D. A., Stough, C., Farrimond, J., & Scholey, A. B. (2014). Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 72(8), 507-522.

Cooper, R. (2012). Green tea and theanine: health benefits. *International journal of food sciences and nutrition*, 63(suppl1), 90-97.

Darragh, M., Yow, B., Kieser, A., Booth, R. J., Kydd, R. R., & Consedine, N. S. (2016). A take-home placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 50(9), 858-865.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The lancet*, 367(9518), 1262-1270.

Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Voshaar, R. O., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823-842.

Hidese, S., Ota, M., Wakabayashi, C., Noda, T., Ozawa, H., Okubo, T., & Kunugi, H. (2017). Effects of chronic L-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta neuropsychiatrica*, 29(2), 72-79.

Hidese, S., Ogawa, S., Ota, M., Ishida, I., Yasukawa, Z., Ozeki, M., & Kunugi, H. (2019). Effects of L-theanine administration on stress-related symptoms and cognitive functions in healthy adults: a randomized controlled trial. *Nutrients*, 11(10), 2362.

Kakuda, T. (2011). Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacological research*, 64(2), 162-168.

- Kardashev, A., Ratner, Y., & Ritsner, M. S. (2018). Add-on pregnenolone with L-theanine to antipsychotic therapy relieves negative and anxiety symptoms of schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical schizophrenia & related psychoses, 12*(1), 31-41.
- Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: a literature review. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 49*(2), 146-155.
- Murman D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in hearing, 36*(3), 111–121.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine, 256*(3), 183-194.
- Regan, B., & Varanelli, L. (2013). Adjustment, depression, and anxiety in mild cognitive impairment and early dementia: a systematic review of psychological intervention studies. *International psychogeriatrics, 25*(12), 1963-1984.
- Sakamoto, F. L., Ribeiro, R. M. P., Bueno, A. A., & Santos, H. O. (2019). Psychotropic effects of L-theanine and its clinical properties: From the management of anxiety and stress to a potential use in schizophrenia. *Pharmacological research, 147*, 104395.
- Sarris, J., Byrne, G. J., Cribb, L., Oliver, G., Murphy, J., Macdonald, P., Nazareth, S., Karamacoska, D., Galea, S., Short, A., Ee, C., Birling, Y., Menon, R., & Ng, C. H. (2019). L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of psychiatric research, 110*, 31-37.
- Shen, M., Yang, Y., Wu, Y., Zhang, B., Wu, H., Wang, L., Tang, H., & Chen, J. (2019). L-theanine ameliorate depressive-like behavior in a chronic unpredictable mild stress rat model via modulating the monoamine levels in limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic-circuit related brain regions. *Phytotherapy Research, 33*(2), 412-421.
- Suphamongkhon, N. (2004). *Anxiety, social support, and coping strategies of university students* (Unpublished Thesis Master of Arts). Chulalongkorn University.
- Türküzü, D., & Şanlıer, N. (2017). L-theanine, unique amino acid of tea, and its metabolism, health effects, and safety. *Critical reviews in food science and nutrition, 57*(8), 1681-1687.
- United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). *World Population Prospects 2022: Summary of Results*.

- Weber, J., Angerer, P., & Apolinário-Hagen, J. (2022). Physiological reactions to acute stressors and subjective stress during daily life: a systematic review on ecological momentary assessment (EMA) studies. *PloS one*, *17*(7), e0271996.
- White, D. J., De Klerk, S., Woods, W., Gondalia, S., Noonan, C., & Scholey, A. B. (2016). Anti-stress, behavioural and magnetoencephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients*, *8*(1), 53.
- Williams, J. L., Everett, J. M., D'Cunha, N. M., Sergi, D., Georgousopoulou, E. N., Keegan, R. J., McKune, A. J., Mellor, D. D., Anstice, N., & Naumovski, N. (2020). The effects of green tea amino acid L-theanine consumption on the ability to manage stress and anxiety levels: A systematic review. *Plant foods for human nutrition*, *75*, 12-23.
- Yoto, A., Motoki, M., Murao, S., & Yokogoshi, H. (2012). Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses. *Journal of physiological anthropology*, *31*(1), 1-9.