

## ความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาซีโรโทนินกับโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อมในสุนัข

ปิยชนิตว์ คำกัมพล<sup>1</sup>, ทัตตวรรณ แก้วสาคร<sup>2</sup>, วีรศักดิ์ ปัญญาพรวิทยา<sup>3</sup>, ขวลิต บุญญาภากร<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>นักศึกษาระดับปริญญาตรี สาขาสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
<sup>2</sup>หน่วยพยาธิวิทยาคลินิกทางสัตวแพทย์ ภาควิชาสัตวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>3</sup>คลินิกสัตว์เคี้ยวเอื้อง ภาควิชาคลินิกสัตว์บริโภค คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

<sup>4</sup>คลินิกสัตว์เล็ก ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**บทคัดย่อ** โรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม (degenerative mitral valve disease) เป็นโรคหัวใจที่พบมากที่สุดและรุนแรงที่สุดในสุนัข มักพบในสุนัขพันธุ์เล็ก อายุมาก ปัจจัยที่ทำให้เกิดความเสื่อมของลิ้นหัวใจมีอยู่หลายประการ ซีโรโทนินเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นสาเหตุของความเสื่อมดังกล่าว ในปัจจุบันพบว่าซีโรโทนินมีความสัมพันธ์กับการเกิดลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม โดยกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิวของลิ้นหัวใจ แต่กลไกการเกิดโรคที่แน่นอนนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาครั้งนี้เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาซีโรโทนินกับระดับความรุนแรงของอาการในสุนัขที่เกิดโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม โดยทำการเก็บเลือดเพื่อหาระดับพลาสมาซีโรโทนินในสุนัขในกลุ่มปกติ (n=7) และสุนัขในกลุ่มที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม (n=23) โดยแบ่งสุนัขในกลุ่มเป็นโรคออกเป็น 4 กลุ่ม (Class I, II, III และ IV) ตามระดับความรุนแรงของการแสดงอาการของโรคจากน้อยไปมาก ทำการเปรียบเทียบระดับพลาสมาซีโรโทนินในสุนัขกลุ่มต่างๆ ด้วยวิธีวิเคราะห์สมการเส้นตรงแบบผสมเชิงน้อยๆ โดยใช้โปรแกรมสถิติอาร์ ผลการศึกษาพบว่า ระดับพลาสมาซีโรโทนินในแต่ละกลุ่มการทดลองมีค่าเฉลี่ยที่แตกต่างกัน โดยพบว่าระดับพลาสมาซีโรโทนินจะมีแนวโน้มลดลงเมื่อระดับความรุนแรงของโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อมมากขึ้น ( $P < 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่า ระดับพลาสมาซีโรโทนินจากกลุ่มสุนัขใน class I สูงกว่ากลุ่มสุนัขใน class II, III และ IV ( $p < 0.05$ ) และระดับพลาสมาซีโรโทนินจากกลุ่มสุนัขใน class I, II สูงกว่ากลุ่มสุนัข class III, IV ( $p < 0.05$ ) เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2557;12(1): 41-48

**คำสำคัญ:** โรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม พลาสมาซีโรโทนิน สุนัข

**ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่** ขวลิต บุญญาภากร คลินิกสัตว์เล็ก ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหิยะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100 โทร 053-948015 : E-mail address: boonyapakorn@yahoo.com วันที่ได้รับบทความ 29 ตุลาคม 2556

### บทนำ

โรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม (Mitral endocardiosis or degenerative mitral valve disease) เป็นโรคที่พบได้มากที่สุดและรุนแรงที่สุดในสุนัข (Kittleson, 1998; Wey et al., 2009; Erling & Mazzaferro, 2008) พยาธิสภาพของโรคเกิด

จากการที่ลิ้นหัวใจไมทรัลมีลักษณะหนาตัวขึ้น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่ชั้น spongiosa layer โดยมีการสะสมของ glycosaminoglycan และ collagen แทนที่เนื้อเยื่อปกติ ทำให้เกิดการเรียงตัวใหม่ของเนื้อเยื่อ และเกิดการเพิ่มจำนวนของ valvular interstitial cell (VIC)

(Disatian S, 2010; Aupperle et al., 2009; Black et al., 2005; Han et al., 2010) การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อมเริ่มต้นจากการเพิ่มขึ้นของ extracellular matrix (ECM) ที่ชั้น atrialis สูญเสียส่วนประกอบของ collagen ที่ชั้น fibrosa และเกิดการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell (Disatian et al., 2008) เมื่อพยาธิสภาพของโรคยังคงดำเนินต่อไปจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นที่ชั้น fibrosa ถ้าภาวะของโรครุนแรงมากขึ้นโครงสร้างหลักที่ชั้น spongiosa จะถูกแทนที่ด้วย ECM ส่วน collagen fiber ที่ชั้น fibrosa ถูกทำลาย และเกิด denudation ของ endothelial ที่ปกคลุมผิวของลิ้นหัวใจไมทรัล

ซีโรโทนิน หรือ 5-hydroxytryptamine (5HT) เป็น monoamine neurotransmitter ที่ผลิตจากระบบประสาทส่วนกลางและ enterochromaffin cell จากระบบทางเดินอาหาร และพบมากที่สุดในเซลล์ของเยื่อทางเดินอาหาร โดยพบมากถึงร้อยละ 90 ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 10 พบในเซลล์ประสาทและเกล็ดเลือด เกล็ดเลือดไม่สามารถสร้างซีโรโทนินได้เองแต่สามารถสะสมซีโรโทนินจากพลาสมาโดยกระบวนการ active transport ซีโรโทนินมีผลต่อการทำงานของหัวใจ โดยซีโรโทนินในกระแสเลือดจะถูกปล่อยออกมาเมื่อถูกกระตุ้นได้จากหลายปฏิกิริยา เช่น เมื่อเกิดความเสียหายของ endothelium (endothelium damage), platelet aggregation และ 5HT receptor (5HT-R) agonists (Oyama and Levy, 2010) เมื่อซีโรโทนินถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยาเหล่านี้จะไปจับกับตัวรับ (receptor) ที่บริเวณผิวของลิ้นหัวใจไมทรัล (valvular surface) ซึ่งมีอยู่หลายชนิดด้วยกัน เช่น SHT-R2A SHT-R2B SHT-1B (Oyama and Levy, 2010) จากนั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่บริเวณลิ้นหัวใจ (cell proliferative and differentiation) โดยซีโรโทนินจะทำให้ VIC เกิดการเปลี่ยนแปลงกลายเป็น myofibroblast ขบวนการดังกล่าวทั้งหมดจะกระตุ้นให้เกิด extracellular matrix

remodeling และ collagen abnormalities ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดการเสื่อมที่บริเวณลิ้นหัวใจไมทรัล (Oyama and Levy, 2010; Han et al., 2010; Hadian et al., 2007; Disatian and Orton, 2009)

จุดประสงค์ของการศึกษานี้ได้แก่ การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาซีโรโทนินกับภาวะความรุนแรงของโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อมในสุนัข

## อุปกรณ์และวิธีการทดลอง สุนัขทดลอง

ศึกษาในสุนัข น้ำหนักไม่เกิน 15 กิโลกรัม ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จำนวน 30 ตัว โดยสุนัขต้องไม่ได้รับยากลุ่ม antiplatelet agents เช่น aspirin, corticotrophin, MAO inhibitors, non-steroid anti-inflammation drug และ  $\beta$ -lactam group antibiotic ภายในช่วง 1 เดือนก่อนทำการศึกษา โดยแบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่มคือ สุนัขในกลุ่มปกติ (Control) จำนวน 7 ตัว และสุนัขในกลุ่มที่เป็นโรคลิ้นหัวใจไมทรัลเสื่อม (Treatment) จำนวน 23 ตัว โดยแบ่งสุนัขในกลุ่มเป็นโรค ตามระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว ดังตารางที่ 1 เจ้าของสุนัขจะถูกซักประวัติและสุนัขทั้งหมด จะได้รับการตรวจร่างกาย ถ่ายภาพรังสีวิทยาช่องอก การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram; ECG) การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiography) และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำไปวิเคราะห์ค่าทางโลหิตวิทยา (ได้แก่ CBC, BUN, creatinine, AST และ ALP) และระดับพลาสมาซีโรโทนิน สุนัขที่มีค่าทางโลหิตวิทยาผิดปกติจะถูกคัดแยกออกจากการศึกษา การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยบรรณสัตว์ทดลอง คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (S26/2553) และเจ้าของสัตว์ได้มีการลงนามในใบยินยอมอนุญาตให้สุนัขเข้าร่วมโครงการวิจัยทุกครั้งก่อนดำเนินการ

**ตารางที่ 1** การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวในสุนัขที่เป็นโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อม (Kvart et al., 2002)

กลุ่มทดลอง	ระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว
Class I	สุนัขป่วยแต่ยังไม่แสดงอาการของโรค ตรวจพบเสียงฟู่และมีขนาดหัวใจปกติ
Class II	สุนัขป่วยแต่ยังไม่แสดงอาการของโรค ตรวจพบเสียงฟู่และมีภาวะหัวใจโตแต่ยังไม่มีการปอดบวมนี้
Class III	สุนัขป่วยและแสดงอาการของโรคในระดับน้อยถึงปานกลาง คือ มีอาการหายใจลำบาก อัตราหัวใจเต้นเพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีการหัวใจเสียจังหวะ ตรวจพบเสียงฟู่ มีภาวะหัวใจโตและปอดบวมนี้แบบ Interstitial
Class IV	สุนัขป่วยและแสดงอาการของโรคในระดับรุนแรง ตรวจพบเสียงฟู่ มีภาวะหัวใจโตและปอดบวมนี้แบบ Alveolar

**การเก็บตัวอย่างเลือด**

สุนัขที่จะทำการเก็บตัวอย่างเลือด ต้องงดอาหารมาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง เพื่อป้องกันผลกระทบจากอาหารต่อระดับพลาสมาซีโรโทนิน (Fuenmayor & Garcia, 1984) เจาะเลือดสุนัขปริมาณ 4 มิลลิลิตร จาก cephalic vein โดยใส่ในหลอดเก็บเลือดที่มีส่วนผสมของสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิด Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) เพื่อนำไปตรวจวิเคราะห์ค่าทางโลหิตวิทยา และเพื่อนำไปตรวจวิเคราะห์ค่าพลาสมาซีโรโทนิน ด้วยวิธี Competitive ELISA โดยใช้ชุดตรวจสำเร็จรูป Serotonin ELISA kit (Serotonin ELISA (RE59121), IBL-Hamburg GmbH, Hamburg, Germany)

**การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ**

ทำการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนิน ในแต่ละกลุ่มการทดลองด้วยวิธีสมการเส้นตรงแบบผสมเชิงწყนัยทั่วไป (generalized linear mixed model) โดยมีแบบจำลองทางสถิติดังนี้

$$y_{ijt} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \epsilon_{ijt}$$

เมื่อ y = ระดับซีโรโทนินของสุนัขลำดับที่ t ที่มีระดับความรุนแรงของโรคระดับที่ i และอิทธิพลสุ่มจากสุนัขที่ j

$\alpha$  = อิทธิพลคงที่ (fixed effect) จากความรุนแรงของโรคระดับที่ i (i =control, class I, class II, class III, class IV )

$\beta$  = อิทธิพลสุ่ม (random effect) จากสุนัข

(j=1,2,..30) และ

$\epsilon$  = ความคลาดเคลื่อนแบบสุ่ม (random error)

ทั้งนี้ได้ตั้งสมมุติฐานเพื่อเปรียบเทียบเชิงเส้น (linear contrast) (Casell, 2000; Littell et al., 2002) สำหรับทดสอบความแตกต่างของระดับความรุนแรงของโรคโดยสร้างคู่เปรียบเทียบไว้ก่อนแล้ว (pre-planned comparison) ดังนี้

1. เปรียบเทียบระดับซีโรโทนินจากกลุ่มสุนัขปกติกับกลุ่มสุนัขทั้งหมดที่อยู่ใน class I, II และ IV
2. เปรียบเทียบระดับซีโรโทนินจากสุนัขใน class I กับสุนัขใน class II, II และ IV
3. เปรียบเทียบระดับซีโรโทนินกลุ่มสุนัข class I, II กับ กลุ่มสุนัข class III, IV

ทำการหาแนวโน้มค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนินกับระดับความรุนแรงโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อมด้วยการวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis) โดยทดสอบแนวโน้มเชิงเส้นตรง (linear trend) เส้นโค้งกำลังสอง (cubic trend) และเส้นโค้งกำลังสาม (quadratic trend) เนื่องจากในแต่ละกลุ่มความรุนแรงของโรคมีย่านสุนัขไม่เท่ากัน จึงใช้ค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยที่สุด (least square mean, Lsmean) ในการวิเคราะห์ (Littell et al., 2002) ใช้โปรแกรมสถิติ R (R Core Team, 2013) ในการวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมด โดยการเขียนคำสั่งเพื่อใช้ฟังก์ชันจากแพ็คเกจ nlme (Pinheiro et al., 2013) และ lsmeans (Lenth, 2013) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha=0.05$

**ผลการทดลอง**

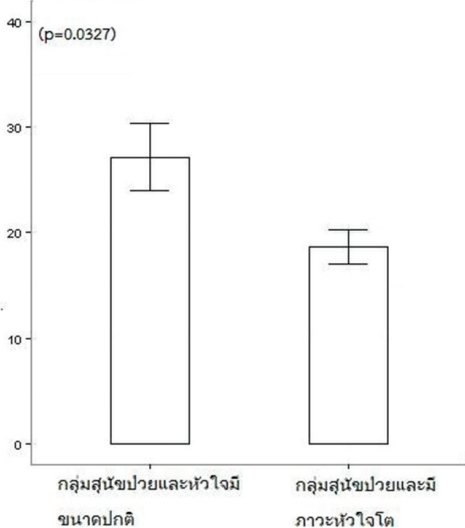
สุนัขที่เข้าร่วมการศึกษา มีอายุเฉลี่ย 10.94 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 7.49 กิโลกรัม แบ่งเป็นเพศผู้ 14 ตัว เพศเมีย 16 ตัว ประกอบด้วยสุนัขพันธุ์พุดเดิ้ล (n=15) พันธุ์ชิชู่ (n=4) พันธุ์ผสม (n=4) พันธุ์มินิเจอร์ พิกเซอร์ (n=2) พันธุ์ปอมเมอเรเรียน (n=2) พันธุ์มินิเจอร์ สเนาเซอร์ (n=1) พันธุ์ชิวาวา (n=1) พันธุ์ยอร์กเชียร์ เทอเรีย (n=1) ข้อมูลทั่วไปและค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนิน (Lsmean±SE) ของสุนัขในแต่ละกลุ่ม แสดงในตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ระดับพลาสมาซีโรโทนินในแต่ละกลุ่มการทดลองมีค่าเฉลี่ยที่แตกต่างกัน โดยพบว่าระดับพลาสมาซีโรโทนินจะมีแนวโน้มลดลงเมื่อระดับ

ความรุนแรงของโรคคลื่นหัวใจไม่ทรลเสื่อมมากขึ้น (P<0.05) ส่วนในกลุ่มสุนัขที่ยังไม่แสดงอาการและไม่มีการหัวใจโต (class I ) (27.15±3.2 ng/mL) มีระดับพลาสมาซีโรโทนินสูงกว่ากลุ่มสุนัขที่มีภาวะหัวใจโต (class II ,II และ IV) (18.67±1.8 ng/mL) (p<0.05) ดังรูปที่ 1 ในทำนองเดียวกันค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนินในสุนัขที่ป่วยและยังไม่แสดงอาการของโรค (class I และ class II) (24.57±2.14 ng/mL) สูงกว่ากลุ่มที่ป่วยและแสดงอาการของโรคแล้ว (class III และ class IV) (17.39±1.87 ng/mL) (p<0.05) ดังรูปที่ 2 ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนินในกลุ่มสุนัขปกตินั้นพบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มสุนัขที่เป็นโรคคลื่นหัวใจไม่ทรลเสื่อม (p >0.05)

**ตารางที่ 2** ตารางแสดงลักษณะทั่วไปและระดับพลาสมาซีโรโทนินเฉลี่ยในสุนัขแต่ละกลุ่ม

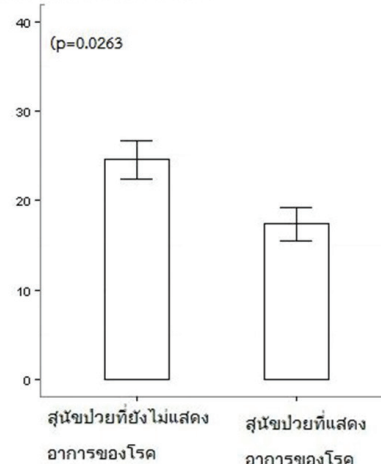
กลุ่มทดลอง	จำนวน (ตัว)	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศ (ผู้/เมีย)	น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	ค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยที่สุดของระดับซีโรโทนิน (Lsmean±SE) (ng/mL)
Class I	5	12.2	3/2	12.2	27.15±3.2
Class II	5	11.4	3/2	11.4	21.99±3.2
Class III	8	12	4/4	12	17.48±2.5
Class IV	5	10.8	2/3	10.8	17.25±3.2
Control	7	8.5	2/5	8.5	15.37±2.7

**พลาสมาซีโรโทนิน (ng/mL)**



**รูปที่ 1** เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนินในกลุ่มสุนัขที่ป่วยด้วยโรคคลื่นหัวใจไม่ทรลเสื่อม เมื่อแบ่งตามภาวะหัวใจโต (Cardiac enlargement)

**พลาสมาซีโรโทนิน (ng/mL)**



**รูปที่ 2** เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับพลาสมาซีโรโทนินในกลุ่มสุนัขที่ป่วยด้วยโรคคลื่นหัวใจไม่ทรลเสื่อม เมื่อแบ่งตามการแสดงอาการของโรค

## วิจารณ์และบทสรุป

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับซีโรโทนินกับการเกิดโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อมได้มีการศึกษาทั้งในมนุษย์และสุนัขทดลอง ซึ่งพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในระดับกายวิภาค พยาธิวิทยาและระดับโมเลกุลที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือจะมีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของ valvular interstitial cell (VIC) และเกิดการสะสมของ myxoid group substance และเกิด neovascularization แต่ที่แตกต่างกันคือจะพบการเกิด fibrous plaques ขนาดใหญ่ที่บริเวณผิวของลิ้นหัวใจ ซึ่งการเกิดวิธีการเช่นนี้จะไม่พบในสุนัข (Arndt et al., 2009)

ซีโรโทนินมีผลต่อการทำงานของหัวใจ โดยซีโรโทนินในกระแสเลือดซึ่งถูกสะสมอยู่ใน dens granule ของเกล็ดเลือดจะถูกปล่อยออกมาเมื่อถูกกระตุ้นได้จากหลายปฏิกิริยา เช่น เมื่อเกิดความเสียหายของ endothelium (endothelium damage), platelet aggregation และ 5HT receptor (5HT-R) agonists (Oyama and Levy, 2010) เมื่อซีโรโทนินถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยาเหล่านี้จะไปจับกับตัวรับ (receptor) ที่บริเวณผิวของลิ้นหัวใจไมทรัล (valvular surface) ซึ่งมีอยู่หลายชนิดด้วยกัน เช่น SHT-R2A SHT-R2B SHT-1B (Oyama and Levy, 2010) จากนั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่บริเวณลิ้นหัวใจ (cell proliferative and differentiation) โดยซีโรโทนินจะทำให้ VIC เกิดการเปลี่ยนแปลงกลายเป็น myofibroblast ขบวนการดังกล่าวทั้งหมดจะกระตุ้นให้เกิด extracellular matrix remodeling และ collagen abnormalities ที่บริเวณผิวของลิ้นหัวใจไมทรัล และทำให้เกิดการเสื่อมที่บริเวณลิ้นหัวใจไมทรัล (Oyama et al , 2009) ดังนั้นการเพิ่มของระดับซีโรโทนินในกระแสเลือดจะเป็นตัวกระตุ้นหนึ่งให้เกิดกระบวนการ 5HT signaling

การศึกษาก่อนหน้านี้เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อม พบว่าขนาดของเกล็ดเลือดโตที่เกินไป (macrothrombocytes )

ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อม (Cowan SM et al , 2004: Eksell P et al , 199 ) และพบว่า สุนัขที่อายุมากจะมีแนวโน้มว่าระดับซีโรโทนินในกระแสเลือดจะลดลง (Arndt et al,2009) นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีโรโทนินกับโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อม พบว่า ระดับซีโรโทนินลดลงเมื่อระดับความรุนแรงของโรคมากขึ้น (Ljungvall et al.,2013) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษานี้ และยังพบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วน LA/AO กับระดับซีโรโทนินอีกด้วย (Ljungvall et al., 2013)

ข้อจำกัดของการศึกษาในครั้งนี้ คือการแบ่งกลุ่มสุนัขเป็นการแบ่งจำแนกกลุ่มการทดลองตามความรุนแรงทางคลินิกเป็นหลัก ซึ่งไม่ได้มีการจัดจำแนกตามระดับการเสื่อมของลิ้นหัวใจไมทรัลทั้งทางด้านกายวิภาคและพยาธิวิทยา ดังนั้นสุนัขที่อยู่ในกลุ่มระดับความรุนแรงทางคลินิกมากที่สุด อาจจะได้มีการเสื่อมของลิ้นหัวใจมากที่สุด ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป การศึกษารังนี้สรุปได้ว่ากลุ่มสุนัขที่ป่วยด้วยโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อมที่มีภาวะหัวใจโตจะมีระดับพลาสมาซีโรโทนินเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มสุนัขที่ป่วยด้วยโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อมที่ยังไม่มีภาวะหัวใจโตและกลุ่มสุนัขที่มีอาการทางคลินิกจะมีระดับพลาสมาซีโรโทนินเฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มสุนัขที่ยังไม่มีอาการทางคลินิก และพบว่าเมื่อระดับความรุนแรงของโรคมากขึ้นระดับพลาสมาซีโรโทนินมีแนวโน้มลดลง ดังนั้นซีโรโทนินน่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเสื่อมของลิ้นหัวใจไมทรัลในระยะเริ่มต้นของการเกิดโรค การตรวจวัดระดับพลาสมาซีโรโทนินน่าจะเป็นสิ่งที่บ่งชี้ถึงระดับความรุนแรงและการดำเนินไปของโรคคลื่นหัวใจไมทรัลเสื่อมได้ นอกจากนี้การหลีกเลี่ยงให้สุนัขรับประทานอาหารที่มีซีโรโทนินสูงน่าจะช่วยลดโอกาสการเกิดโรคได้ และการใช้ยาในการควบคุมระดับซีโรโทนินในกระแสเลือด อาจจะมีประโยชน์ในการช่วยลดและชะลอการเปลี่ยนแปลงของลิ้นหัวใจไมทรัลในระยะเริ่มต้นของการเป็นโรคได้ ซึ่งควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

- Arndt, J. W., Reynolds, C. A., Singletary, G. E., Connolly, J. M., Levy, R. J., & Oyama, M. A. (2009). Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1208–1213.
- Aupperle, H., März, I., Thielebein, J., Kiefer, B., Kappe, A., & Schoon, H.-A. (2009). Immunohistochemical characterization of the extracellular matrix in normal mitral valves and in chronic valve disease (endocardiosis) in dogs. *Research in Veterinary Science*, 87(2), 277–283.
- Aupperle, H., Thielebein, J., Kiefer, B., März, I., Dinges, G., & Schoon, H.-A. (2009). An immunohistochemical study of the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic mitral valvular disease (valvular endocardiosis) in dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(1), 88–94.
- Best, J., Nijhout, H. F., & Reed, M. (2010). Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theoretical Biology & Medical Modelling*, 7, 34.
- Black, A., French, A. T., Dukes-McEwan, J., & Corcoran, B. M. (2005). Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. *American Journal of Veterinary Research*, 66(8), 1408–1414.
- Disatian, S., Ehrhart, E. J., 3rd, Zimmerman, S., & Orton, E. C. (2008). Interstitial cells from dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease undergo phenotype transformation. *The Journal of Heart Valve Disease*, 17(4), 402–411; discussion 412.
- Disatian, S., Lacerda, C., & Orton, E. C. (2010). Tryptophan hydroxylase 1 expression is increased in phenotype-altered canine and human degenerative myxomatous mitral valves. *The Journal of Heart Valve Disease*, 19(1), 71–78.
- Disatian, S., & Orton, E. C. (2009). Autocrine serotonin and transforming growth factor beta 1 signaling mediates spontaneous myxomatous mitral valve disease. *The Journal of Heart Valve Disease*, 18(1), 44–51.
- Erling, P., & Mazzaferro, E. M. (2008). Left-sided congestive heart failure in dogs: pathophysiology and diagnosis. *Compendium (Yardley, PA)*, 30(2), 79–90; quiz 91.
- Fuenmayor, L. D., & Garcia, S. (1984). The effect of fasting on 5-hydroxytryptamine metabolism in brain regions of the albino rat. *British Journal of Pharmacology*, 83(2), 357–362.
- Hadian, M., Corcoran, B. M., Han, R. I., Grossmann, J. G., & Bradshaw, J. P. (2007). Collagen Organization in Canine Myxomatous Mitral Valve Disease: An X-Ray Diffraction Study. *Biophysical Journal*, 93(7), 2472–2476.
- Han, R. I., Black, A., Culshaw, G., French, A. T., & Corcoran, B. M. (2010). Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. *The Journal of Heart Valve Disease*, 19(1), 60–70.
- Jian, B., Xu, J., Connolly, J., Savani, R. C., Narula, N., Liang, B., & Levy, R. J. (2002). Serotonin Mechanisms in Heart Valve Disease I. *The American Journal of Pathology*, 161(6), 2111–2121.
- Jose Pinheiro, Douglas Bates, Saikat DebRoy, Deepayan Sarkar and the R Development Core Team (2013). nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-111.
- Kittleson, M. D., & Kienle, R. D. (1998). Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Mosby, St. Louis
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson,

- K., Eriksson, A., Järvinen, A.-K., Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 80–88.
- Levy, R. J. (2006). Serotonin Transporter Mechanisms and Cardiac Disease. *Circulation*, 113(1), 2–4.
- Ljungvall, I., Höglund, K., Lilliehöök, I., Oyama, M. A., Tidholm, A., Tvedten, H., & Häggström, J. (2013). Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1105–1112.
- Oyama, M. A., & Levy, R. J. (2010). Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 27–36.
- R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Retrieve from; <http://www.R-project.org/>
- Rajamannan, N. M., Caplice, N., Anthikad, F., Sebo, T. J., Orszulak, T. A., Edwards, W. D., Schwartz, R. S. (2001). Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *The Journal of Heart Valve Disease*, 10(6), 827–831.
- Russell V. Lenth (2013). lsmeans: Least-squares means. R package version 1.10-01. Retrieve from; <http://CRAN.R-project.org/package=lsmeans>
- Wey, A., Deborah, C., Dac, V., & Kate, H. (2009). *Valvular Heart Disease. Small Animal Critical Care Medicine*. Saint Louis: W.B. Saunders.
- Xu, J., Jian, B., Chu, R., Lu, Z., Li, Q., Dunlop, J., Liang, B. (2002b). Serotonin mechanisms in heart valve disease II: the 5-HT<sub>2</sub> receptor and its signaling pathway in aortic valve interstitial cells. *The American Journal of Pathology*, 161(6), 2209–2218.