

## บทที่ 4

### วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

การศึกษาครั้งนี้ไม่มีโอกาสได้มอร์ฟินชนิดไฮโดรคลอไรด์ หรือซัลเฟตเพียงอย่างเดียว จึงจำเป็นต้องใช้สารทั้งสองในคนละช่วงเวลา ทั้งในรูปไฮโดรคลอไรด์และซัลเฟต แม้ว่ามีน้ำหนักโมเลกุลไม่เท่ากัน ในหน่วยน้ำหนักเท่ากัน โดยมอร์ฟินไฮโดรคลอไรด์จะมีความแรง (potency) สูงกว่าเล็กน้อย การฉีดให้สัตว์ทดลองใน dose 3 mg/kg ต่อวัน เท่ากันไม่น่าจะมีผลกระทบต่อรูปแบบของการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน  $T_4$  และ  $T_3$  ที่ได้จากผลการศึกษาทั้งสองช่วงเวลาในครั้งนี้

ยังไม่มีรายงานติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน PRL ในซีรัมของลิงสูงอายุเพศเมียในทันทีทันใด ภายหลังจากได้รับมอร์ฟิน ข้อมูลที่ทราบคือสัตว์สูงอายุในธรรมชาติจะหลั่ง PRL ออกมาได้้น้อยมาก ในหลายกรณี โดยจะพบอยู่ในเลือดต่ำกว่า 100 mIU/L และมีน้ำนมไหล (Varavudhi et al, 1992; จีรัตน์ อินทวัฒน์, 2537) การให้มอร์ฟินไฮโดรคลอไรด์จะไม่พบระดับ PRL เพิ่มสูงกว่าค่าปกติในซีรัม เมื่อตรวจวัด 24 ชั่วโมง ภายหลังจากให้ยา (Malaivijitmond, 1994) แต่จะพบระดับ PRL เพิ่มสูงหากติดตามตรวจวัดภายใน 1-2 ชั่วโมง ภายหลังจากฉีดมอร์ฟิน (Settheetham, 1992) การติดตามวัดระดับ PRL ในเลือดในช่วง 20 นาที - 5 ชั่วโมง ภายหลังจากฉีดมอร์ฟิน 3 mg/kg. ในการศึกษาครั้งนี้ พบระดับ PRL เพิ่มสูงภายใน 20 นาทีแรก และจะเพิ่มระดับสูงสุดในนาทีที่ 60 และลดลงมาใกล้เคียงกับระดับก่อนฉีด ก่อน 5 ชั่วโมง สอดคล้องกับการรายงานของ Malaivijitmond (1994) ที่ติดตามศึกษาในลิงเพศผู้วัยรุ่น และวัยเจริญพันธุ์ที่ฉีดมอร์ฟิน 1.5-6.0 mg/kg. และตอบสนองโดยการหลั่ง PRL ได้ในระดับสูงสุดในนาทีที่ 30 และสอดคล้องกับ การรายงานของ Settheetham (1992) และ Malaivijitmond (1994) ที่ศึกษาในลิงทางยาวทั้งสองเพศ และพบว่ามอร์ฟินมีอัตราการจัดออกจากร่างกาย (turnover rate) ที่เร็วมากและในผู้หญิง (Tolis et al, 1975; Zis et al., 1984) อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้ระดับ PRL ที่นาทีที่ 60 มีค่าเฉลี่ยเพียง  $1154.9 \pm 264.5$  mIU/L ซึ่งแสดงตอบสนองได้ช้ากว่าและน้อยกว่าลิงวัยเจริญพันธุ์เพศผู้ที่ได้รับมอร์ฟินขนาดเท่ากัน มีระดับฮอร์โมนสูงสุด  $8,545.5$  mIU/L ภายในเวลาเพียง 30 นาที (Malaivijitmond, 1994) และในลิงแสมโตเต็มวัยเพศเมียที่ได้รับมอร์ฟินปริมาณสูงขนาด 3.2 mg/kg. เป็นระยะเวลานาน ระดับฮอร์โมน PRL เพิ่มสูงขึ้นทันทีโดยมีค่าไม่ต่ำกว่า 2,000 mIU/L (Settheetham, 1992)

ระดับ PRL ที่ตรวจวัดได้ในระยะก่อนและหลังให้มอร์ฟินในการศึกษาครั้งนี้มีค่าอยู่ในพิสัย  $134.2 \pm 37.9 - 149.3 \pm 35.5$  และ  $134.0 \pm 38.5 - 154.3 \pm 37.8$  mIU/L ตามลำดับ มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ตรวจวัดได้ในลิงแสมที่มีวงรอบการตกไข่ปกติคือ 109-244 mIU/L (Tangpraprutigul et al., 1987) และมีค่าใกล้เคียงกับ

ระดับ PRL ที่ตรวจวัดได้ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 53-74 ปี ซึ่งมีค่าฮอร์โมนประมาณ  $291.2 \pm 54.6$  mIU/L (Kawagoe et al., 1988) จากผลการศึกษาสามารถประมาณได้ว่า ฮอร์โมนวัยหมดประจำเดือนที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน อยู่ในระดับต่ำนั้นจะมีค่า PRL อยู่ในระดับต่ำด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ จีวีรัตน์ อินทวัฒน์, 2538; Kohama and Bethea, 1995 ที่ศึกษาในลิงวอก พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน มีผลไปกระตุ้นการหลั่งของ PRL โดยจะไปลดการแสดงออกของ tyrosine hydroxylase mRNA (THmRNA) ของการสังเคราะห์เอ็นไซม์ ไทโรซินไฮดรอกซิเลส ซึ่งเป็นตัวจำกัดปริมาณของโดปามีนของโดปามีนเอจิก นิวรอน ที่เป็นส่วนหนึ่งของระบบทูเบอร์โรอินฟันติมูลา โดปามีนเอจิก นิวรอน (TIDA) จากรายงานของ Frawley และ Neill (1980) and Quadri, Oyama และ Spies (1979) พบว่าเอสโตรเจนมีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นในการกระตุ้นการหลั่งของ PRL ในลิงโดยไม่มีผลต่อการเก็บสะสม PRL ในบริเวณต่อมใต้สมองและเพิ่มความไวของเซลล์แลคโตโทรปในการถูกกระตุ้นด้วย TRH แต่จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการหลั่งของ PRL ที่ระดับ baseline น้อยมาก แต่จากรายงานของ Neill และคณะ (1981) กล่าวว่าเอสโตรเจนในลิงจะทำหน้าที่ส่งเสริมการยับยั้งการหลั่งของ PRL โดยกลไกที่แน่นอนนั้นยังไม่ปรากฏ ซึ่งแตกต่างจากที่พบในหนูแรท ที่มีเอสโตรเจนเป็นตัวกระตุ้นการหลั่งของ PRL อย่างชัดเจน (Neill, 1980) และในหลอดทดลอง (*In vitro*) จะทำหน้าที่ตรงข้ามกับโดปามีน (Reymond et al., 1978) Casanueva et al (1982) พบว่าการที่หนูเพศเมียสูงอายุเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงนั้นเนื่องมาจากภาวะ persistent estrous ซึ่งมีระดับเอสโตรเจนในซีรัมสูง จะไปมีผลยับยั้งทำให้ระบบการทำงานของทูเบอร์โรอินฟันติมูลาร์ โดปามีนเอจิก นิวรอน บกพร่อง การหลั่งดอร์ปามีนสู่ระบบเลือดพอทาลจึงลดต่ำลง นอกจากนี้แล้วในหนูแรทเพศเมียสูงอายุที่ได้รับ longacting estrogen จะไปทำลายเซลล์ประสาทเบตา-เอนดอร์ฟิน แต่ระบบประสาทในไฮโปทาลามัส จะมีการเปลี่ยนแปลงแบบชดเชย โดยการไปเพิ่มความไวของ เอ็นโดจีนัส โอปิออยด์ (endogenous opioid supersensitivity) ทำให้มีผลยับยั้งจังหวะการทำงานของระบบโดปามีนเอจิกมากขึ้น (Desjadins, Brawer and Beaudet, 1993) ในสภาวะปกติ การเปลี่ยนแปลงระดับ PRL ในซีรัมจะไม่ถูกควบคุมด้วยจังหวะการเปลี่ยนแปลงของวัน (circadian rhythm) แต่จะขึ้นกับวงจรการหลับและตื่นนอน (Oswald, 1972; Sassin et al., 1973) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงวงจรการหลับ-ตื่น ระดับ PRL จะหลังเพิ่มสูงขึ้นในช่วงเวลาหลับที่ได้เปลี่ยนแปลงไป (Sassin et al., 1972) ซึ่งการหลั่งของ PRL โดยทั่วไปถูกควบคุมโดยปัจจัยหลักคือ อินซิบติง แฟคเตอร์ จากไฮโปทาลามัส คือ ดอร์ปามีน (Shaar and Clemens, 1974) และรีลีสซิง แฟคเตอร์ ประกอบด้วย ฮอวาไคทิน ซึ่งจะมีผลกระตุ้นการหลั่งของ PRL ในบางตำแหน่งของสมอง (Fuxe, Hokfelt and Ungerstedt, 1968) และนิวโรเปปไทด์ที่สำคัญคือ TRH และ VIP (Clemen and Shaar, 1980)

เนื่องจากมอร์ฟินไปมีผลต่อการสร้างการหลั่งและการจัดร่างกายของโดปามีน ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น PIF โดยผ่านทางรีเซปเตอร์ ชนิดมิว ของระบบทูเบอร์โรอินฟันติมูลา (TIDA) บริเวณมิเดียน อิมิเนนซ์ (Ferland et al., 1980; Alper, Demarest and Moore, 1980; Reymon, Kaur and Porter, 1983) แต่ระยะเวลาใน

การตอบสนองของลิงสูงอายุดมอร์ฟินโดยการหลั่ง PRL ซ้ำกว่าและหลั่งออกมาในระดับต่ำกว่าที่พบในลิงวัยรุ่นและวัยเจริญพันธุ์ทั้งสองเพศ (Settheetham 1982; Malaivijitmond, 1994) นั้นอาจเนื่องมาจากความชราที่มีผลกระทบต่อองค์ประกอบของระบบต่าง ๆ ในร่างกายเสื่อมลง เช่นโครงสร้าง และองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ การสะสมของไขมันใต้ผิวหนังที่เพิ่มขึ้น ตำแหน่งของรีเซปเตอร์ที่จะจับกับเอนไซม์ จะไวต่อการถูกทำลายระบบรับรู้ความรู้สึกข้างลง (Robert, 1977) นอกจากนี้ประสิทธิภาพของระบบการดูดซึมสารและอัตราการกรองจากหน่วยไตจะลดลง การลำเลียงสารโปรตีนของระบบไหลเวียนเกิดได้ไม่เต็มที่ เนื่องจากคุณสมบัติการเลือกผ่านสารของเยื่อหุ้มเซลล์ผิดปกติ และเซลล์เป้าหมายต่าง ๆ จะมีระบบเลือดไปเลี้ยงลดลง (Kohn, 1971) ในการศึกษาเภสัชจลศาสตร์ของมอร์ฟินในคนกลุ่มอายุต่าง ๆ พบว่าในผู้สูงอายุนั้น จะมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออกจากร่างกายเร็วกว่าวัยรุ่น ประสิทธิภาพในการจับระหว่างมอร์ฟินกับรีเซปเตอร์ลดลง และเกิดความไม่สมดุลของระดับยาในพลาสมา กับในเนื้อเยื่อซึ่งมีผลต่อตำแหน่งในการออกฤทธิ์ จึงทำให้การออกฤทธิ์ของมอร์ฟินในผู้สูงอายุข้างลง (Owen et al., 1983) โดยปกติมอร์ฟินมีการกำจัดจากร่างกายด้วยการเปลี่ยนรูป ซึ่งจะจับกับการตกกลูคิวโรนิกแล้วขับออกทางปัสสาวะหมดภายใน 24 ชั่วโมง โดยไม่มีการสะสมในเนื้อเยื่อ ในการฉีดมอร์ฟินขนาดเท่าเดิมให้กับลิงทุก ๆ วัน แล้วทำการติดตามเจาะเลือดเก็บซีรัมในจุดเวลาต่าง ๆ 300 นาที ทุก ๆ 9 วัน จะพบว่าปริมาณฮอร์โมนที่ตรวจวัดได้ในการทำซ้ำครั้งหลัง ๆ ลดลง และสังเกตได้ชัดเจนเมื่อนำค่าปริมาณฮอร์โมนที่เวลา 60 นาที ซึ่งมีระดับฮอร์โมนเพิ่มสูงสุดมาทำการพลอตกราฟ (รูป 3.14) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น พบว่าลิงเมื่อได้รับมอร์ฟินทุก ๆ วันจะเกิดการติดยาขึ้น (addiction) พร้อมกับเกิดอาการคือยา (tolerance) ซึ่ง Martin และ Eades (1961) แสดงให้เห็นว่าสุนัขที่ได้รับมอร์ฟินโดยฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous infusion) ขนาด 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เกิดคือยาได้ภายใน 8 ชั่วโมง สัตว์ฟันซุก และจิตร์ สิทธิอมร (2520) ได้ศึกษาพัฒนาการคือยามอร์ฟินในหนูแรท โดยฉีดมอร์ฟินขนาดต่าง ๆ จาก 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ถึง 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าผิวหนังของหนู แล้วใช้ปลายหางของหนูจุ่มในน้ำร้อนอุณหภูมิ  $58 \pm 1$  องศาเซลเซียส พบว่ามอร์ฟินจะออกฤทธิ์ในการระงับปวดได้ดีที่สุดในนาทีที่ 40 และ 60 และเมื่อหนูได้รับการฉีดมอร์ฟินติดต่อกันนาน 4 วัน การออกฤทธิ์ของมอร์ฟินจะค่อย ๆ ลดลง และพบว่าการออกฤทธิ์ของมอร์ฟินในซีรัมและในสมองหนู พบว่าเมื่อฉีดมอร์ฟินขนาดต่าง ๆ เข้าได้ผิวหนัง จะสามารถตรวจพบมอร์ฟินได้ทั้งในซีรัมและในสมองหนู พบว่าเมื่อฉีดมอร์ฟินขนาดต่าง ๆ เข้าได้ผิวหนัง จะสามารถตรวจพบมอร์ฟินได้ทั้งในซีรัมและในสมองหลังฉีดมอร์ฟินเพียง 5 นาที ต่อมาระดับของมอร์ฟินทั้งในซีรัมและในสมองจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้น และมีค่าสูงสุดในช่วง 40-60 นาที หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดลง และหมดไปหลังจากฉีดนาน 140 นาที Reis and Hess (1970) พบว่าในหนูแรทที่เกิดการคือและถอนยา มีการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์และสลายแคททีโคลามีน โดยการคือยาจะเพิ่มการทำงานของเอ็นไซม์ ไทโรซีนไฮดรอกซิเลส ส่งผลให้มีการสังเคราะห์โดปามีนเพิ่มขึ้น

จากอาการผิดปกติของลิงที่สังเกตพบภายนอก และจากการตรวจวัดระดับ PRL ในซีรัม พบว่าในลิงหมายเลข 3 ซึ่งมีอาการเครียด และพบมีระดับ PRL สูงกว่าลิงอื่น ๆ ในทุกจุดที่ติดตามศึกษาเป็นไปได้ว่า

ความเครียดมีผลต่อการหลั่งฮอร์โมน PRL ผ่านทางคอร์ติโคโทรฟิน-รีลีสซิง-แฟกเตอร์ (CRF) ซึ่งจะหลั่งออกมามากในสภาวะความเครียด แล้วไปมีผลกระตุ้นการแสดงออกของยีน POMC (proopiomelanocortin) ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิด (precursor) ของเบตา-เอนดอร์ฟิน และ ACTH เมื่อ เบตา-เอนดอร์ฟิน ถูกหลั่งออกมา มากจะไปจับกับรีเซปเตอร์ของโอปิออยด์ ซึ่งมีผลสำคัญลดการหลั่งและการสร้างของโดปามีน พร้อมกับการออกฤทธิ์ของมอร์ฟิน จึงทำให้มีการหลั่ง PRL มากขึ้น (Tolis, Hickey and Guyda, 1975; Trisdikoon, 1983; sirinathsinghji and Heavens, 1989; Przewlocki, Przewlocka and Lason, 1991) ในลิงหมายเลข 80 ไม่พบรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับ PRL ที่แสดงถึงการติดยา แม้ในการศึกษาโดยการฉีดมอร์ฟินและติดตามเจาะเลือดถึงซ้ำครั้งที่ 8 ก็ตาม จะพบระดับ PRL ยังคงสูงขึ้นไป แต่พบอาการผิดปกติ ซึ่งเกิดเนื่องจากภาวะพึ่งยาทางกาย (physical dependent) เพราะร่างกายคุ้นเคยต่อการออกฤทธิ์ของยาขนาดเท่าเดิมที่ได้รับเป็นเวลานาน เมื่อหยุดให้ยาเพียงช่วงสั้น ๆ ก็เกิดอาการขาดยา (withdrawal symptom) (Way et al., 1969) Lumb (1963) รายงานว่าการใช้มอร์ฟินในสัตว์แต่ละชนิดจะชักนำให้เกิดผลที่สมองโดยไม่สามารถควบคุมได้ด้วยลักษณะที่ไม่เหมือนกัน แม้แต่สัตว์ชนิดเดียวกัน ยังสามารถเกิดการตอบสนองที่แตกต่างกันได้ ซึ่งแสดงถึงการแปรปรวนเฉพาะตัวของสัตว์แต่ละชนิดที่ใช้ศึกษา Hall (1984) and William (1990) รายงานว่าสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดเมื่อมีอายุสูงขึ้นจะมีความแปรปรวนเฉพาะตัวเพิ่มขึ้นตาม สภาพการเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบในลิงหมายเลข 80 นั้น อาจเนื่องมาจากสภาพความเครียดทางกายที่เกิดขึ้นโดยการชักนำของมอร์ฟิน จากรายงานของ Mioduszewski และคณะ (1982) พบว่าหนูที่มีภาวะพึ่งยาทางกายจะมีระดับ PRL สูงขึ้น เนื่องจากความเครียดของร่างกายชักนำการหลั่ง  $\beta$ -endorphin (Cristie and Chesher, 1982) ในลิงหมายเลข 11 ซึ่งพบว่ามึนน้ำนมไหลตลอดการศึกษา แม้มีระดับ PRL พื้นฐานค่อนข้างต่ำ แต่ก็สามารถตอบสนองต่อมอร์ฟินได้เหมือนลิงสูงอายุตัวอื่น ตามประวัติเมื่อ 10 ปีก่อน ลิงตัวนี้เคยมีอาการน้ำนมไหลมาก่อน แต่เมื่อให้ปริมาณโบรโมคริปตินแก่หนู ทำให้น้ำนมหยุดไหล (Tangpraprutigul et al., 1987) แต่ก็สามารถกลับมาไหลอีกได้เมื่อให้มอร์ฟิน 2 mg/kg อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเมื่อประมาณ 5 ปีที่ผ่านมา โดยจะมีน้ำนมไหลอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายปีหลังหยุดให้ยา (จรรีตัน อินทวัฒน์, 2538) ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า ลิงแม่ลูกอ่อนที่ให้สารอะโกนีสของโดปามีน (โบรโมคริปติน) 14 วัน แม้จะยับยั้งการหลั่ง PRL ในระดับสูงขณะให้ลูกดูนม ทั้งช่วงกลางวันและกลางคืนก็ยังไม่สามารถห้ามการสร้างและหลั่งน้ำนม (maintenance of lactation) ได้ตามที่ลูกยังดูนมอยู่ (Varavudhi et al., 1993; พุฒิพงศ์ วรวิทย์, 2539) มีหลักฐานมากมายที่สนับสนุนว่าอาการน้ำนมไหลและระดับฮอร์โมน PRL สูง โดยไม่จำเป็นต้องสอดคล้องกันเช่น Austin and Short (1984) ได้รายงานไว้ว่าภาวะน้ำนมไหล (galactorrhea) นั้นไม่จำเป็นต้องเกิดจากภาวะโปรแลคติน (hyperprolactinemia) ในเลือดสูงเสมอไป เพราะภาวะการหลั่งน้ำนมตามปกตินั้นต้องการปัจจัยที่เป็นองค์ประกอบมากมาย เช่น การปรากฏของฮอร์โมนอีสโตรเจน โปรเจสเตอโรน ACTH คอร์ติซอล อินซูลิน และ GH และ PRL ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Tyson และคณะ (1972) ซึ่งพบว่า การเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของระดับ PRL ไม่จำเป็นต้องเกิดการหลั่งน้ำนม ถ้าไม่มีฮอร์โมนอื่นที่เป็นองค์ประกอบในการส่งเสริมการหลั่งน้ำนม นอกจากนี้ จาก

Quigley and Haney (1980) รายงานว่าผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงไม่จำเป็นต้องมีอาการน้ำหนัก ใหล และผู้ป่วยที่มีอาการน้ำหนัก ใหล ก็ไม่จำเป็นต้องพบภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเช่นกัน ในระยะหลังหยุด ให้มอร์ฟินพบว่าระดับ PRL ที่เคยเพิ่มขึ้นในระยะให้มอร์ฟินช่วง 300 นาที่นั้นจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อีก แต่ระดับ PRL จะลดลงทันทีและระดับที่ลดลงมานี้ใกล้เคียงกับระยะก่อนให้มอร์ฟิน ทั้งนี้เนื่องจากในระยะ ให้มอร์ฟินนั้น มีผลทำให้แกนที่โกลามีเมกกิจกรรมสูงมากเพื่อไปต่อต้านผลของมอร์ฟิน ดังนั้นเมื่อหยุดให้ มอร์ฟินโดปามินที่ถูกสะสมไว้จำนวนมากจะถูกหลั่งออกมายับยั้งการหลั่งของ PRL ได้ในทันที (Ries et al., 1970; Gold et al., 1979)

การเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมน  $T_4$  และ  $T_3$  ระหว่างได้รับมอร์ฟินจะไม่ปรากฏชัดเจน แต่สามารถ สังเกตพบได้ว่า  $T_4$  มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และ  $T_3$  มีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย สอดคล้องกับการรายงานของ Del valle-soto (1990) ซึ่งได้ทำการทดลองในหนูแรท และพบว่าเมื่อให้มอร์ฟินขนาด 10 ไมโครกรัม มีผลไป ลดระดับ  $T_3$  และเพิ่มระดับ  $T_4$  เล็กน้อย โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่สร้าง TSH ในต่อมใต้สมอง เซลล์ฟอลลิเคิลและไฮโรไกลบูลินในต่อมไทรอยด์ Freire-Garabal และคณะ (1992) รายงานว่าเมื่อฉีด มอร์ฟินเพียงครั้งเดียวในขนาด 1, 5 และ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้กับหนู พบว่าที่เวลา 15 และ 30 นาที ระดับฮอร์โมน  $T_4$  และ  $T_3$  เพิ่มขึ้นและกลับสู่ระดับปกติภายใน 60 นาที และมอร์ฟินขนาด 5, 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เท่านั้นจะสามารถกดการหลั่งของ TSH ได้ (Tal et al., 1984) และในการศึกษาโดยการ Incubate ต่อมไทรอยด์ของหนูกับมอร์ฟินเป็นเวลานาน 2 ชั่วโมง จะมี  $T_4$  เพิ่มสูงขึ้นใน medium ที่ใช้เลี้ยง เซลล์ พร้อมกับพบการสะสมของ cAMP ในเนื้อเยื่อ ซึ่งแสดงว่ามอร์ฟินจะมีผลกระตุ้นต่อมไทรอยด์โดยตรง ในระยะเวลาสั้น ๆ โดยเกิดพร้อมกับการยับยั้งกลไกการทำงานของระบบที่กระตุ้นให้เกิดการหลั่งของ TSH ซึ่ง เป็นการประสานสัมพันธ์ของไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมอง (Tal et al., 1986) นอกจากนี้จาก Ho et al. (1977) ได้อธิบายไว้ว่า มอร์ฟินมีผลไปลดการสร้าง cAMP ของเซลล์เป้าหมาย ทำให้ระดับ TSH,  $T_4$ ,  $T_3$  และ  $FT_4$  (free  $T_4$ ) เพิ่มขึ้น

โดปามินซึ่งเป็นสารสื่อประสาท นอกจากจะมีผลยับยั้งการหลั่งของ PRL แล้ว ยังสามารถยับยั้งการ หลั่งของ TSH ด้วย (Besses et al., 1975; Delitala, 1977) แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงตำแหน่งการออกฤทธิ์ ของโดปามิน (Scanlon et al., 1979) แต่กลไกการทำงานของโดปามินนั้นจะมีผลยับยั้ง TRH และ TRH สามารถยับยั้งผลกระทบบของโดปามินได้ (Buroow et al., 1977) และพบถึงความสัมพันธ์ที่ว่า TRH กระตุ้น การหลั่งของ TSH และ PRL และยับยั้งโดปามินโดยผ่านทางลดการหลั่งของ GH โดยไม่ทราบกลไกที่แน่นอน ขณะเดียวกันโดปามินมีผลไปขัดขวางการทำงานของ TRH ในการกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมน TSH, PRL จากต่อมใต้สมอง (Shenkman et al., 1973; Refetoff., 1974) ดังนั้นเป็นไปได้ว่า การให้มอร์ฟินแก่ลิงจะมี ผลไปยับยั้งการหลั่งของโดปามิน ทำให้ระดับของ TSH เพิ่มขึ้น และ TSH นี้จะไปมีผลกระตุ้นกระบวนการ ปรอทไอโอดีส เกิดการปลดปล่อย  $T_4$  และ  $T_3$  ที่จับกับไฮโรไกลบูลินในไทรอยด์ ฟอลลิเคิล ทำให้ระดับ  $T_4$  เพิ่มขึ้น โดยมีรายงานถึงภาวะความชวที่เกิดขึ้นในคนว่าทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ  $T_4$  เพิ่มขึ้นจาก 7 วัน เป็น 9 วัน

และอัตราการเปลี่ยนแปลงจะถูกจัดออกไปทางไตลดลง (Murray, 1992) ส่วนการลดลงของ  $T_3$  ในขณะที่  $T_4$  เพิ่มขึ้นนั้น เพราะการเปลี่ยนแปลงของ  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  ด้วยกระบวนการดีไอโอดิเนชันลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น (Kunitake, Pekary and Hershman, 1992) และระดับฮอร์โมน  $T_4$  และ  $T_3$  ที่มีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากผลของมอร์ฟินนั้นยังมีค่าอยู่ในพิสัยที่ตรวจวัดได้ในลิงปกติตามธรรมชาติ (Varavudhi et al., 1992) และในห้องปฏิบัติการ (Suwanprasert et al., 1989) เนื่องจากลิงสูงอายุทั้งหกตัวซึ่งอยู่ในวัยหมดประจำเดือนนั้นมีระดับฮอร์โมนอีสโตรเจน และโปรเจสเตอโรนลดต่ำลงมาก ฮอร์โมนเพศมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ในหนูแรพพบว่าระดับ TSH จะสูงในช่วงต้นของระยะอีสโตรัส (Boccabella and Alger, 1967) และส่งผลให้ระดับไทรอยด์ฮอร์โมนและ iodine uptake ที่ต่อมไทรอยด์เพิ่มสูงขึ้นในช่วงท้ายของระยะอีสโตรัส (Reineke and Saliman, 1954; Feldman, 1956; Brown-grant, 1962) นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า อีสโตรเจนจะสามารถกระตุ้นหรือยับยั้งการหลั่ง TSH จากต่อมได้สมองส่วนหน้าได้โดยขึ้นอยู่กับปริมาณของอีสโตรเจนที่ให้ (Chen and Walfish, 1978; D'Angelo, 1968) เมื่อให้อีสโตรเจนจะเพิ่มการหลั่ง TSH จากต่อมได้สมอง (Suganuma et al., 1988) Yoshida (1989) อธิบายว่าลิงในวัยชราต่อมไทรอยด์จะลดความสามารถในการตอบสนองต่อ TSH แต่ลิงหมดประจำเดือนที่ศึกษาถึงยังมีระดับของฮอร์โมน  $T_4$ ,  $T_3$  ปกติ อย่างไรก็ตามในระยะเวลาหยุดให้มอร์ฟินกลับพบว่าระดับ  $T_4$  และ  $T_3$  ลดลงอย่างชัดเจนนั้นเป็นไปได้ว่า ในระยะให้มอร์ฟินจะมีผลไปลดการสร้าง cAMP ของเซลล์เป้าหมาย ซึ่งทำให้ระดับฮอร์โมนสูงขึ้น เมื่อหยุดให้มอร์ฟินทันที การทำงานของเอ็นไซม์ ATP-ase ที่ปรับสูงขึ้นจะทำให้มีการสร้าง cAMP ได้มากขึ้น (Ho et al., 1973) ซึ่งจะทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนลดลงทันทีที่หยุดให้มอร์ฟิน แต่จากการที่ต่อมไทรอยด์ซึ่งเป็นต่อมไร้ท่อ ที่มีความสำคัญในการควบคุมกระบวนการเมตาบอลิซึม และสัมพันธ์กับการหลั่งของฮอร์โมนหลายชนิดในร่างกาย จึงต้องมีการปรับตัวและความคุมตัวเอง (autoregulation) ไม่ให้มีการเปลี่ยนแปลงมากเกินไป (Ingbar and Braverman, 1986) แม้การลดลงของระดับฮอร์โมนทั้ง  $T_4$  และ  $T_3$  หลังหยุดให้มอร์ฟินนั้น ระดับฮอร์โมนก็ยังต่ำกว่าค่าปกติที่พบในลิงที่อยู่ตามธรรมชาติ (Varavudhi and Suzuki, 1989) แต่การปรับสภาพการหลั่งให้สู่ระดับปกติของระยะก่อนให้มอร์ฟินของลิงหมดประจำเดือนพวกนี้ต้องใช้เวลานาน แม้ติดตามศึกษานานถึง 36 วัน การปรับสภาพการหลั่งของ  $T_4$  และ  $T_3$  ก็ยังไม่เกิดขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**สรุป**

1. สิ่งวิทย์หมดประจำเดือนตอบสนองต่อการกระตุ้นของมอร์ฟินโดยหลัง PRL ได้น้อยและช้ากว่าในสิ่งวิทย์รุ่นและวัยเจริญพันธุ์เพศผู้ที่เคยศึกษาในหน่วยวิจัยไพรเมตมากประมาณครึ่งชั่วโมง
2. ต่อมไทรอยด์ของสิ่งวิทย์สูงอายุสามารถปรับระดับ  $T_4$ ,  $T_3$  ในเลือดให้เป็นปกติอยู่ได้ตลอดเวลาให้มอร์ฟินนาน 63 วัน
3. ภาวะ Galactorrhoea อย่างต่อเนื่อง จะไม่สามารถถูกยับยั้งได้โดยการเพิ่มหรือลดระดับ PRL ในซีรัมให้กลับมามีอยู่ในระดับพื้นฐาน
4. การถอนยามีผลไปลด set point ของสมดุลของระดับ  $T_4$  และ  $T_3$  ในเลือดสิ่งวิทย์สูงอายุ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย