



**บทนำและสืบสวนเอกสาร**

ความชรา (aging) เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติที่เกิดขึ้นกับสิ่งมีชีวิตทุกชนิด โดยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงและเปลี่ยนคืนกลับได้ Timiras (1988) ได้อธิบายว่า ความชราเป็นภาวะที่เกิดจากผลรวมของการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดภายในร่างกายเมื่อพันธุกรรมพันธุ์ไปแล้ว ซึ่งเป็นไปในทางเสื่อมตามอายุชั้ย เริ่มตั้งแต่ระดับโมเลกุล เซลล์ และเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นผลให้ทำหน้าที่ไม่ได้และตายในที่สุด ความผิดปกติที่สำคัญที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้แก่ เกิดเสื่อมสภาพของคุณสมบัติเลือกผ่านของสาร การลำเลียงสาร มีการสร้างพวกอนุคลีโอสิสและ lipofuscin ในไซโทพลาสซึมเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังเกิดความผิดปกติที่นิวเคลียสทำให้รูปแบบการสร้าง DNA และ RNA เกิดบกพร่องและมี replication ผิดรูปแบบไป การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะมีความซับซ้อนและมีความจำเพาะมากทั้งในแต่ละอวัยวะและในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด (Kohn 1971; Finch and Hayflick, 1977; Roy and Chatterjee, 1984; Roof, 1986; Sohal and Wokfe, 1986)

มีทฤษฎีมากมายที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตสูงอายุ ความเสื่อมของระบบนิวโรเอนโดไครน์เป็นทฤษฎีสำคัญอย่างหนึ่งที่นำมาใช้อธิบาย โดยเชื่อว่าความชราทำให้เกิดผิดปกติของการทำงานของเซลล์ออกคำสั่ง ส่งผลให้การทำงานที่ผสมผสานกันโดยรวมของระบบนิวโรเอนโดไครน์เสียไป (Everitt, 1973; Harrison, 1982; Finch et al., 1984; Sonntag et al., 1984; Meites et al., 1987; Oneill, 1992; Ferrari et al., 1995) เมื่อสมดุลของระบบนิวโรเอนโดไครน์ถูกรบกวนก็จะทำให้การทำงานของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และอวัยวะเป้าหมายของฮอร์โมนจากต่อมเหล่านี้ ซึ่งทำหน้าที่เป็นควบคุมโปรแกรมชีวิตทำงานบกพร่องไป เป็นไปได้ว่าต่อมใต้สมองซึ่งเป็นศูนย์กลางของการประสานงานระหว่างระบบประสาทและระบบต่อมไร้ท่อมีส่วนสำคัญในการเร่งให้เกิด aging เร็วขึ้น และมีอายุชั้ย (life span) สั้นลง เป็นแหล่งสำคัญในการสร้างฮอร์โมนที่ทำให้เกิดความชรา (aging hormone) ในพวกหนูแรทและหนูเม้าส์ (Wynder, 1959; Macmahon and Cole, 1969; Meites et al., 1984; Hall, 1984; Murray, 1992) ดังเช่นการศึกษาของ Denckla (1978) โดยการตัดต่อมใต้สมองของหนูแรทสูงอายุซึ่งการทำงานของระบบต่าง ๆ เช่น ระบบภูมิคุ้มกันเริ่มบกพร่อง จากนั้นให้สารประกอบที่จำเป็นต่อการทำงานของต่อมใต้สมองเข้าไปแทน พบว่าระบบต่าง ๆ ของหนูแรทสูงอายุกลับมาทำหน้าที่ได้ดีเหมือนกับหนูวัยรุ่น และมีอายุยืนยาวกว่าหนูสูงอายุที่ไม่ได้ตัดต่อมใต้สมอง และในการนี้การหลั่งฮีสโตรเจนกับหน้าที่ของระบบสืบพันธุ์ โดยเมื่อฮีสโตรเจนถูกหลั่งออกมามาก จะทำอันตรายต่อเซลล์ประสาทในไฮโปทาลามัสทำให้การหลั่งของโกนาโดโทรปิน

ริลิสซิง ฮอริโมน (GnRH) ลดลง ซึ่งเป็นผลต่อเนื่องทำให้ลดการหลั่งของ LH และ FSH จากต่อมใต้สมอง รวมทั้งการหลั่งอีสโตรเจนจากรังไข่ด้วย หรือการถดถอยหลังกลูโคคอร์ติคอยด์กับความเครียด พบว่าเมื่อระดับกลูโคคอร์ติคอยด์เพิ่มขึ้นจะมีผลทำลายเซลล์ประสาท และรีเซปเตอร์ของกลูโคคอร์ติคอยด์ในสมอง บริเวณฮิปโปแคมปัสลดลง ทำให้ลดการยับยั้งการหลั่งคอร์ติโคโทรฟิน ริลิสซิง แฟคเตอร์ (CRF) จึงเป็นการเพิ่มการหลั่งของกลูโคคอร์ติคอยด์จากต่อมอะดรีนัล และบทบาทของระบบนิวโรเอนโดไครน์เกี่ยวกับหน้าที่การสืบพันธุ์ที่ลดลงชัดเจน เมื่อทดลองเอารังไข่จากหนูแรทอายุมากซึ่งหยุดสืบพันธุ์แล้ว ไปทำการปลูกถ่ายให้กับหนูแรทอายุน้อยซึ่งถูกตัดรังไข่ออกไป พบว่ารังไข่ของหนูแรทสูงอายุสามารถกลับมาทำหน้าที่ได้อีกครั้ง ตรงกันข้ามกับเมื่อนำรังไข่ของหนูแรทอายุน้อยไปปลูกถ่ายให้กับหนูแรทสูงอายุที่รังไข่หยุดทำหน้าที่และถูกตัดออก พบว่ารังไข่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ (Everitt, 1973; Finch and Hayflick, 1977; Aschheim, 1983; Finch et al., 1984; Sanntag et al., 1984; Meites, 1987; Murray, 1992; Ooka, 1993)

เนื่องจากในร่างกายของสิ่งมีชีวิตประกอบด้วยระบบต่าง ๆ ที่สัมพันธ์ซึ่งกันและกัน ดังนั้นเมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นในระบบใดระบบหนึ่งแล้วจะส่งผลกระทบต่อระบบอื่นของร่างกายด้วย ซึ่งในสัตว์แต่ละชนิดมีการเปลี่ยนแปลงเร็วหรือช้าแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับอายุขัยของสัตว์ชนิดนั้น ๆ และเมื่อบทบาทหลักของระบบนิวโรเอนโดไครน์ที่เกี่ยวข้องกับหน้าที่ทางด้านสืบพันธุ์ลดความสำคัญลง มักจะแสดงการเปลี่ยนแปลงให้เห็นความผิดปกติได้อย่างชัดเจน เช่น ในหนูแรทเพศเมียจะพบความผิดปกติของ aging ให้เห็นล่วงหน้าก่อนที่จะพ้นวัยเจริญพันธุ์หลายเดือน หนูวัยกลางที่มีอายุประมาณ 10-13 เดือน จะเริ่มมีความบกพร่องของระบบนี้ให้เห็นโดยช่วงเวลาการเกิด LH surge ตอน mid-cycle จะช้าลง ปริมาณของฮอริโมนที่หลั่งจะลดลงกว่าหนูที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ (Lu et al., 1979; Cooper, Conn and Walker, 1980; Gray et al., 1980; Wise and Ratner, 1982; Gregerson and Selmanoff, 1990; Field and Kuhn, 1989; Lloyd, Hoffman and Wise, 1994) โดยมีสาเหตุสำคัญมาจากการเสื่อมสภาพของ GnRH neurons ที่จะตอบสนองแบบ positive feedback ต่อการกระตุ้นของฮอริโมนอีสโตรเจนไปไฮโปทาลามัส ความผิดปกตินี้ก่อให้เกิดการแปรปรวนของวงรอบอีสตรัสและนำไปสู่การสูญเสียความสามารถในการตกไข่และความสามารถในการสืบพันธุ์ในเวลาต่อมา รูปธรรมที่เป็นผลมาจากความแปรปรวนที่พบอาจเป็นแบบ constant vaginal cornification (มี cornify cells ใน vagina smear ตลอดเวลา) และไม่มีอาการตกไข่หรืออาจเกิดท้องเทียม (มี leucocyte ใน vagina smear เป็นระยะเวลานาน) ช้าบ่อยครั้ง ตามด้วยภาวะที่ไม่มีวงรอบอีสตรัสและการตกไข่ (anestrous) รังไข่และทางเดินระบบสืบพันธุ์จะเกิดการฝ่อลีบเมื่ออายุตั้งแต่ 1 ปีเป็นต้นไป (Steger and Peluso, 1987; Field and Kuhn, 1989; Lloyd, Hoffman and Wise, 1994) ในลิงตระกูล *Macaca* ลิงเพศเมียจะมีรอบประจำเดือนและสืบพันธุ์ได้ตั้งแต่อายุ 3 ปีขึ้นไป ช่วงอายุที่สามารถสืบพันธุ์ได้นั้นประมาณ 10-12 ปี และเกือบทั้งหมดจะพ้นวัยเจริญพันธุ์และขาดประจำเดือนเมื่อมีอายุสูงกว่า 19-20 ปี (Yoshida et al., 1986; Varavuhdi and Yodyingyuad, 1989; Bigham and Lidow, 1995) ซึ่งในการรายงานของ Yoshida (1989) กล่าวถึงลิงแสม (*Macaca fascicularis* หรือ cynomolgus monkey) ใน

เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่อาศัยอยู่ตามธรรมชาตินั้นจะมีอายุขัยประมาณ 25-30 ปี ในลิง Japanese macaque (*Macaca japonica*) ที่อยู่บนเกาะโคโลนี่ก็ังอิระอาจมีลูกได้แม้จะมีอายุสูงถึง 20-25 ปี แต่ถึงส่วนใหญ่มักจะพ้นวัยเจริญพันธุ์และขาดประจำเดือนแล้ว (Van-Wageman, 1970; Graham, 1979; Warner, 1979; Norzaki et al., 1993)

การเปลี่ยนแปลงที่รังไข่ และรูปแบบการสร้างฮอร์โมนของไพรมทชั้นสูงคล้ายคลึงกับที่พบในผู้หญิงสูงอายุมาก (Graham, Kling and Stener, 1979; Hodgen et al., 1977; Varavudhi and Yodyingyuad, 1980; Graham, 1986) ในผู้หญิงที่มีอายุสูงขึ้นไปพบว่ามีรอบประจำเดือนสั้นลงคือจากรอบประจำเดือนที่เคยยาว 35 วัน เมื่อมีอายุ 15 ปี จะลดลงเหลือ 30 วัน เมื่ออายุ 25 และ 28 วัน เมื่ออายุ 35 ปี จนในที่สุดจะสูญเสียการมีวงรอบประจำเดือนและไม่มีการตกไข่อีกต่อไป (Trelor et al., 1967; Sherman and Korenman, 1975; Vollman, 1977; Kaiser and Morley, 1989) การเปลี่ยนแปลงความยาวของรอบประจำเดือนนี้เนื่องมาจากช่วงระยะการเจริญของเซลล์ฟอลลิเคิล (follicular phase) สั้นลงในวัยใกล้หมดประจำเดือนทำให้ความยาวของรอบประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ก่อนที่จะเข้าสู่ภาวะขาดประจำเดือนอย่างถาวรในเวลาต่อมา ซึ่งมักเรียกช่วงเวลาที่เกิดการแปรปรวนก่อนที่จะหมดประจำเดือนนี้ว่า โคลิเมคเตอร์ริก (climacteric) (Sherman and Korenman, 1975; Hadley, 1996)

Norzaki และคณะ (1993) ได้รายงานใน Japanese macaque สูงอายุที่เลี้ยงรวมกันเป็นฝูงพบว่าเมื่อถึงอายุประมาณ 25 ปี จะมีการเปลี่ยนแปลงที่รังไข่คล้ายกับภาวะการหมดประจำเดือนที่พบในผู้หญิงสูงอายุคือจะไม่สามารถมีลูกได้ ระดับ LH ในซีรัมจะเพิ่มสูงขึ้นตลอดเวลาทั้งๆ ที่ในวัยก่อนหน้านี้จะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามฤดูกาล (สืบพันธุ์ได้ 2 ครั้งต่อ 1 ปี) การที่รังไข่ไม่สามารถสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและฮอร์โมนที่สำคัญอื่น ๆ จะส่งผลกระทบต่อระบบสรีรวิทยาของร่างกายเช่น เกิดอาการสูญเสียเนื้อกระดูก (deminerelization) กระดูกจึงบางและหักง่าย (Sacktor, 1987; Heaney, 1991) ขนาดของเซลล์ใหญ่ขึ้น เพราะมีไขมันสะสมมากขึ้น ปริมาณน้ำภายในเซลล์ลดลงแต่ปริมาณน้ำนอกเซลล์คงที่ จึงทำให้น้ำทั้งหมดในร่างกายลดลง (Kohn, 1971;) นอกจากนี้ความแก่ยังมีผลกระทบต่อประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทรอบนอกและอวัยวะรับสัมผัส เซลล์ประสาทและสมองจะมีขนาดและจำนวนลดลง การรับรู้ความรู้สึกบางอย่างช้าลงและพบว่าเมื่ออายุมากขึ้น จะมีการสะสมของไลโปฟูสซินหรือรงควัตถุซึ่งเกิดจากการแตกตัวของกรดไขมันไม่อิ่มตัว และโปรตีนด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันรงควัตถุนี้จะมีลักษณะไม่แน่นอน มีสีเหลืองทอง เมื่อกระทบกับแสงอุลตราไวโอเล็ตซึ่งจะพบรงควัตถุมากในสมอง ปมประสาท ไชสันหลัง กล้ามเนื้อหัวใจ เนื้อเยื่อของตับ และรังไข่ของผู้สูงอายุ รงควัตถุนี้เป็นดัชนีของความชราที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในอาณาจักรสัตว์ทุกชนิดรวมทั้งโปรโตซัว (Strehler et al., 1969; Timaras, 1972; Mann and Yates, 1974; Finch and Hayflic, 1977; Sohal and Donato, 1978; Sohal and Wokfe, 1986; Wickelgren, 1996) ในไฮโปทาลามัส ส่วนมีเดียน เบซอล (median basal) และ มีเดียน อิมิเนนซ์ (median eminence) ของทิวแรพเพดเมียสูงอายุจะลดการสร้าง, หลั่ง และการขจัดออกของโดปามีนทำให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าหลั่งโปรแลคตินมาก

ขึ้น (Clemen and Meites, 1971; Demarest and Riegler, 1982; Ester and Simpkins, 1984; Simpkin and Millard, 1987) การที่ระดับโปรแลคตินสูงขึ้นนี้อาจเนื่องมาจากการเกิด tumors ของต่อมใต้สมอง เพราะทิวแรทสูงอายุที่อยู่ในภาวะ persistent estrous มักจะเกิด tumors ของต่อมใต้สมอง เป็นสาเหตุให้มีการหลั่งโปรแลคตินมากขึ้น ถึงสองหรือสามเท่าของทิวแรทสูงอายุที่ต่อมใต้สมองอยู่ในภาวะปกติ (Lu et al., 1979; Damassa et al., 1980; Larson and Wise, 1991; Ooka, 1993) หรือการที่โปรแลคตินมีระดับสูง นั้น อาจจะเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านม เนื่องมาจากโปรแลคตินเป็นตัวส่งเสริมสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งที่ต่อมน้ำนม (Welsch et al., 1970; Ambrecht and Wongsurawat, 1990; Goya and Meites, 1990) สำหรับในคนมีรายงานการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกันบางรายงานกล่าวว่า ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีระดับโปรแลคตินลดลง เนื่องจากรังไข่ไม่สามารถในการสร้างฮิสโตรเจนไปกระตุ้นการสร้างโปรแลคตินจากเซลล์แลคโตโทรฟในต่อมใต้สมอง (Velkass, 1975; Sowers and Felicetta, 1988) แต่บางรายงานพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงระดับโปรแลคตินเพียงเล็กน้อยในผู้สูงอายุ 50-89 ปี โดยเปลี่ยนจาก  $6.8 \pm 4.0$  ng/ml เป็น  $8.8 \pm 5.3$  ng/ml (Sawin et al., 1989; Ezzat and Melmed, 1992)

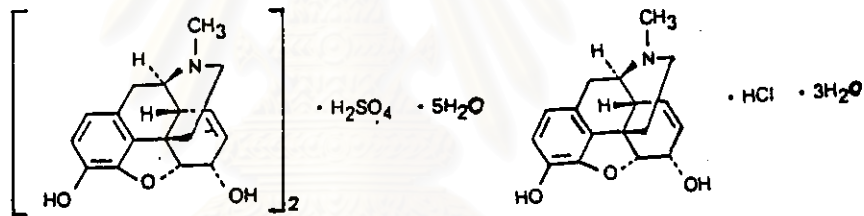
Yamaji และคณะ (1976) รายงานว่าปริมาณโปรแลคตินในต่อมใต้สมองของผู้หญิงวัย 51-74 ปี ไม่แตกต่างจากอายุ 27-40 ปี ( $337 \pm 60$  ug กับ  $393 \pm 61$  ug) และปริมาณฮอร์โมนระหว่างกลุ่มอายุ 16-25 ปี กับ 26 - 35 ปี ไม่แตกต่างกัน (Batinos et al., 1979; Pansini et al., 1983; Kwekkeboon et al., 1990) ซึ่งการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรแลคตินในผู้หญิงสูงอายุนั้นยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน (McGinty et al., 1988)

Yoshida (1989) ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH,  $T_4$  และ  $T_3$  ในซีรัมของลิงทางยาว กลุ่มอายุ 1-3 ปี กับกลุ่มอายุ 11 - 19 ปี พบว่าเมื่อลิงทางยาวเพศเมียอายุสูงขึ้น ระดับซีรัม  $T_3$  จะลดลงจาก 2.1 เป็น 1.4 ng/ml และ  $T_4$  ลดลงจาก 59 เป็น 48 ng/ml แต่เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุ 11 กับ 19 ปี ระดับของ  $T_4$  มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในลิงกลุ่มอายุ 19 ปี มากกว่ากลุ่มอายุ 11 ปี อย่างมีนัยสำคัญ ( $56 \pm 5$  ng/ml กับ  $48 \pm 1$  ng/ml) และความสามารถในการตอบสนองของต่อมไทรอยด์ต่อ TSH ของลิงสูงอายุลดลงกว่าลิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้หญิงสูงวัยที่อยู่ในสภาวะปกติ นั้นค่อนข้างยาก เนื่องจากประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ของผู้หญิงวัย 70 ปี และ 60 เปอร์เซ็นต์ของวัยสูงกว่า 80 ปี ต่อมไทรอยด์มีอาการคอตหายพอกแบบโนดูล (nodular goiter) โดยไม่ทราบสาเหตุ (Davis and Davis, 1983; Sacktor, 1987) และเนื่องด้วยภาวะของความชราที่เกิดความบกพร่องของระบบต่าง ๆ เช่น ระบบการทำงานของไต, ตับ (Kabadi and Premachandra, 1984; Sakurai et al., 1988) อย่างไรก็ตามการวัดระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนจึงอาจแปรปรวนตามภาวะของโรคที่เกิดขึ้นได้ นอกเหนือจากภาวะของความชราปกติ (Green et al., 1977; Naeije et al., 1978; Gavin et al., 1978; Burrough and Shenkness, 1982; Gambert and Brensinger, 1983; Hall, 1984; Spaulding, 1987) แต่มีผู้พยายามศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้สูงอายุที่ไม่มีพยาธิสภาพจากโรคต่าง ๆ ซึ่งก็ไม่สอดคล้องกัน บางราย



งานกล่าวว่าในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนอายุ 80 - 93 ปี มีระดับฮอร์โมน total T<sub>4</sub> ไม่แตกต่างจากกลุ่มเด็กอายุ 5 - 9 ปี ( Sawin et al, 1989; Rossmannith, Szilagyi and Scherbaum, 1992) บางรายงานกล่าวว่า ระดับ T<sub>4</sub> ลดลงประมาณ 18 เปอร์เซ็นต์ เมื่ออายุสูงกว่า 60 ปี (Hesch et al., 1977; Brent and Hershman, 1986) ส่วน T<sub>3</sub> ในคนสูงอายุนี้ส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำ ซึ่งตรวจพบพร้อมกับพยาธิสภาพของโรค เช่น renal failure ( Sower.,and Felicetta, 1988; Sakurai et al., 1988; Rossmannith, Szilagyi, and Scherbaum, 1992)

มอร์ฟีนเป็นยาเสพติดแบบของโอปิออยด์ที่ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์มาเป็นระยะเวลานาน โดยออกฤทธิ์ผ่านรีเซปเตอร์ซึ่งมีอยู่มากบริเวณสมองและไขสันหลังและมอร์ฟีนยังคงใช้กันต่อไปเนื่องจากขณะนี้ยังไม่มียาเสพติดที่มีคุณสมบัติดีกว่า แม้มอร์ฟีนจะมีฤทธิ์ข้างเคียงก็ตาม (Tyler et al., 1981; Class and Class., 1994) โดยมอร์ฟีนมีสมบัติเป็นต่างอ่อน ไม่ค่อยละลายน้ำ จึงนิยมเตรียมในรูปของเกลือ เช่น มอร์ฟีนซัลเฟต และมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ (Buch wald และ Eadie, 1941; Budavari(ed)., 1989); Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, 1987) (รูปที่ 1)



รูป 1. สูตรโครงสร้างของมอร์ฟีนซัลเฟต และมอร์ฟีน ไฮโดรคลอไรด์

มอร์ฟีนในรูปของเกลือทั้งสองชนิดสามารถเตรียมเป็นสารละลายที่มีความเข้มข้นของมอร์ฟีนเท่ากันได้ เมื่อคนได้รับมอร์ฟีนในปริมาณ 3 มิลลิกรัม ฉีดผ่านเข้าเยื่อ dura matter ภายใน 5 นาที มีมอร์ฟีนในพลาสมา 33-40 ng/ml มีครึ่งชีวิตของการจัดออกประมาณ 87 - 91 นาที จะเข้าไปปรากฏในซีโรบราสไปนัลฟลูอิด (CSF) หลังฉีดประมาณ 60 - 90 นาที มีครึ่งชีวิตของการกระจายสู่เซลล์ต่าง ๆ ประมาณ 73 - 369 นาที ช่วงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ บรรเทาอาการเจ็บปวดประมาณ 12 - 20 ชั่วโมง (Wood and Wood, 1990) มอร์ฟีนถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยวิธีการจับกับกรดกลูคิวโรนิก หลังจากนั้นจะถูกขจัดมาทางปัสสาวะในรูปของมอร์ฟีน-3 กลูโคโรนอิดที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากรับยา ( Wood and Wood, 1990; Stoelting, 1992)

### การควบคุมการหลั่ง Thyroid Hormones และโปรแลคติน (PRL)

Lallar et al. (1988) รายงานว่าที่บริเวณเซลล์แลคโตรโทรป มีรีเซปเตอร์ของ thyroid releasing hormone (TRH) ปรากฏอยู่ และ TRH นี้มีผลกระตุ้นทั้งการสังเคราะห์ และการหลั่งของ PRL โดยไปกระตุ้นไฮโดรไลซิสของฟอสโฟไลปิดที่เยื่อหุ้มเซลล์ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ โดยมี  $Ca^{2+}$  ทำหน้าที่เป็น secondary messenger อย่างไรก็ตาม Gershengom (1982) พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ  $T_3$  และ  $T_4$  ในเลือดจะมีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์แลคโตรโทรปที่มีต่อการกระตุ้นของ TRH ให้หลั่ง PRL ทั้งนี้เพราะระดับ  $T_3$  และ  $T_4$  ในซีรัมของผู้ที่อยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ ที่ลดลงจะมีผลกระตุ้นให้หลั่ง TRH, TSH และ PRL เพิ่มสูงขึ้น และหากมีระดับ  $T_3$ ,  $T_4$  ในซีรัมมากกว่าปกติ จะมีผลไปยังยับยั้งการหลั่งของ PRL ได้ ดังนั้น TRH จึงเป็นตัวกลางของการหลั่ง PRL โดยมีผลผ่านทางระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (Snyder et al., 1973, Gershengom, 1982; Watanabe and Sahaki, 1995) การศึกษาในลิงทางยาวเพศเมียวัยเจริญพันธุ์ ที่ชักนำให้เกิด severe hypothyroidism ชั่วคราวด้วยการให้และหยุดให้ antithyroidal agent ชนิด methimazol (MMI) พบมีการเปลี่ยนแปลงระดับ PRL และ TSH สอดคล้องกับภาวะ Hypothyroid ที่พบในคน (Suwanprasert, 1991) และความไม่สมดุลระหว่างไทรอยด์ฮอร์โมนกับโปรแลคติน สามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านม เมื่อไทรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในระดับต่ำหรืออยู่ในภาวะไฮโปไทรอยด์ จะส่งเสริมการเกิดมะเร็งเต้านม ซึ่งเริ่มขึ้นจากการเพิ่มของ PRL ได้มากขึ้น และการเพิ่มของ TSH และ PRL ของภาวะไฮโปไทรอยด์ TSH จะกระตุ้นการเจริญของเนื้อเยื่อต่อมน้ำนม ซึ่งตอบสนองต่อการกระตุ้นของ PRL ที่สูงขึ้นอยู่เช่นกัน (Lupulescu, 1982)

มีรายงานจำนวนมากที่แสดงว่าสารพวกมอร์ฟินและโอปิออยด์ เปปไทด์ (endogenous opiate) มีผลอย่างเฉียบพลันในการกระตุ้นการหลั่ง PRL ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม ภายในเวลา 15-30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง เช่น ในหนูแรท (Bruni et al., 1977; Limonta et al., 1987; Molina, and Baraclough, 1994) แต่ระดับ PRL ในซีรัมลดลงอย่างรวดเร็วจนถึงขั้นไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงภายใน 2-5 ชั่วโมง แม้จะให้มอร์ฟินซ้ำๆ ทุก ๆ วันเป็นเวลานานหลายเดือนก็ตาม (Malaivijitmond, 1994;) ผลสำคัญของสาร opioids ที่กระตุ้นการหลั่ง PRL แบบเฉียบพลันเนื่องจากไปยับยั้งการหลั่งโดรปามีน ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีผลสำคัญในการห้ามการหลั่ง PRL prolactin inhibiting factor (PIF) บริเวณที่มีเตียนอิมิเนลส์ (Tolis et al., 1975; Bruni et al., 1977; Wehrenberg et al., 1981; Raymond, Kaur and Porter, 1984; Callahan et al., 1988; Molina, and Baraclough, 1994) สำหรับไทรอยด์ฮอร์โมน ( $T_3$ ,  $T_4$ ) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันชัดเจนไม่ว่าจะติดตามในช่วง 15 นาที ถึง 6 ชั่วโมง ในลิงวัยเจริญพันธุ์ (Malaivijitmond, 1990, 1994) และในหนูแรท (Mitsuma and Nogimori, 1983) ก็ตาม ข้อมูลที่ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนที่สำคัญบางตัว เช่น PRL,  $T_3$  และ  $T_4$  เมื่อเข้าสู่วัยชราของสัตว์แต่ละชนิด และมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องยังไม่สามารถที่จะสรุปได้แน่นอนชัดเจน ร่วมกับการศึกษาถึงผลกระทบต่อการทำงานของระดับฮอร์โมนโดยใช้มอร์ฟินเพื่อทำความเข้าใจถึงบทบาทของโอปิออยด์ที่มีต่อการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนจาก adenohypophysis ทั้งในแบบ

เฉียบพลัน (Tolis et al., 1975; Zis et al., 1984) และในแบบระยะยาว ( Malaivijitmond, 1990; Settheetham, 1992) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในช่วงวัยรุ่นและวัยเจริญพันธุ์ทั้งหนูแรทและลิง ส่วนในช่วงวัยสูงอายุมีการศึกษาน้อย และเนื่องจากการที่มอร์ฟินเป็นปัจจัยภายนอกร่างกายและมีฤทธิ์ในการทำงานผ่านรีเซปเตอร์ และร่างกายมีการตอบสนองต่อปัจจัยนี้เหมือนกับสารที่อยู่ภายในร่างกาย (Hughes et al., 1975; Bradbery, Smyth and Snell, 1976; Goldstein et al., 1979) ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจศึกษาว่าเมื่อร่างกายเข้าสู่วัยที่มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางเสื่อม แล้วได้รับปัจจัยภายนอกไปมีผลกระทบต่อ endocrine system ความสามารถในการตอบสนองต่อปัจจัยนี้ ซึ่งแสดงออกมาโดยการหลั่งฮอร์โมนที่สำคัญมีแนวโน้มไปในทิศทางใด เพราะจากรายงานการศึกษาในสภาวะปกติของสัตว์แต่ละชนิดไม่ชัดเจน และจากสภาพความเสื่อมเมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุของสิ่งมีชีวิตทำให้สิ่งมีชีวิตมีความแปรปรวนเฉพาะตัวเพิ่มขึ้นตาม ดังนั้นการศึกษาจึงจำเป็นต้องมีการข้อมูลในสัตว์แต่ละชนิด จำนวนตัวอย่างในการศึกษาและจำนวนครั้งในการศึกษามากพอเพื่อที่จะนำไปแปรผลจากสภาพการเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนยิ่งขึ้น (Hall, 1984; William, 1990)

ในการศึกษาครั้งนี้ได้คัดเลือกลิงทางยาวเพศเมียที่มีอายุสูงที่สุดในโคโลนี (เกิน 22 ปี เมื่อเริ่มทดลอง) โดยทุกตัวมีอายุเกินยี่สิบปี ยังคงมีรังไข่ แต่ขาดประจำเดือนมานาน เพื่อจะได้ตรวจสอบความผิดปกติของการตอบสนองต่อมอร์ฟินที่มีจากรูปแบบการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคตินอย่างเฉียบพลันหลาย ๆ ครั้ง เนื่องจากมีข้อมูลยืนยันมาก่อนว่าโปรแลคตินเป็นฮอร์โมนที่รู้จักเพียงตัวเดียวในร่างกายของสัตว์ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ที่สามารถตอบสนองต่อ exogenous opiate alkaloid ได้รวดเร็วที่สุด เพื่อพิสูจน์ว่ากลไกนี้จะยังทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ในสัตว์สูงอายุภายหลังหมดประจำเดือนเป็นเวลานานหลายปีได้เช่นเดียวกับสัตว์ที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์หรือไม่เพียงใด โดยจะศึกษาควบคู่ไปกับรูปแบบของการหลั่งฮอร์โมน  $T_3$  และ  $T_4$  ทั้งช่วงก่อน ระหว่างให้และระยะหลังหยุดให้มอร์ฟินว่า จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการสร้างฮอร์โมนเพียงใดในสภาพที่ได้รับมอร์ฟินอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน เมื่อเปรียบเทียบกับงานที่ผู้อื่นศึกษามาในอดีตที่เป็นลิงซึ่งอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ (Malaivijitmond, 1990; Settheetham, 1992; Malaivijitmond, 1994) นอกจากนี้ยังติดตามศึกษาอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเช่น น้ำนมไหล และการคืนสภาพเดิมของการหลั่งฮอร์โมนทั้งในระหว่างและหลังหยุดให้มอร์ฟิน โดยคาดว่าผลที่เกิดขึ้นจะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำคัญในการนำไปสู่การเข้าใจถึงกลไกของ endocrinology of aging ที่สัมพันธ์ซึ่งกันและกัน ระหว่างพวกไฮโปทาลามิก (มอร์ฟิน) และพวก hypothalamo-adenohypophysial axis และอาจนำไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์กับผู้สูงอายุที่ได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน หรือผู้ติดยาเสพติด

### วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยประกอบด้วย

1. เพื่อศึกษาการปรับความสามารถในการหลั่งฮอร์โมน PRL,  $T_4$  และ  $T_3$  ในรูปแบบการตอบสนองแบบเฉียบพลัน ในลิงแสมเพศเมียสูงอายุทั้งหมดประจำเดือน เมื่อได้รับมอร์ฟินอย่างต่อเนื่อง
2. เพื่อศึกษาและติดตามการกลับคืนสภาพเดิมของการหลั่งฮอร์โมน PRL,  $T_4$  และ  $T_3$  ภายหลังจากหยุดให้มอร์ฟิน และอาการแทรกซ้อนที่ปรากฏเปรียบเทียบกับช่วงก่อนใช้มอร์ฟิน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย