

## บทที่ 4

### ผลการทดลอง

ผลการวัดระดับฮอร์โมน PRL,  $E_2$  และ P ในสัตว์ทดลองกลุ่มต่าง ๆ ในช่วงก่อนระหว่าง และภายหลังให้มอร์ฟินได้แสดงในกราฟ 4.2 ก-ค การวัดระดับน้ำตาลในเลือดในกราฟ 4.3 ก-ค และการสรุปผลสิ่งกลุ่มต่าง ๆ ที่พบมีเลือดประจำเดือนและน้่านมไหลในตารางที่ 4.2

สิงหางยาวเพศเมียสูงอายุทั้ง 16 ตัว ที่ใช้ในการทดลอง มีสุขภาพดีตลอดการทดลอง สิงทดลองที่พบมีประจำเดือนในช่วง 60 วันก่อนให้มอร์ฟิน คือ สิงหมายเลข 3, 51, 66 (ตารางที่ 4.2) สิงที่ไม่พบประจำเดือน 60 วัน ก่อนการศึกษาได้แก่ สิงตัดรังไข่ทุกตัว (5, 6, 14, 31, 33) และสิงไม่ตัดรังไข่หมายเลข 9, 11, 27, 67, 70, 72, 80 และ 86

#### เลือดประจำเดือน ภาวะน้่านมไหล และระดับฮอร์โมนในซีรัม

##### ก. กลุ่มสิงทดลองที่ให้มอร์ฟินไม่ตัดรังไข่

เลือดประจำเดือน สิงที่พบมีประจำเดือนก่อนการทดลองคือ หมายเลข 66, 3, 51 พบมี 2-3 ครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าสิงหมายเลข 72 เคยมีประจำเดือน 1 ครั้ง ในช่วง 66-64 วันก่อนให้มอร์ฟิน ทันทีที่ได้รับมอร์ฟินจะพบมีเลือดประจำเดือนในวันที่ 2 และวันที่ 10 และไม่พบกลับมาอีกเลยตลอดการศึกษา (กราฟ 4.2xiv) สิงหมายเลข 51 ยังคงพบประจำเดือนระหว่างให้มอร์ฟินประมาณวันที่ 10 และ 40 (กราฟ 4.2xiii) และภายหลังหยุดให้มอร์ฟินก็ยังคงปรากฏเลือดประจำเดือนไม่สม่ำเสมอระหว่างวันที่ 23 และวันที่ 38 สำหรับสิงหมายเลข 3 ไม่เคยพบมีเลือดประจำเดือนในระหว่างและหยุดให้มอร์ฟิน เมื่อติดตามต่อเนื่องนาน 30-45 วัน ก็ไม่พบอีกเลย (กราฟ 4.2xii) ส่วนสิงหมายเลข 66 ขณะให้มอร์ฟินเลือดประจำเดือนจะขาดหายไป เมื่อหยุดให้มอร์ฟินกลับพบมีประจำเดือนอีก 2 ครั้ง ในระหว่างวันที่ 33-35 และวันที่ 58-61 (กราฟ 4.2niii)

นอกจากนี้สิงหมายเลข 86 ซึ่งไม่ปรากฏมีประจำเดือนมาก่อนเลย แต่กลับพบกลับมา มี withdrawal bleeding ในช่วง 36-38 วันหลังหยุดยา

ภาวะน้่านมไหล สามารถตรวจพบอาการน้่านมไหลในสิงทดลองกลุ่มไม่ให้โบรโมคริปติน  $3/4$  ตัว (รูปที่ 4ก) กลุ่มให้โบรโมคริปติน  $D_{40-53}$   $3/4$  ตัว (รูปที่ 4ข) และ

กลุ่มให้โบรโมคริปติน  $D_{60-73}$  2/3 ตัวในสัตว์ไม่ตัดรังไข่ ในกลุ่มตัดรังไข่ ไม่พบมีน้านมไหล ในกลุ่มไม่ให้โบรโมคริปติน (0/1 ตัว) แต่มีน้านมไหลในกลุ่มให้โบรโมคริปติน  $D_{40-53}$  1/1 ตัว และกลุ่มให้โบรโมคริปติน  $D_{60-73}$  1/3 ตัว (รูปที่ 4ง) อาการน้านมไหลจะเพิ่มขึ้นในช่วง เวลาต่าง ๆ กัน สิวหมายเลข 66 พบได้ทันทีหลังฉีดฮอร์โมนระหว่าง  $D_{12-91}$  และพบมีต่อเนื้อง หลังหยุคให้ฮอร์โมนไม่น้อยกว่า 45 วัน (รูปที่ 4ก) สิวหมายเลข 3 และ 72 พบอาการน้านมไหล ในช่วง  $D_{27-91}$  และ  $D_{27-91}$  และยังคงพบต่อเนื้องเมื่อหยุคให้ฮอร์โมน แต่สิวหมายเลข 3 มี น้านมไหลต่อภายหลังหยุคฮอร์โมนเพียง 10 วัน ส่วนสิวหมายเลข 72 มีต่อเนื้องหลังหยุคให้ฮอร์โมน ไม่น้อยกว่า 30 วัน (รูปที่ 4 ค, ง) สิวหมายเลข 51 ระหว่างให้ฮอร์โมนไม่พบมีอาการน้านม ไหลเลย แต่กลับพบมีน้านมไหลในระหว่าง  $D_{15-25}$  ภายหลัง withdrawal (กราฟ 2ก-ข)

ระดับฮอร์โมนในซีรัม ในสิวหมายเลข 66 ก่อนช่วงให้ฮอร์โมนพบมีประจำเดือน และมี small  $E_2$  peak 2 ครั้ง (40-50 pg/ml) (ตารางที่ 4ง และกราฟที่ 4.1ก) ติดตามด้วยระดับ P เพิ่มขึ้นประมาณ 6-7.4 ng/ml/หลังให้ฮอร์โมน 24 ชม. จะทำให้ทั้งระดับ P และ  $E_2$  ลดต่ำลงอย่างชัดเจน และไม่ปรากฏมีประจำเดือนตลอดเวลาที่ให้ยาแต่มีอาการ น้านมไหลเกิดขึ้นเร็วกว่าสิวอื่น ๆ ( $D_{12}$ ) และคงมีอยู่ตลอดเวลาที่ติดตามศึกษา

การเปลี่ยนแปลงของระดับ PRL จะไม่เห็นชัดเจนในสิวทุกตัวที่ศึกษาตลอดทั้งใน ช่วงก่อนให้ฮอร์โมน ระหว่างให้ฮอร์โมนและหลังให้ฮอร์โมน ยกเว้นในช่วงต้น ๆ ที่ฉีดยาในสิว บางตัวมีอาการเครียดและจะไม่พบอีกในเวลาที่ต่อมา

สิวหมายเลข 3 ระดับฮอร์โมน  $E_2$  ต่ำมากตลอดการทดลองทั้ง ๆ ที่มี peak ของ P 2 ครั้งก่อนให้ฮอร์โมน (กราฟที่ 4.1 ก-ข) และมี irregular bleeding ถึง 3 ครั้ง ระหว่างให้ฮอร์โมนระดับ P จะลดต่ำตลอดเวลา แต่จะเกิด rebound มี P peak เกิดขึ้น ทันทีอีกครั้งเมื่อหยุคให้ฮอร์โมนและไม่พบกลับมามีประจำเดือนอีกเลย สิวหมายเลข 67 ซึ่ง ไม่เคยมีประจำเดือน มีระดับ  $E_2$ , P และ PRL ต่ำมาก ตลอดทุกช่วงของการศึกษา ยกเว้น ตอนช่วงก่อนให้ฮอร์โมน ที่พบมี  $E_2$  สูงขึ้นเล็กน้อย สิวหมายเลข 51 ซึ่งมีรอบประจำเดือนปกติ 2 ครั้ง มี  $E_2$  และ P peak (ประมาณ 85 pg/ml และ 6.5 ng/ml ตามลำดับ) ก่อนให้ ฮอร์โมน และยังพบ peak ของ  $E_2$  และ P เป็นระยะ ๆ  $E_2$  75-90 pg/ml และ P 3.5-5 ng/ml ระหว่างให้ฮอร์โมน แต่ระดับ PRL ต่ำมากหลังให้ฮอร์โมน 24 ชม. ตลอด การทดลอง สิวตัวนี้ประจำเดือนจะขาดหายไปตอนช่วงท้ายของการให้ฮอร์โมน เกิดอาการ น้านมไหลเฉพาะหลังหยุคให้ฮอร์โมนสิวหมายเลข 72 ระดับ  $E_2$  และ PRL จะต่ำ ตลอดการศึกษา แต่สิวตัวนี้มีระดับ P สูงอยู่ในระดับ 10-20.7 ng/ml ในทุกช่วงของการศึกษาเริ่มพบอาการ น้านมไหลนับตั้งแต่  $D_{12}$  ของการให้ฮอร์โมน และจะคงสภาพเช่นนี้ตลอดการศึกษา



สิงหมายเลข 70 ไม่เคยมีประจำเดือนตลอดการศึกษาพบมีระดับของ  $E_2$  ในซีรัม fluctuate อยู่ในระดับสูงสุดของ P ก่อนให้มอร์ฟิน ประมาณ 2.8 ng/ml เมื่อให้มอร์ฟิน ระดับ  $E_2$  จะลดต่ำลงเล็กน้อย แต่ระดับ P จะเพิ่มสูงมากตั้งแต่  $D_{20}$  ของการให้มอร์ฟิน เป็นต้นไป และจะไม่ลดระดับลง (3.3-8.1 ng/ml) แม้ภายหลังหยุดให้มอร์ฟิน อาการน้ำนมไหลพบเกิดขึ้นในเวลาสั้น ๆ ระหว่างให้มอร์ฟิน ซึ่งตรงตอนที่พบมีระดับ  $E_2$  ต่ำ (50-60 pg/ml) แต่ระดับ  $E_2$  จะลดต่ำมากจนไม่สามารถตรวจวัดได้ในทันทีที่หยุดให้ยา

#### ข. กลุ่มลิงที่ตัดรังไข่

ภาวน้ำนมไหล พบ 2 ตัว ในจำนวน 5 ตัว สิงหมายเลข 6 และ 33 (ตารางที่ 4.2 และรูปที่ 4จ) ระดับฮอร์โมน สิงทุกตัวมีระดับ  $E_2$  ต่ำมากตลอดการทดลองประมาณ 20-50 pg/ml ระดับ P ในลิงจะต่ำกว่า 1 ng/ml ตลอดการศึกษา

ในสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่ม มีค่าเฉลี่ยของ fasting blood sugar (FBS) ไม่แตกต่างกันตลอดช่วงการทดลอง ยกเว้นสิงหมายเลข 27 ที่พบว่าก่อนการทดลองมีระดับน้ำตาลในเลือดประมาณ 160 mg/dl ระหว่างที่ได้รับมอร์ฟินยังคงสภาพอยู่ในระดับใกล้เคียงกับก่อนได้รับมอร์ฟิน แต่ภายหลังหยุดให้มอร์ฟินระดับ FBS มีแนวโน้มจะลดลงใกล้เคียงระดับปกติยิ่งขึ้น (กราฟที่ 4.3 ก-ค)



ตารางที่ 4.1 เปรียบเทียบระดับสูงสุดและต่ำสุดของระดับ  $E_2$  และ P ในซีรัมของ  
 สิวทางยาวอายุ 15-22 ปี ที่ตั้งครรภ์และไม่ตั้งครรภ์

เบอร์สัตว์ทดลอง อายุ (ปี)	$E_2$ (pg/ml)		P(ng/ml)		สรุปสภาวะ
	สูงสุด	ต่ำสุด	สูงสุด	ต่ำสุด	
ก. สิวตั้งครรภ์					
33 (>17)	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	0.8	0.45	
5 (>22)	14.0	วัดไม่ได้	0.5	วัดไม่ได้	
6 (>22)	26.0	12.0	0.8	วัดไม่ได้	
14 (>22)	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	0.40	0.15	
31 (>22)	16.0	วัดไม่ได้	1.0	0.6	
ข. สิวไม่ตั้งครรภ์					
70 (>15)	59	22	2.8	0.25	climacteric ขาดประจำเดือน เพราะ P ไม่ลด
51 (>19)	85	43	6.5	วัดไม่ได้	มีรอบประจำเดือนปกติ
72 (>19)	33	วัดไม่ได้	13.0	10.6	climacteric มี irregular bleeding และ P ไม่ลด
27 (>20)	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	1.2	วัดไม่ได้	menopause
66 (>20)	50.0	8.0	7.4	วัดไม่ได้	มีรอบประจำเดือนปกติ
67 (>20)	73.0	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	menopause หรือ climacteric
80 (>20)	19	วัดไม่ได้	0.2	วัดไม่ได้	menopause
86 (>20)	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	menopause
3 (>22)	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	4.5	วัดไม่ได้	menopause
9 (>22)	8.0	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	วัดไม่ได้	menopause
11 (>22)	18.0	วัดไม่ได้	0.9	วัดไม่ได้	menopause



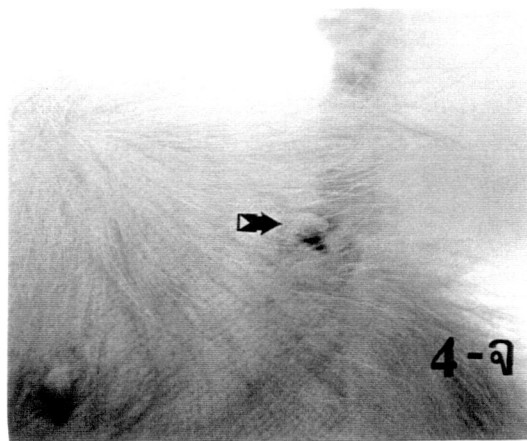
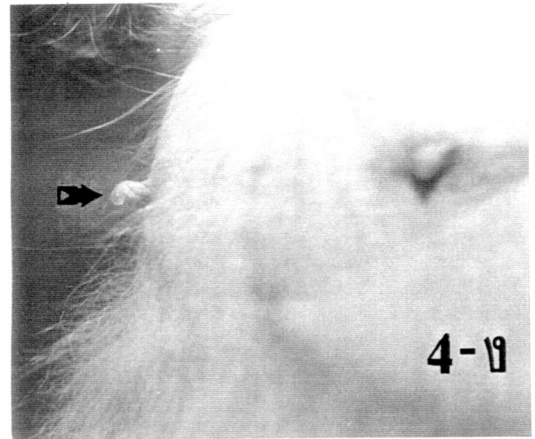
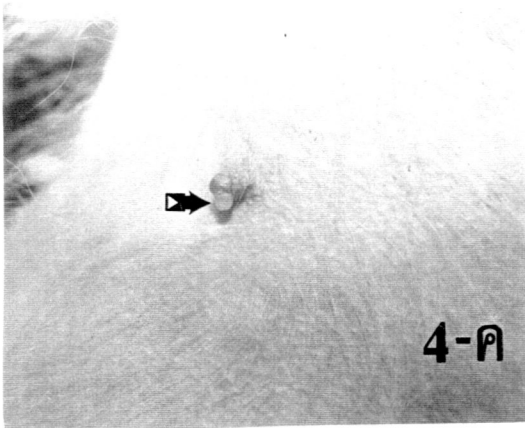
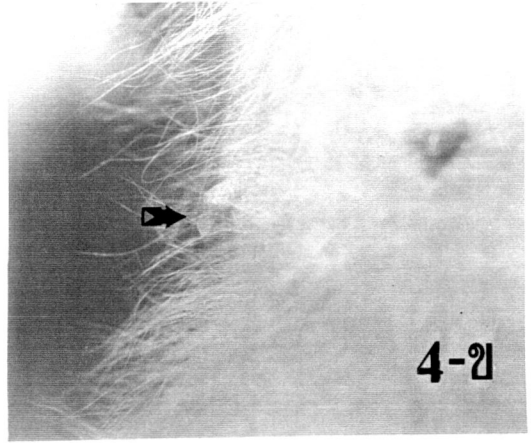
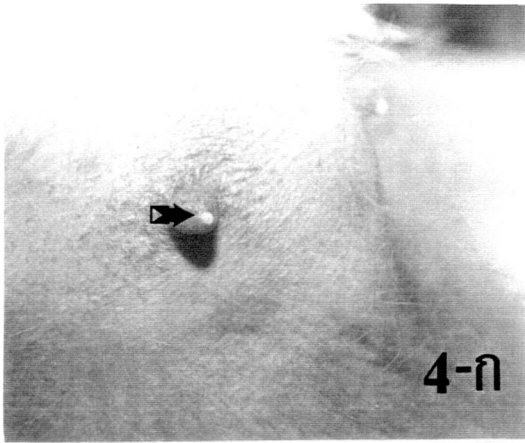
ตารางที่ 4.2 ผลสรุปผลผลการปรากฏของเลือดประจำเดือนและอาการน้ำมไหลในลิงสูงอายุ  
ที่ฉีดมอร์ฟิน ไฮโดรคลอไรด์ 2.0 มก./กก./วัน

	ช่วง pretreatment (60 วัน)		ช่วงให้มอร์ฟิน (91 วัน)		หลังหยุดให้มอร์ฟิน (30-45 วัน)	
	bleeding (ครั้ง)	น้ำมไหล (วัน)	bleeding (ครั้ง)	น้ำมไหล (วัน)	bleeding ครั้ง(วัน)	น้ำมไหล (วัน)
1. ไม่ให้โบรโมคริปติน						
เบอร์ 11	-	-	-	D <sub>87-91</sub>	-	> 45 วัน
เบอร์ 66	2	-	-	D <sub>12-91</sub>	2(3,4)	> 45 วัน
เบอร์ 27	-	-	-	-	-	-
เบอร์ 70	-	-	-	D <sub>27-30</sub>	-	-
เบอร์ 31 (ตัดรังไข่)	-	-	-	-	-	-
2. ให้โบรโมคริปติน						
2.1 D <sub>49</sub> -D <sub>53</sub>						
เบอร์ 3	3	-	-	D <sub>22-61</sub>	-	10 วัน
เบอร์ 51	2	-	2	-	2(2,3)	-
เบอร์ 72	-	-	-	D <sub>27-91</sub>	-	> 30 วัน
เบอร์ 80	-	-	-	D <sub>32-91</sub>	-	> 30 วัน
เบอร์ 6 (ตัดรังไข่)	-	-	-	D <sub>40-91</sub>	-	> 30 วัน
2.2 D <sub>60</sub> -D <sub>73</sub>						
เบอร์ 9	-	-	-	D <sub>87-91</sub>	-	> 7 วัน
เบอร์ 67	-	-	-	-	-	-
เบอร์ 86	-	-	-	D <sub>27-71</sub>	1(3)	-
เบอร์ 5 (ตัดรังไข่)	-	-	-	-	-	-
เบอร์ 14 (ตัดรังไข่)	-	-	-	-	-	-
เบอร์ 33 (ตัดรังไข่)	-	-	-	D <sub>44-91</sub>	-	-

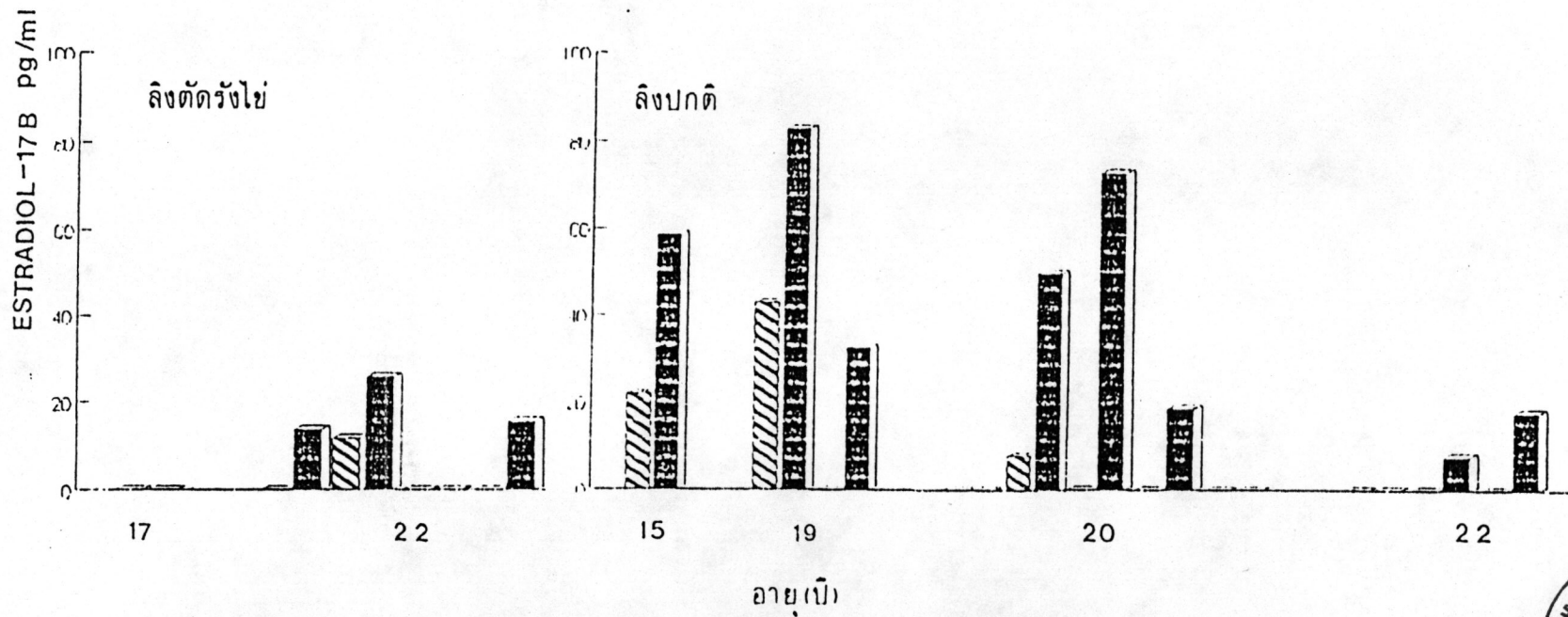
รูปที่ 4 (ก-จ) แสดงอาการน้ำนมไหล (spontaneous galactorrhea) ในลิงทางขาว  
ที่ได้รับมอร์ฟิน ขนาด 2.0 มก./กก./วัน นาน 91 วัน

- รูปที่ 4-ก ลิงหมายเลข 66 น้่านมไหลวันที่ 29 ( $D_{40}$ ) มีลักษณะขุ่นขาวทั้งสองข้าง น้่านมยังไหลต่อเนื่องนานกว่า 45 วัน หลังหยุดมอร์ฟิน
- รูปที่ 4-ข ลิงหมายเลข 80 น้่านมไหลวันที่ 4 ( $D_{35}$ ) มีลักษณะใสแม้ให้โบโรโมคริปติน ระหว่าง  $D_{40-53}$  ก็ยังคงมีน้่านมไหลต่อไปนานกว่า 30 วัน หลังหยุดมอร์ฟิน
- รูปที่ 4-ค ลิงหมายเลข 72 น้่านมไหลวันที่ 26 ( $D_{52}$ ) มีปริมาณมากแต่ไม่ขุ่นเท่า หมายเลข 66 อยู่ในระหว่างให้โบโรโมคริปติน  $D_{40-53}$  แต่ยังคงพบมีน้่านมไหล นานเกิน 30 วัน หลังหยุดมอร์ฟิน
- รูปที่ 4-ง ลิงหมายเลข 3 มีน้่านมไหลวันที่ 43 ( $D_{64}$ ) มีลักษณะใสปริมาณน้อย เมื่อให้ โบโรโมคริปติน  $D_{40-53}$  ก็ไม่สามารถหยุดไหลได้ และยังคงพบมีน้่านมไหลในวันที่ 10 หลังหยุดให้มอร์ฟิน
- รูปที่ 4-จ ลิงหมายเลข 33 น้่านมไหลวันที่ 22 ( $D_{65}$ ) เต้านมมีขนาดเล็ก ปริมาณน้่านม มีน้อยและใส เมื่อให้โบโรโมคริปตินระหว่าง  $D_{61-73}$  จะทำให้หยุดอาการ น้่านมไหลได้ในวันที่หยุดให้มอร์ฟิน ( $D_{91}$ )





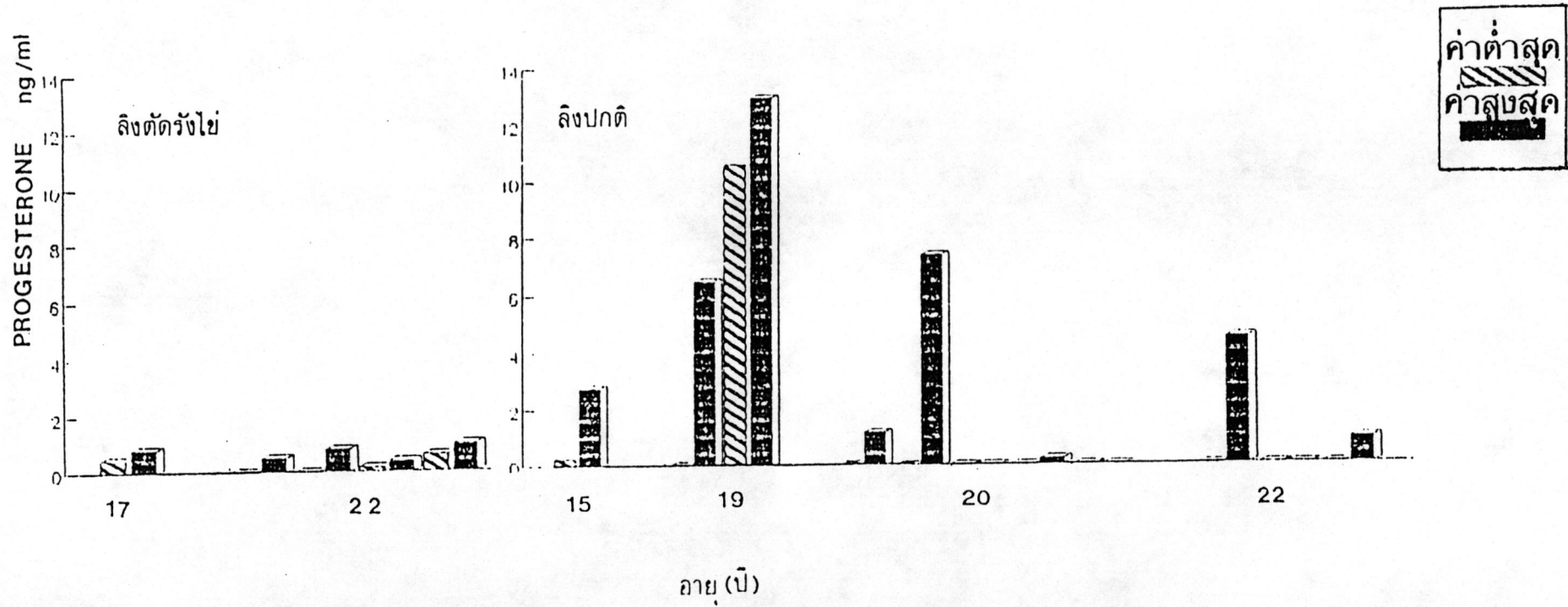
กราฟที่ 4.1ก เปรียบเทียบระดับสูงสุดและต่ำสุดของระดับฮอร์โมนเอ็สตราดิออล  
ในซีรัมของลิงทางยาวอายุ 15-22 ปี ที่ตัดรังไข่และไม่ตัดรังไข่



ค่าต่ำสุด  
ค่าสูงสุด

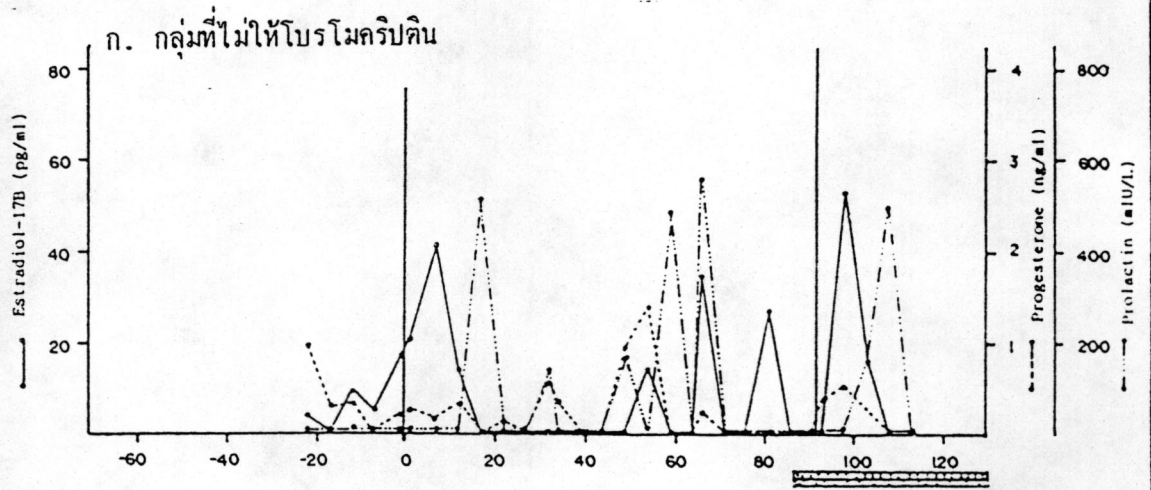


กราฟที่ 4.1ข เปรียบเทียบระดับสูงสุดและต่ำสุดของระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน  
 ในซีรัมของลิงทางยาวอายุ 15-22 ปี ที่ตัดรังไข่และไม่ตัดรังไข่

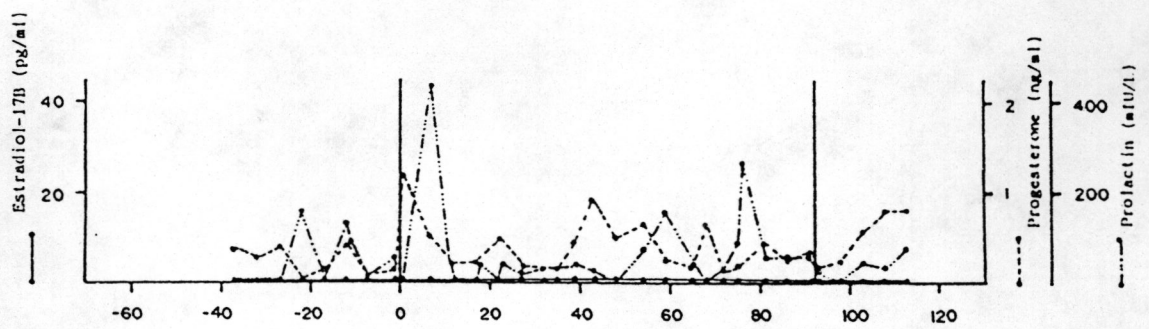




1 กราฟที่ 4.2 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับของฮอร์โมน P, E<sub>2</sub> และ PRL ในซีรัมของ  
 ลิงทางยาวเพศเมียสูงอายุระหว่าง ก่อนการให้มอร์ฟีน, ระหว่างให้  
 มอร์ฟีนและหลังให้มอร์ฟีน

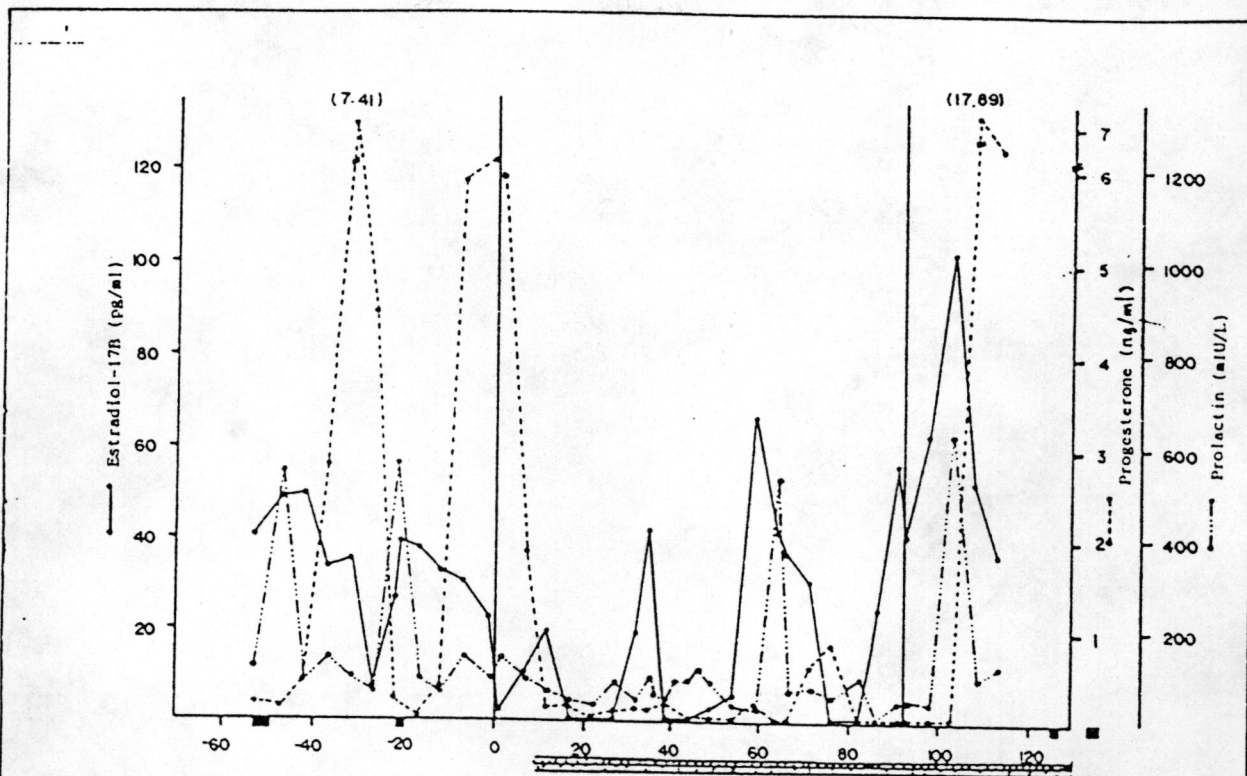


i) ลิงเบอร์ 11

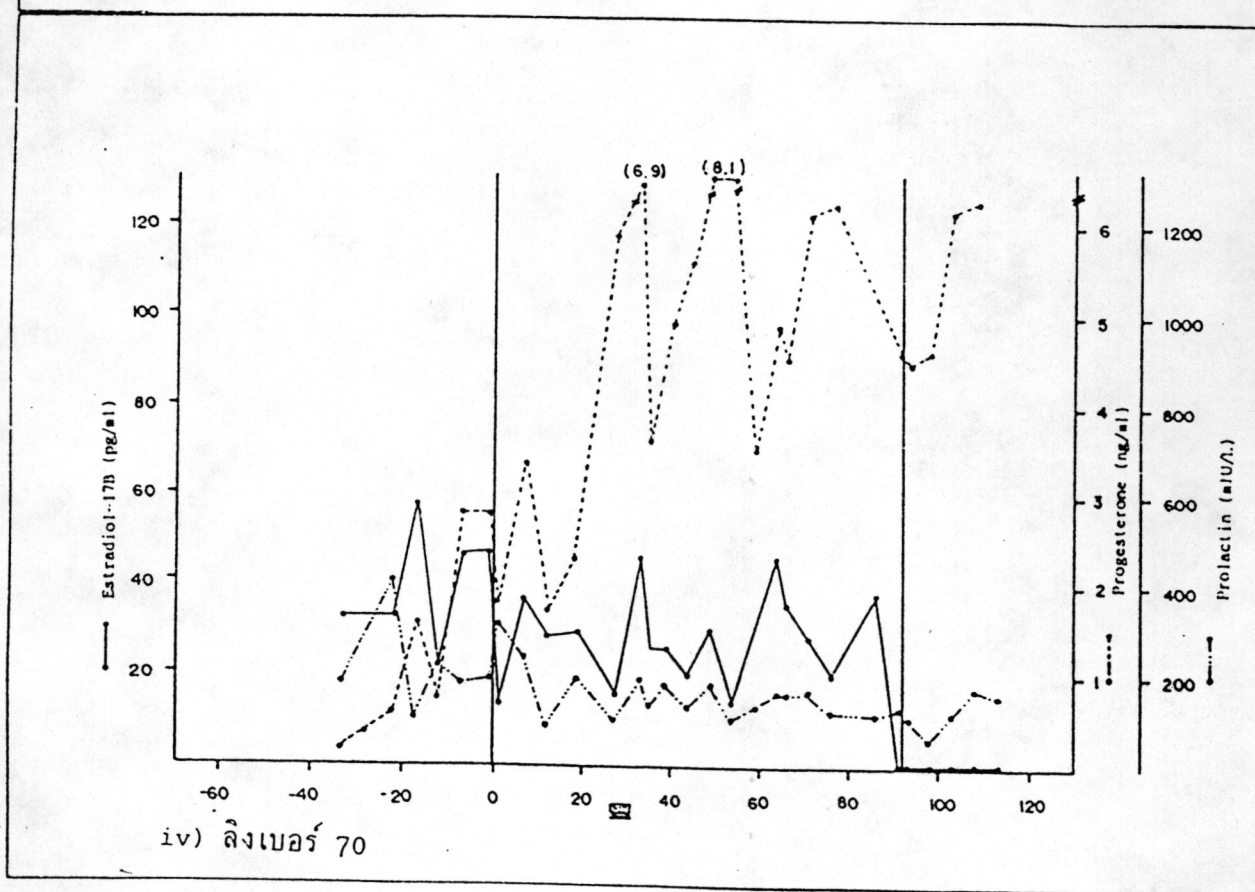


ii) ลิงเบอร์ 27

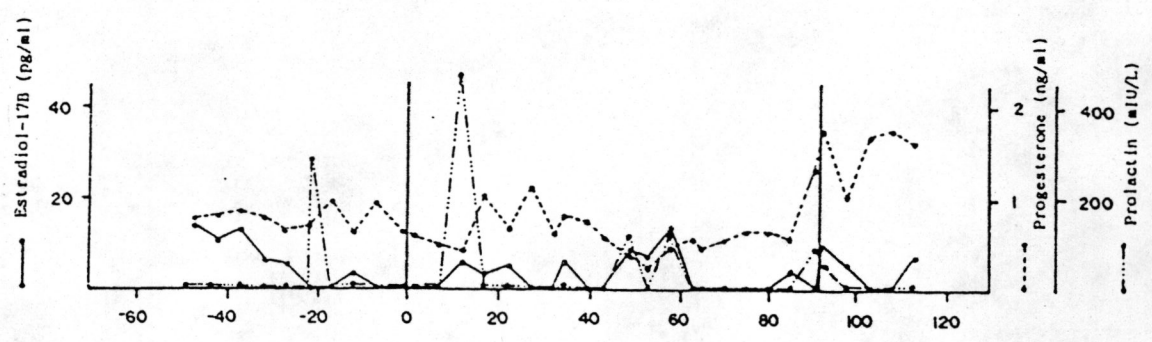
- รอบประจำเดือน
- ภาวะน้ำนมไหล



iii) ลิงเบอร์ 66

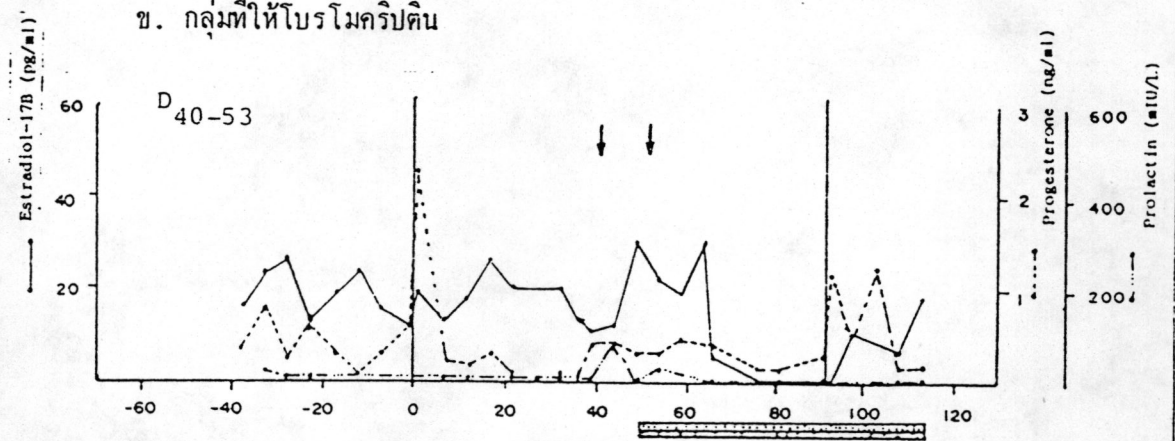


iv) ลิงเบอร์ 70

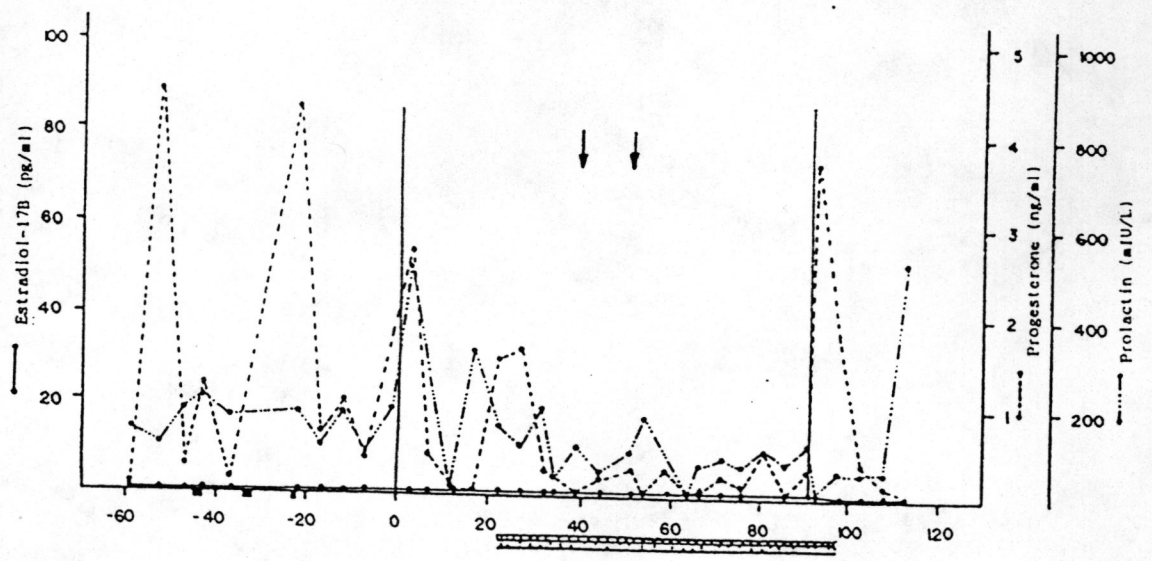


v) ลิงเบอร์ 31 (ตัดรังไข่)

ข. กลุ่มที่ให้โบรมอคริปติน

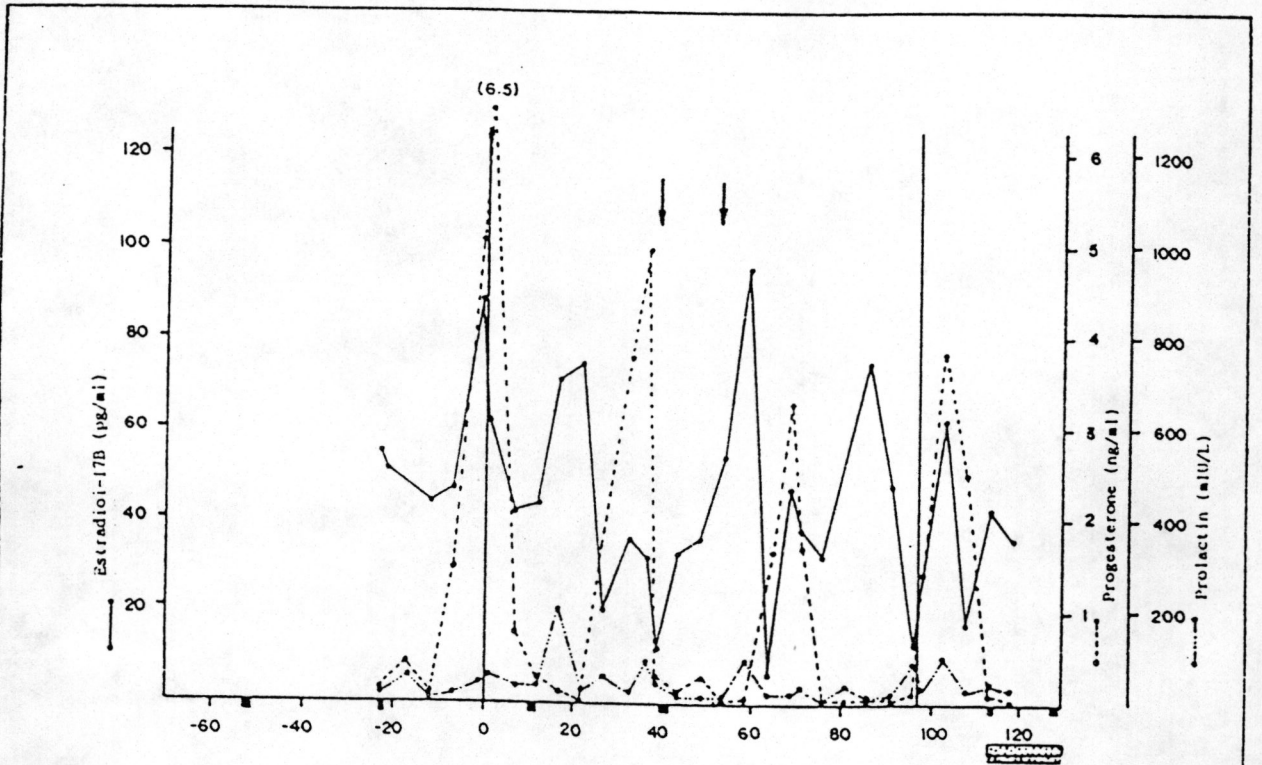


i) ลิงเบอร์ 6 (ตัดรังไข่)

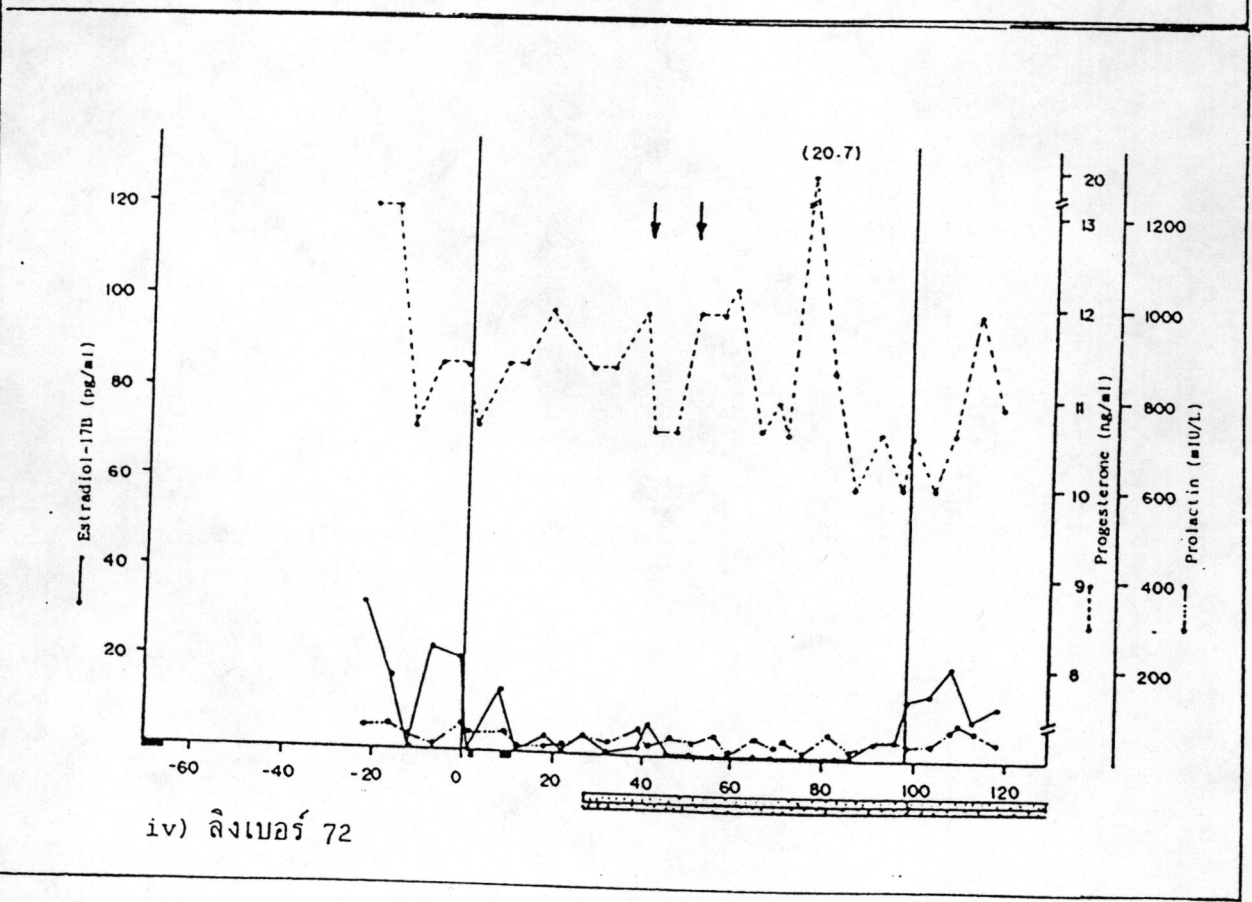


ii) ลิงเบอร์ 3

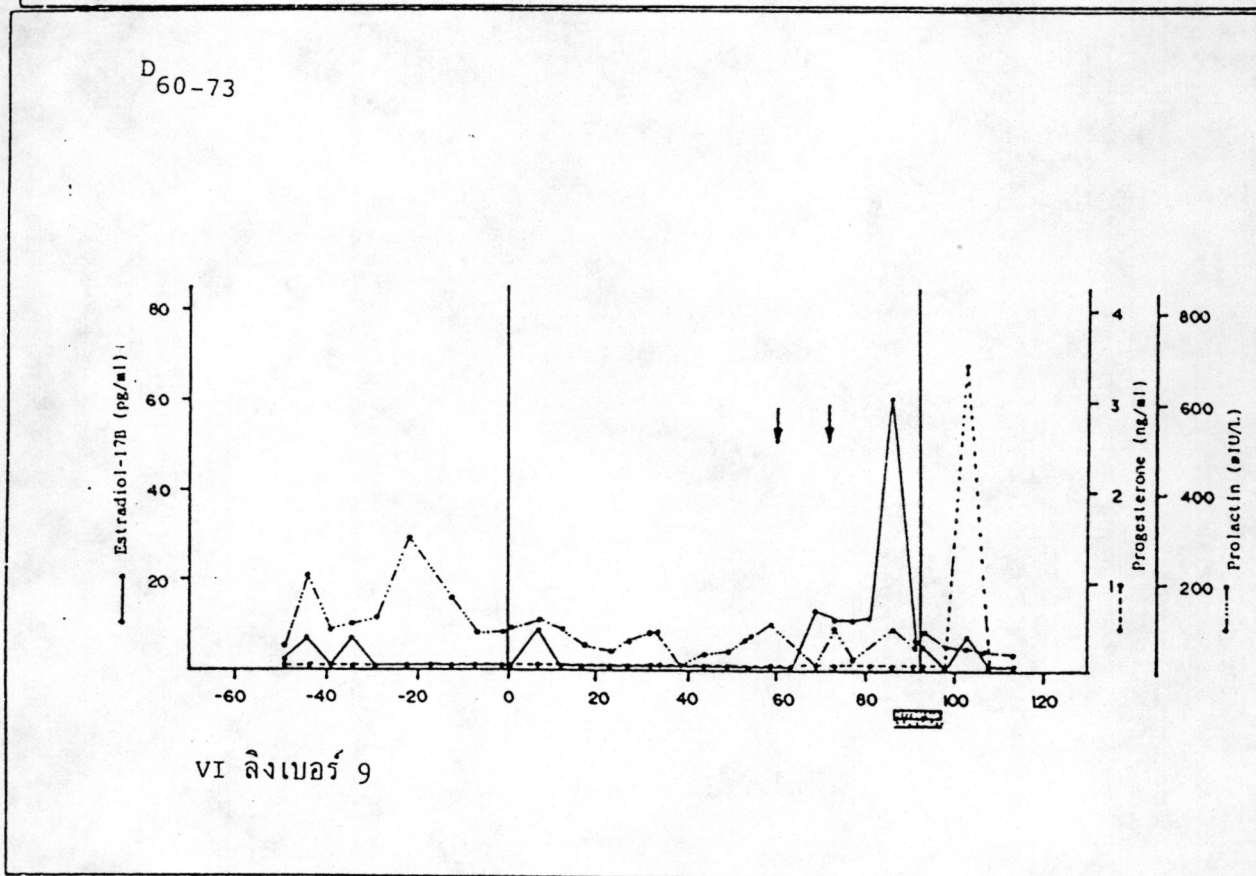
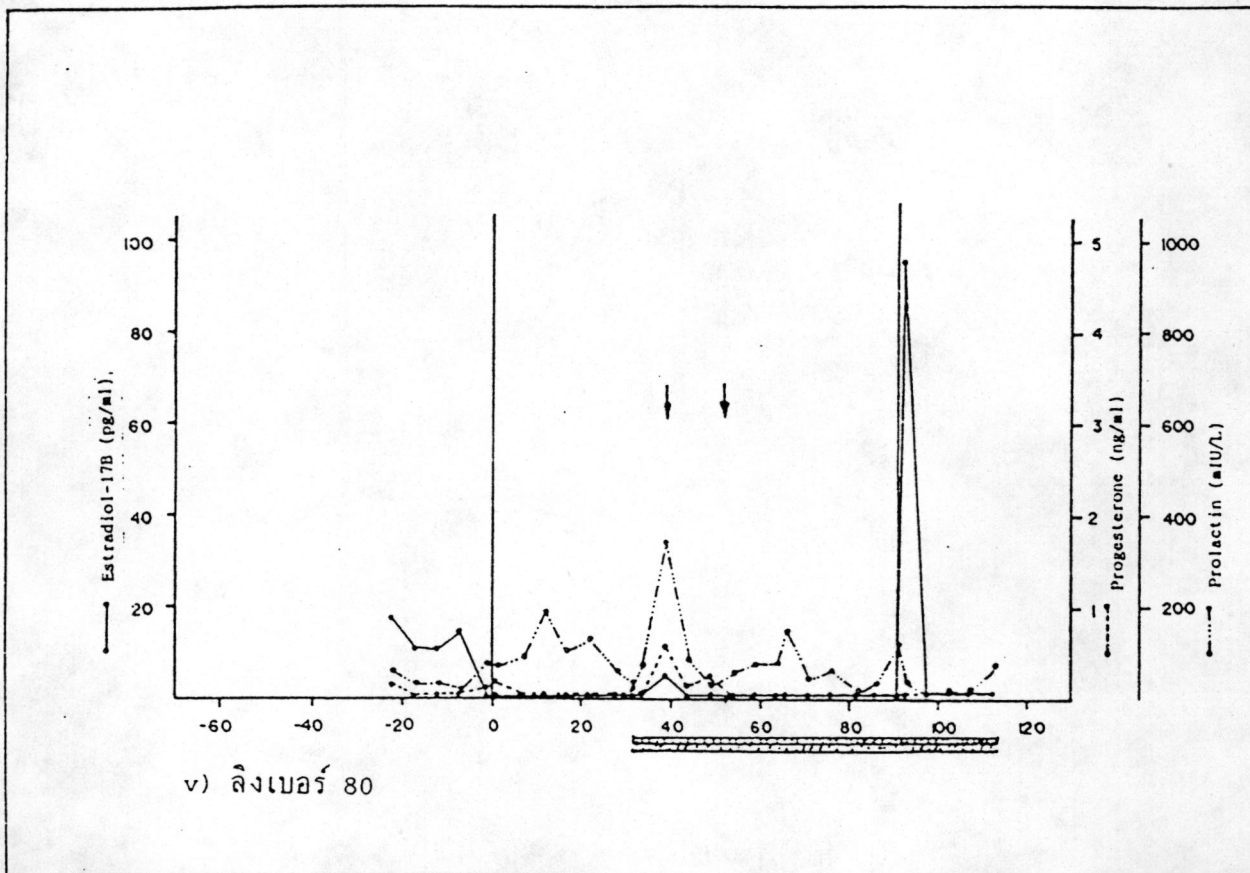


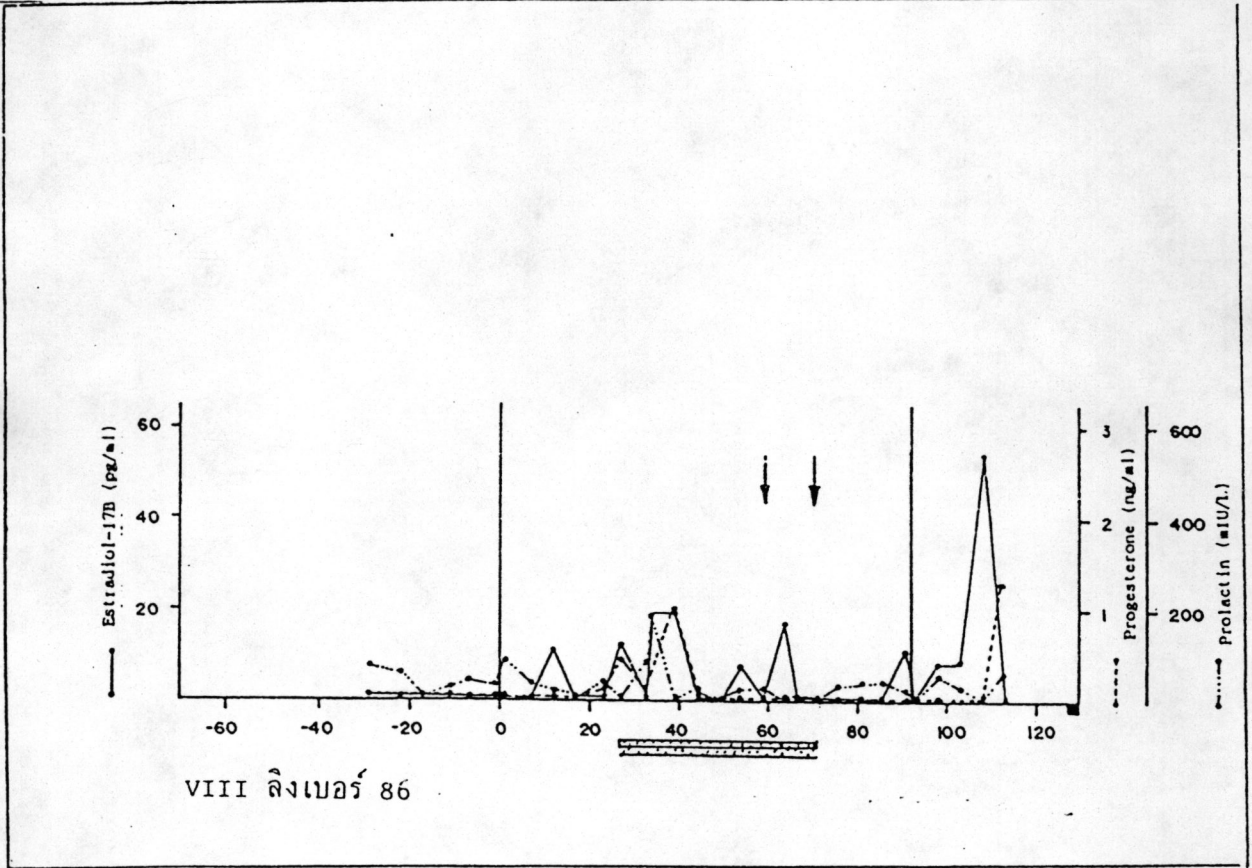
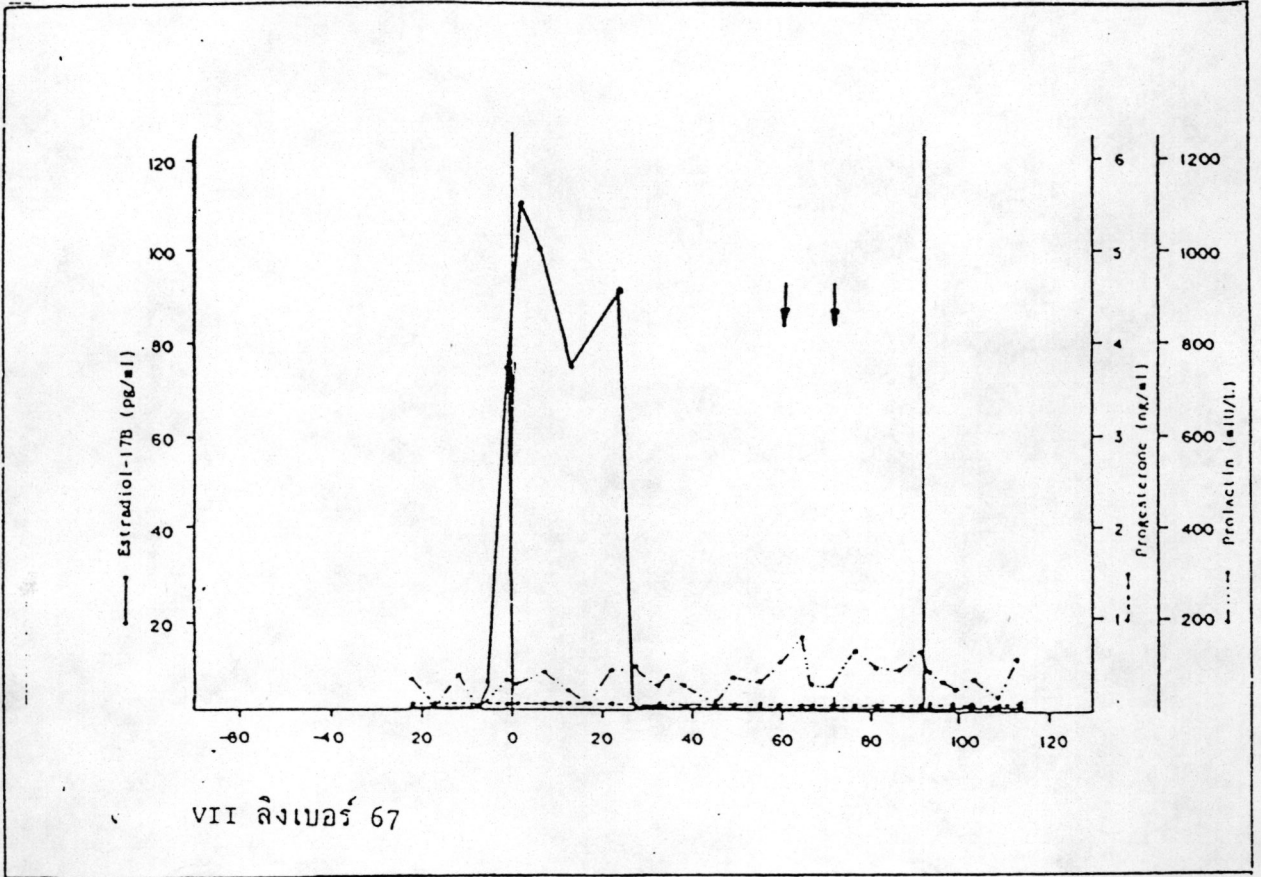


iii) ลิงเบอร์ 51

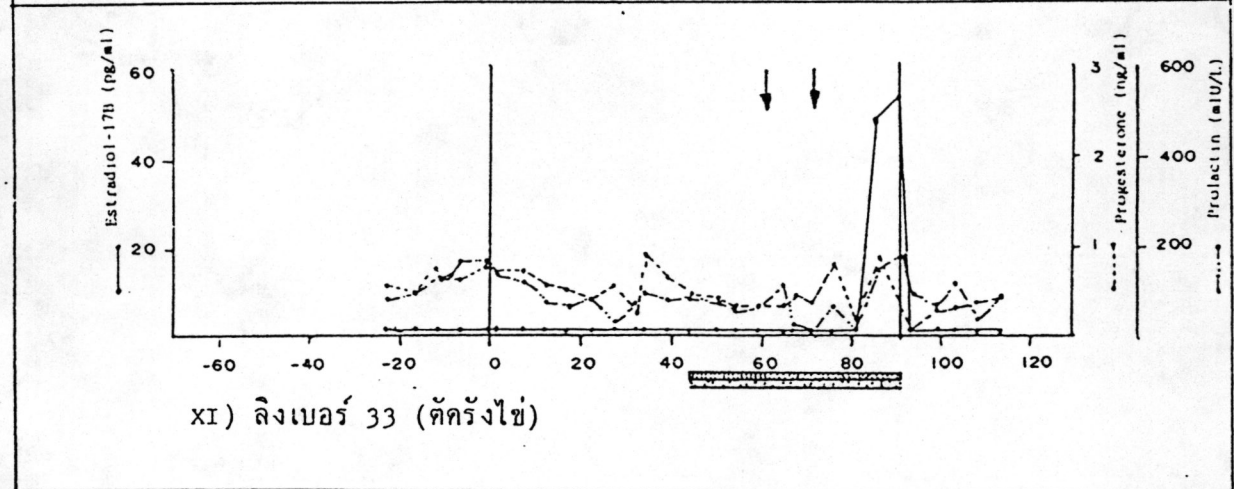
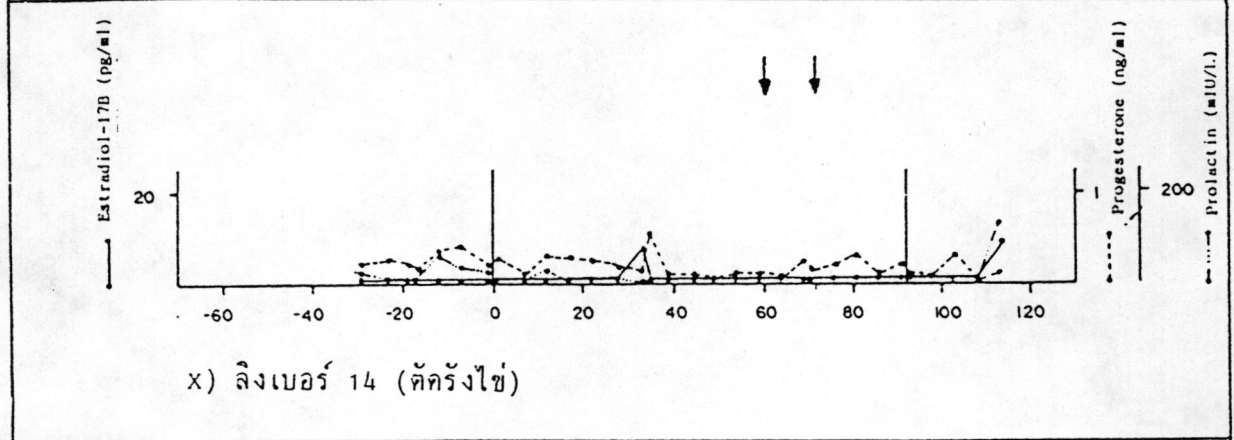
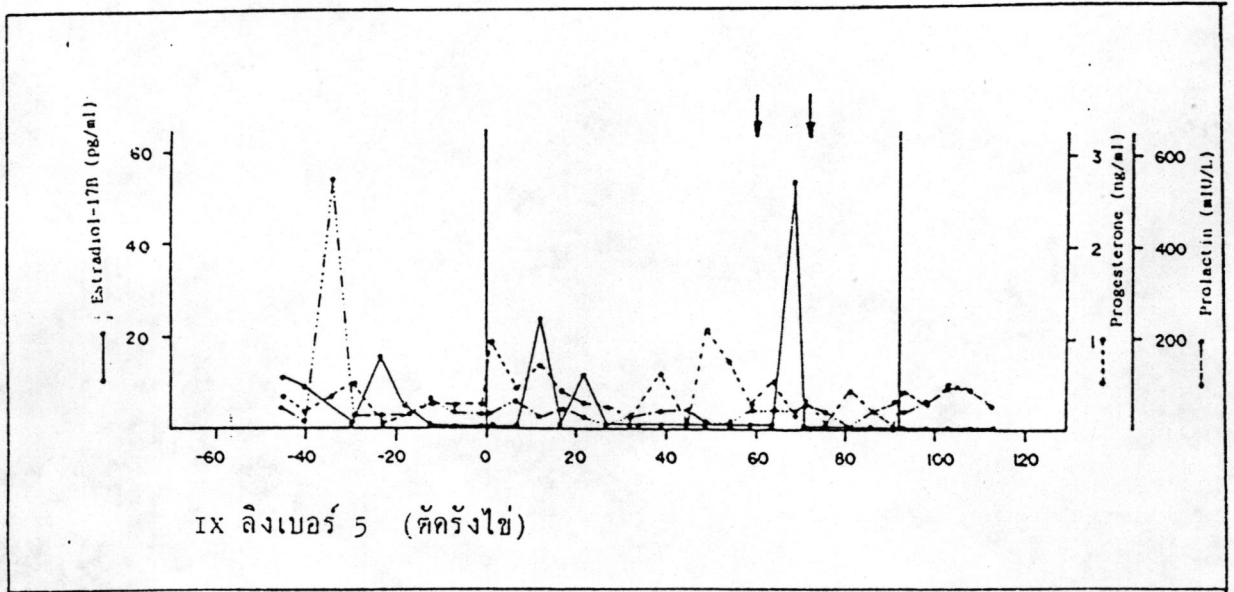


iv) ลิงเบอร์ 72







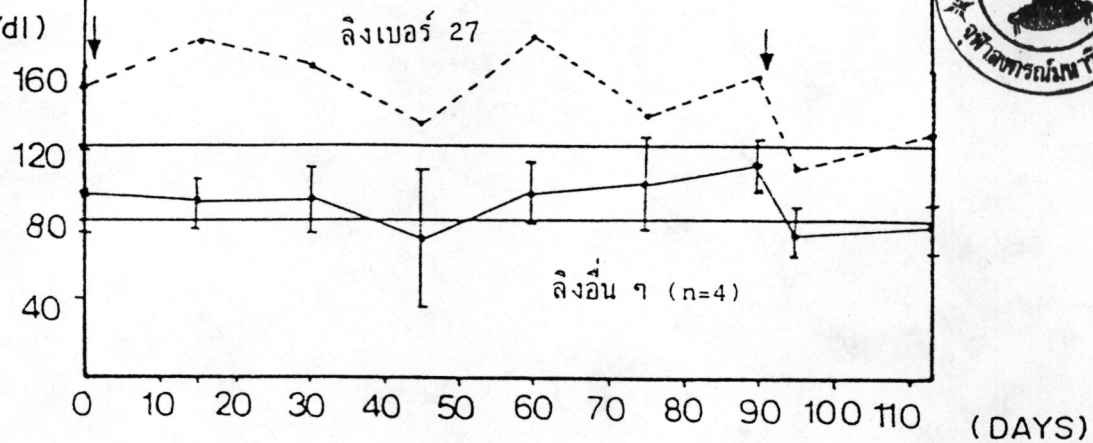


กราฟที่ 4.3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดของลิงหางยาว  
เพศเมียสูงอายุ ที่ได้รับมอร์ฟีน ไฮโดรคลอไรด์ 2.0 มก./กก./วัน

FASTING BLOOD

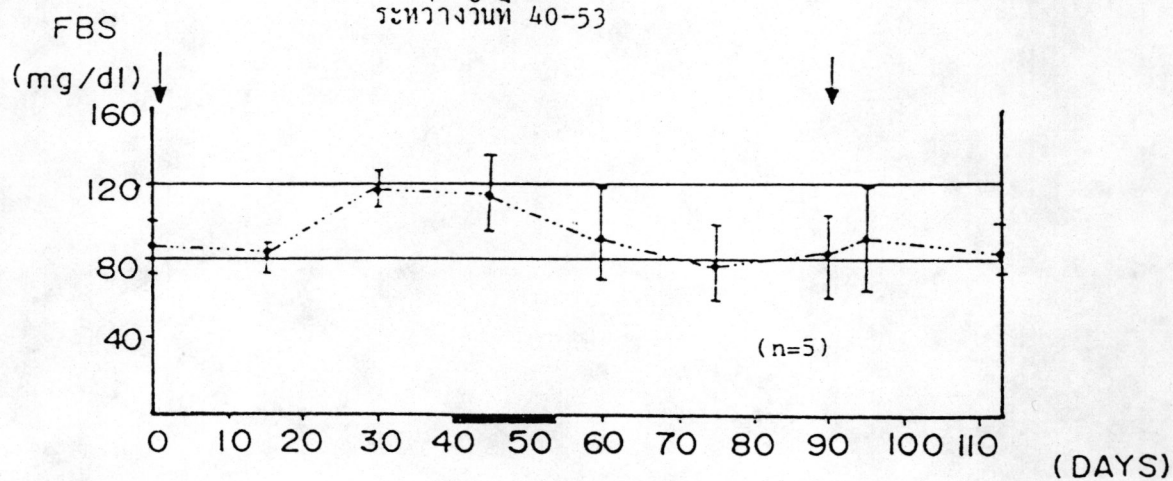
SUGAR  
(mg/dl)

ก. ไม่ได้รับโบรโมคริปติน



ข. ได้รับโบรโมคริปติน 2.5 มก./วัน

ระหว่างวันที่ 40-53



ค. ได้รับโบรโมคริปติน 2.5 มก./วัน

ระหว่างวันที่ 60-73

