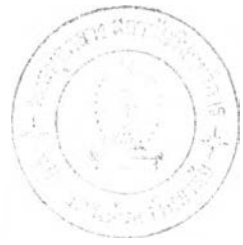

บทที่ 4

วิจารณ์ผลการทดลอง

จากการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างไทรอยด์ฮอร์โมน และรอบประจำเดือนในลิงหางยาวเพศเมีย โดยคัดเลือกเอาเฉพาะที่มีรอบประจำเดือนปกติระหว่าง 29-38 วัน ซึ่งอยู่ในพิสัยของรอบประจำเดือนปกติของลิงชนิดนี้ โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 31 วัน Saldarini และคณะ (1972) และ Shaikh และ คณะ (1978) และใกล้เคียงกับลิงวอก ซึ่งมีค่าเฉลี่ย 35.4 วัน (Kerber and Reese, 1969) และในทุก ๆ รอบประจำเดือนที่อยู่ในพิสัยเหล่านี้จะพบมีการตกไข่และติดตามด้วยระยะลูเตียล ซึ่งนานประมาณ 14-18 วัน (Varavudhi et al., 1982; Luiengpirom, 1987) แต่ในกลุ่มย่อยทั้ง 3 กลุ่ม อาจมีระยะฟอลลิคูลาร์ และระยะลูเตียลแตกต่างกันได้ Dukelow และคณะ (1979) ได้เสนอสูตรในลิงหางยาวไว้ว่า อัตราส่วนของวันที่มีการตกไข่ต่อความยาวของรอบเดือนจะมีค่าโดยประมาณเป็น 0.48±0.08 ของรอบประจำเดือนนั้น เมื่อพิจารณาจากหลักของ Dukelow ประกอบกับข้อมูลอื่น ๆ ในเอกสารที่เกี่ยวข้องแล้ว กล่าวได้ว่าระยะ D_8 และ D_{12} จะตรงกับระยะฟอลลิคูลาร์ ในทุกกลุ่มทดลองโดย D_{12} ของกลุ่มที่มีรอบประจำเดือน 29-30 วัน จะใกล้เคียงกับช่วงเวลาที่มี E_2 peak ของ mid-cycle มากที่สุด แต่กลุ่ม 33-34 วัน และกลุ่ม37-38 วัน จะต้องใช้เวลาอีกไม่น้อยกว่า 3-4 และ 5-6 วันตามลำดับ และ D_{28} จะตรงกับระยะลูเตียลของทุกกลุ่ม ส่วน D_{16} ควรจะตรงกับระยะลูเตียลตอนกลางของกลุ่มรอบประจำเดือนสั้น (29-30 วัน) แต่ใกล้เคียงกับระยะลูเตียลตอนต้น (ประมาณ 2-3 วัน) ในกลุ่มรอบประจำเดือน 33-34 วัน สำหรับกลุ่มที่มีรอบประจำเดือนนานที่สุด อาจใกล้เคียงกันช่วงที่ตกไข่หรือเริ่มจะเกิด luteinization ที่ยังไม่สามารถผลิต P ได้สูง (Luiengpirom, 1987) ความแตกต่างของความยาวรอบประจำเดือนของแต่ละกลุ่ม อาจมีผลกระทบสำคัญ ที่สามารถมองเห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับไทรอยด์ฮอร์โมน ในช่วงที่ศึกษาในระหว่างกลุ่มที่กำหนดวัน

แน่นอนในการนำซีรัมมาวิเคราะห์ได้ชัดเจนขึ้น รายละเอียดเชิงเปรียบเทียบทั้งในระหว่างวันของรอบประจำเดือนในกลุ่มเดียวกัน และในระหว่างกลุ่มที่ศึกษามีดังนี้

ผลของการวิเคราะห์หาระดับของฮอร์โมน TSH, T_4, T_3 และ FT_4 ในซีรัมของสิ่งทดลอง 3 กลุ่มที่มีความยาวรอบเดือน 29-30 วัน, 33-34 วัน และ 37-38 วัน พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($P>0.05$) ระหว่าง D_5, D_{12}, D_{19} และ D_{26} ของฮอร์โมนทั้ง 4 ตัวทุกกลุ่มการทดลอง แต่เมื่อศึกษาเปรียบเทียบวัน D_5, D_{12}, D_{19} และ D_{26} ระหว่าง 3 กลุ่มทดลอง พบว่า T_4 และ T_3 ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($P>0.05$) ส่วน FT_4 และ TSH ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($P>0.05$) เฉพาะในวัน D_5 ซึ่งถือว่าเป็นระยะต้นของระยะฟอลลิคูลาร์ในทุกกลุ่ม แต่จะแตกต่างกันใน D_{12}, D_{19} และ D_{26} ในบางคู่ของกลุ่มทดลองแสดงว่า FT_4 ซึ่งเป็นรูปแบบของ T_4 ที่พร้อมจะเข้าไปมีผลต่อเซลล์เป้าหมาย (Malkasiam and Mayberry, 1970) เป็นฮอร์โมนสำคัญ ที่บ่งชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ และการเปลี่ยนแปลงทาง endocrinology ของรังไข่ของรอบเดือนปกติได้ชัดเจนกว่าระดับฮอร์โมนทั้งหมดในซีรัม ปกติเป็นที่ยอมรับกันว่าร่างกายมีการปรับระดับของ FT_4 ในซีรัมให้คงที่ เพื่อรักษาดุลยภาพเอาไว้ แม้แต่ในภาวะตั้งครรภ์ซึ่งมีการหลั่ง TBG สูงมาก เนื่องจากได้รับการกระตุ้นจาก E_2 ให้ตับสร้าง TBG ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ทำหน้าที่ในการลำเลียง T_4 ในกระแสเลือดก็ตาม (Katz and Kappas, 1967 ; Oppenheimer, 1968 ; Glinoer et al., 1977; Sawhney et al., 1978) ภาวะเช่นนี้พบมีระดับ T_4 เพิ่มสูงขึ้นทั้งในคน (Osathamondh et al.,1976) และในสิ่งทางยาว (Suwanprasert et al.,1989) การศึกษาครั้งนี้ระดับ FT_4 ในซีรัมจะมีค่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p>0.05$) ในระหว่างรอบประจำเดือนเดียวกัน เพียงแต่เมื่อนำมาเปรียบเทียบระดับของ FT_4 ในซีรัมที่มีความยาวของรอบประจำเดือนไม่เท่ากัน กลับพบว่ากลุ่มที่มีความยาวของรอบประจำเดือนสั้น (29-30 วัน) มีแนวโน้มว่ามีกิจกรรมของการปรับระดับของ FT_4 ในเลือดในระยะต่าง ๆ ชัดเจนกว่ากลุ่มที่มีรอบประจำเดือนยาวกว่า และช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงที่เห็นชัดเจนมักจะตรงกับระยะสำคัญของ ovarian cycle ด้วย โดยจะมีค่าสูงสุดตอนใกล้ ๆ E_2 peak ก่อนไข่

ตก สำหรับ TSH ซึ่งถูกควบคุมการหลั่งโดย TRH จากไฮโปทาลามัส, การเปลี่ยนจาก T_4 ไปเป็น T_3 ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า และไทรอยด์ฮอร์โมนอิสระ (Roti et al., 1983) ซึ่งการศึกษาครั้งนี้พบมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนของ TSH ในระยะสำคัญของรอบประจำเดือนอย่างเด่นชัดที่สุด นับเป็นข้อมูลสำคัญครั้งแรก ที่สามารถพบความแตกต่างของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนในกลุ่มรอบประจำเดือนที่มีช่วงเวลาไม่เท่ากัน อันจะเป็นแนวทางที่จะสามารถติดตามศึกษาหารายละเอียดต่อไป

จากที่ให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.1, 0.2, 0.4 และ 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในลิงทั้ง 4 กลุ่ม พบว่าการตอบสนองของลิงต่อมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ที่ขนาดต่าง ๆ ไม่สัมพันธ์กับขนาดที่ให้ และแม้แต่ลิงกลุ่มทดลองเดียวกันก็ยังตอบสนองไม่เหมือนกัน ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างระหว่างสัตว์ทดลองแต่ละตัวที่มี threshold ต่อยาไม่เท่ากัน (Staelting, 1980) ผลโดยรวมจะพบว่าระดับของTSH, T_4, T_3 และ FT_4 ในซีรัมของลิงช่วงที่ได้รับมอร์ฟีนจะไม่เปลี่ยนแปลงให้เห็นอย่างชัดเจนแต่ก็มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้น และมีแนวโน้มที่จะลดลงหลังจากหยุดให้มอร์ฟีน และระดับของฮอร์โมนเหล่านี้มีค่าอยู่ในพิสัยที่ตรวจวัดได้ในลิงปกติตามธรรมชาติ (Varavudhi et al., 1989) และในห้องปฏิบัติการ (Suwanprasert et al., 1989) ซึ่งบ่งชี้ให้เห็นว่าขนาดของยาที่ใช้ศึกษาแม้จะสูงมากกว่าที่จะทำให้เกิดภาวะเสพติดในคนได้ (Ho et al., 1977) แต่ก็ยังไม่สูงพอที่จะทำให้ลิงชนิดนี้แสดงอาการผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมนให้เห็นเด่นชัด ยกเว้นพฤติกรรมทางเพศและการเปลี่ยนแปลงของ turnover rate ในช่วง 30 วันแรกที่ให้ยา ในขนาด 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (Settheetham et al., 1989) อาจเป็นไปได้ว่าต่อมไทรอยด์เป็นต่อมไร้ท่อที่สำคัญในการควบคุมกระบวนการเมตาโบลิซึมและสัมพันธ์กับการหลั่งฮอร์โมนอื่น ๆ อีกหลายชนิดในร่างกาย จึงต้องมีการปรับตัว และควบคุมตัวเองไม่ให้มีการเปลี่ยนแปลงมากเกินปกติ (Ingbar and Braverman, 1986) แต่โดยทั่วไปแล้วพบ ว่าระดับของ T_4, T_3 และ FT_4 มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้น และมักจะแกว่งขึ้นสูง หรือต่ำค่อนข้างจะสอดคล้องกับการแกว่งของระดับ TSH และจะสัง

เกตุเห็นได้อย่างชัดเจนว่าเมื่อหยุดไหมอร์ฟีนจะดับ TSH, T_4, T_3 และ FT_4

ส่วนใหญ่จะลดระดับลงอย่างชัดเจนในทุกกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีน Ho และคณะ (1977) ได้อธิบายว่ามอร์ฟีนมีผลไปลดการสร้าง cAMP ของเซลล์เป้าหมาย ทำให้ระดับของ TSH, T_4, T_3 และ FT_4 เพิ่มขึ้น หากลิงทดลองมี threshold สูง การหลั่งของฮอร์โมนก็จะไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดอาการติดยาได้ง่าย ซึ่งก็จะมีการปรับตัวทำให้การหลั่งฮอร์โมนไม่เปลี่ยนแปลงเช่นกัน และเมื่อหยุดให้มอร์ฟีนทันทีกิจกรรมของเอนไซม์ ATP-ase ที่ปรับให้สูงขึ้นก็จะมีการสร้าง cAMP ได้มากขึ้น (Ho et al., 1973) จะทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนเลยทันทีที่หยุดให้ยา อย่างไรก็ตามในการเจาะเลือดภายหลังจากหยุดให้มอร์ฟีน ในบางตัวไม่ได้เจาะทันทีหลังจากหยุด เพราะเป็นการเจาะเลือดทุก ๆ 7 วัน ดังนั้นตัวไหนที่เจาะเลือดทันทีที่หยุดให้มอร์ฟีนจึงเห็นการเปลี่ยนแปลงคือ การลดลงของระดับฮอร์โมน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง T_4 ซึ่งชัดเจนมาก และพบว่าลิงทดลองที่มีการหลั่งฮอร์โมนแกว่งมากจะสามารถปรับตัวได้เร็ว โดยภายหลังจากหยุดให้ยาการหลั่งของฮอร์โมนที่ลดลง จะกลับคืนสู่ระดับปกติภายในเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ แต่ในขณะที่ลิงทดลองบางตัวที่การหลั่งของฮอร์โมนมีการแกว่งน้อย และค่อนข้างจะตรงที่จะใช้ระยะเวลานานหลายสัปดาห์ หรืออาจจะนานจนกระทั่งหยุดการทดลองแล้วก็ยังไม่สามารถปรับระดับของฮอร์โมนให้มีค่าใกล้เคียงกับระยะก่อนได้รับยาได้

สำหรับลิงที่มีการปรับตัวได้เร็วภายหลังจากหยุดให้ยา เมื่อนำไปทดสอบความสามารถในการเจริญพันธุ์ โดยนำไปผสมพันธุ์กับเพศผู้ พบว่าสามารถตั้งครรภ์เป็นปกติได้ เช่น ลิงหมายเลข 61, 99 และ 800 และลิงทดลองทุกตัวจะยินยอมรับการผสมพันธุ์กับตัวผู้เป็นอย่างดี แม้ในช่วงที่กลับมามีรอบประจำเดือนครั้งแรก ๆ ก็ตาม ซึ่งผิดไปจากรอบประจำเดือนแรกที่ให้มอร์ฟีน (Settheetham, 1989) ลักษณะนี้จะคล้ายกับคนที่เสพยาเสพติด เช่น เมธาโดน เป็นเวลานาน ๆ จะสามารถปรับตัวให้มีรอบประจำเดือนตามปกติ และสามารถตั้งครรภ์ได้ (Santen et al., 1975)

เนื่องจากการสร้าง และหลั่งฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์จะสัมพันธ์กับฮอร์โมนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ดังนั้นจึงทำให้ระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนสัมพันธ์กับระบบสืบพันธุ์ด้วย (Ingbar and Braverman, 1986) จากการทดลองเมื่อให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์แก่สิ่งทดลอง จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งจะทำให้เกิดอาการผิดปกติต่อรอบประจำเดือน โดยทำให้มีความยาวของรอบประจำเดือนมากกว่าก่อนที่จะได้รับมอร์ฟีน หรือไม่มีประจำเดือนอีกเลย ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา เช่น สิ่งหมายเลข 601 และจะเห็นได้ชัดเจนในสิ่งทดลองกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 0.2-0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง FT_4 กับ T_4 พบว่า FT_4 มีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับ T_4 ทั้งนี้เนื่องจาก FT_4 เป็นรูปของ T_4 ที่พร้อมที่จะเข้าไปมีผลกับเซลล์เป้าหมายได้โดยตรง ดังนั้นเมื่อ T_4 สูงขึ้นหรือลดลงจึงทำให้ค่า FT_4 สูงขึ้นหรือลดลงตามไปด้วย (Malkasian and Mayberry, 1970) สำหรับ T_3 จะมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับ T_4 แต่ น้อยมากจนเกือบจะถือได้ว่าไม่มีความสัมพันธ์กันเลย โดย 70 เปอร์เซนต์ของ T_3 เป็นฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงมาจาก T_4 โดยกระบวนการ monoiodination ที่เนื้อเยื่อภายนอกต่อมไทรอยด์ (Laycock and Wise, 1983) โดยทั่ว ๆ ไป T_4 จะเปลี่ยนเป็น T_3 มากในสภาวะที่ขาดไอโอดีน และต่อมไทรอยด์มีการปรับตัวในการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน เช่น พวกที่เป็นคอพอกพอกที่ท้องถิ่น ซึ่งอยู่ในสภาพภูมิประเทศที่ขาดไอโอดีน (Ingbar and Braverman, 1986) ส่วน TSH จะมีความสัมพันธ์ไปในทางตรงกันข้ามกับ T_4 เป็นส่วนใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจาก T_4 และ T_3 ทำหน้าที่ควบคุมการหลั่ง TSH โดยกลไกย้อนกลับแบบเนกาตีฟ (Martin et al., 1970 ; Tepperman, 1971 ; Laycock and Wise, 1983 ; Ingbar and Braverman, 1986) เมื่อระดับของ T_4 และ T_3 สูงขึ้นก็จะไปยับยั้ง การหลั่งของ TSH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้ลดลง

จากผลการศึกษาครั้งนี้อาจสรุปได้ว่า

1. การหลั่งฮอร์โมน TSH, T_4, T_3 และ FT_4 ในระหว่างรอบเดือนปกติจะแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) แต่ระดับการหลั่งของ FT_4 และ TSH ในกลุ่มรอบประจำเดือนสั้น (29-30 วัน) มีค่าแตกต่างกับกลุ่มรอบประจำเดือนปานกลาง (33-34 วัน) และรอบประจำเดือนยาว (37-38 วัน) ในวัน D_{12}, D_{19} และ D_{28}

2. นอร์ฟินที่ระดับ 0.1-0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีผลกระทบต่อการหลั่ง TSH, T_4, T_3 และ FT_4 เพียงเล็กน้อยเนื่องจากสิ่งสามารถปรับตัว ให้ระดับฮอร์โมนคงอยู่ในพิสัยปกติได้ตลอดเวลาที่ได้รับยานาน 100 วัน และหลังจากหยุดให้ยา